

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 401/14

(11) 공개번호 특2000-0036120
(43) 공개일자 2000년06월26일

(21) 출원번호	10-1999-7002149
(22) 출원일자	1999년03월13일
번역문제출일자	1999년03월13일
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/15907
(86) 국제출원출원일자	1997년09월11일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 칼 스웨덴 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 키르기즈 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리 투아니아 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노 르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루 마니아 러시아 싱가포르 유고슬라비아

(30) 우선권주장	8/713,323 1996년09월13일 미국(US)
(71) 출원인	쉐링 코포레이션 둘락 노먼 씨.
	미국 뉴저지주 07033 케늘워어스시 개롭핑 힐 로드 2000
(72) 발명자	타버라스아더지 미국뉴저지07866락커웨이크레스트우드로드43 말란스알란케이 미국뉴저지07840핵캐츠타운킹스하이웨이147 아폰소아드리아노 미국뉴저지07006웨스트칼드웰우드미어로드10
(74) 대리인	이병호

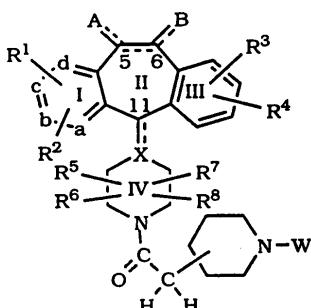
심사청구 : 없음

(54) 파르네실 단백질 트랜스퍼라제에 대한 트리사이클릭 저해제

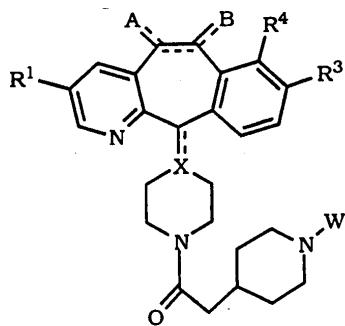
요약

본 발명은 화학식 1.0의 신규 화합물에 관한 것이다. 화학식 1.0의 화합물은 화학식 1.4 및 화학식 1.5로 표시된다.

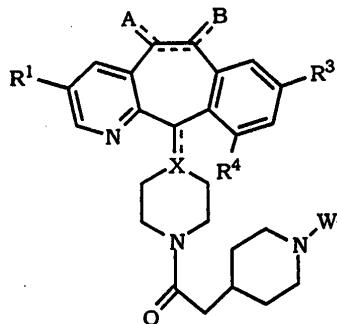
화학식 1.0



화학식 1.4



화학식 1.5



상기식에서 R^1 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 할로로부터 선택된다.

또한 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 및 종양 세포와 같은 비정상적인 세포의 성장을 저해하는 방법이 기재되어 있다.

색인어

파르네실 단백질 트랜스퍼라아제, 트리사이클릭 저해제, Ras, 종양 유전자

영세서

배경기술

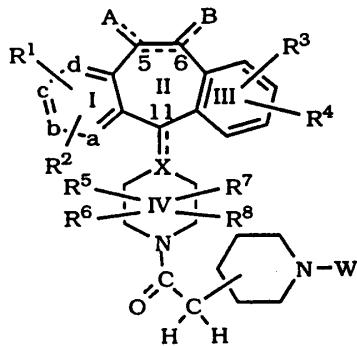
1995년 4월 20일자로 공개된 WO 95/10516은 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 저해하는데 유용한 트리사이클릭 화합물을 기술하고 있다.

파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 저해제에 대한 현재의 관심 측면에서 볼때, 당해 분야에 환영받는 기여는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 저해에 유용한 화합물이다. 이러한 기여는 본 발명에 의해 제공된다.

발명의 요약

본 발명은 파르네실 단백질 트랜스퍼라제(FPT)의 저해에 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 하기 화학식 1.0으로 표시된다.

화학식 1.0

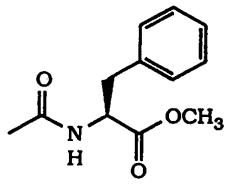


상기식에서,

a, b, c 및 d 중의 하나는 N 또는 NR^9 로, 여기서 R^9 는 O^- , $-\text{CH}_3$ 또는 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 이고 n은 1 내지 3이고, 나머지 a, b, c 및 d 기는 CR^1 또는 CR^2 를 나타내거나;

a, b, c 및 d는 각각 독립적으로, CR^1 및 CR^2 로부터 선택되고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, H, 할로, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$ (예: $-\text{OCH}_3$), $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$ (예: $-\text{SCH}_3$ 및 $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$ (여기서, t는 0, 1 또는 2임)(예: $-\text{SOCH}_3$ 및 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SCN}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC(O)R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NHC(O)R}^{10}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,



$-\text{SR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$ (예: $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ (여기서, R^{75} 는 각각 독립적으로, H 및 $-\text{C(O)OR}^{11}$ 로 이루어진 군으로부터 선택됨)(예: $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC(O)O}-3\text{급 부틸}$ 및 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오(예: 1-메틸-테트라졸-5-일티오와 같은 알킬 치환된 테트라졸-5-일티오), 알키닐, 알케닐 및 알킬(여기서, 알킬 또는 알케닐 기는 할로, $-\text{OR}^{10}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ -에 의해 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로, H, R^1 및 R^2 의 치환체 중 하나이거나, R^3 및 R^4 는 함께 벤젠 환에 융합된 포화 또는 불포화 $\text{C}_5\text{--C}_7$ 환을 나타내고 (환 III);

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로, H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, 알킬 또는 아릴(여기서, 알킬 또는 아릴은 $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 또는 $-\text{OPo}_3\text{R}^{10}$ 에 의해 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^5 는 R^6 과 함께 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내고(내거나), R^7 은 R^8 과 함께 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내며;

R^{10} 은 H, 알킬, 아릴 또는 아르알킬(예: 벤질)을 나타내고;

R^{11} 은 알킬 또는 아릴을 나타내며;

X는 N, CH 또는 11번 탄소 원자에 대한 임의의 이중 결합(점선으로 표시됨)을 함유할 수 있는 C를 나타내고;

5번 및 6번 탄소 원자 사이의 점선은 임의의 이중결합을 나타내는 것으로, 이중결합이 존재하는 경우, A 및 B는 독립적으로, $-\text{R}^{10}$, 할로, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 또는 $-\text{OC(O)R}^{10}$ 을 나타내고, 5번 및 6번 탄소 원자 사이에 이중결합이 존재하지 않는 경우에, A 및 B는 각각 독립적으로, H_2 , $(-\text{OR}^{11})_2$; H와 할로, 디할로, 알킬과 H, (alkyl)₂, H와 $-\text{OC(O)R}^{10}$, H와 $-\text{OR}^{10}$, $=\text{O}$, 아릴과 H, $=\text{NOR}^{10}$ 또는 $-0-(\text{CH}_2)_p-0-$ (여기서, p는 2, 3 또는 4임)를 나타내며;

W는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 시클로알킬기를 나타낸다.

본 발명의 화합물은 (i) 시험관 내에서, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 효능있게 저해하나 게라닐게라

닐 단백질 트랜스퍼라제는 저해하지 않고; (iii) 파르네실 수용체인 형질 전환 Ras의 형태에 의해 유도되는 표현형 변화를 차단하나 게라닐게라닐 수용체가 되도록 조작된 형질 전환 Ras의 형태에 의해 유도된 표현형 변화는 차단하지 않고;

(iv) 파르네실 수용체인 Ras의 세포내 처리를 차단하나 게라닐게라닐 수용체가 되도록 조작된 Ras의 세포내 처리는 차단하지 않으며; (v) 형질 전환 Ras에 의해 유도되는 배양시의 비정상적인 세포 성장을 차단한다.

본 발명의 화합물은 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 및 종양 유전자 단백질 Ras의 파르네실화를 저해한다. 따라서, 본 발명은 또한 위에서 기술한 유효량의 트리사이클릭 화합물을 투여함으로써 포유동물, 특히 사람에서 파르네실 단백질 트랜스퍼라제(예: ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제)를 저해하는 방법을 제공한다. 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 저해하기 위하여 환자에 본 발명의 화합물을 투여하는 것은 하기 암의 치료에 유용하다.

본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써, 형질 전환된 세포를 포함하는 세포의 이상 성장을 저해하거나 치료하는 방법을 제공한다. 세포의 이상 성장은 정상적인 조절 메카니즘과 무관한 세포 성장(예: 접촉 저해의 손실)을 의미한다. 여기에는 (1) 활성화된 Ras 종양 유전자를 발현하는 종양 세포(종양); (2) 다른 유전자에서의 종양원성 변이에 의해 Ras 단백질이 활성화된 종양 세포; 및 (3) Ras 활성화의 이상이 발생하는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포와 같은 비정상적인 성장이 포함된다.

본 발명은 또한 종양 성장의 저해 또는 치료를 필요로 하는 포유동물(예: 사람)에 본 명세서에서 기술한 유효량의 트리사이클릭 화합물을 투여함으로써 종양 성장을 저해하거나 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 위에서 기술한 화합물을 유효량 투여함으로써, 활성화된 Ras 종양 유전자를 발현하는 종양의 성장을 저해하거나 치료하는 방법을 제공한다. 저해되거나 치료될 수 있는 종양의 예로는, 이로써 제한되는 것은 아니지만, 폐암(예: 폐 선암), 췌장암(예: 외분비 췌장암 등의 췌장암), 결장암(예: 결장 선암 및 결장 선종 등의 결장직장암), 골수성 백혈병(예: 급성 골수성 백혈병(Acute myelogenous leukemia; AML)), 갑상선 소포성 암, 골수형성 이상 증후군(myelodysplastic syndrome; MDS), 방광암, 표피암, 유방암 및 전립선암 등이 포함된다.

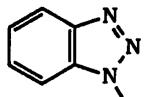
본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 포유동물(예: 사람)에 본 명세서에서 기술한 유효량의 트리사이클릭 화합물을 투여함으로써, 다른 유전자에서의 종양 유전자 변이에 의해 Ras 단백질이 이상하게 활성화된, 즉 변이에 의해, Ras 유전자 자체가 종양 유전자 형태로 활성화되지 않은 - 양성 및 악성 증식성 질환을 저해하거나 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 티로신 키나제 종양 유전자(예: neu, src, abl, lck 및 fyn)의 변이 또는 과잉 발현으로 인하여 Ras가 활성화되는 양성 증식성 질환인 신경섬유종증 또는 종양은 본 명세서에 기술한 트리사이클릭 화합물에 의해 저해되거나 치료될 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 트리사이클릭 화합물은 세포의 이상 성장을 저해하거나 치료한다. 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 이들 화합물은 G-단백질 이소프레닐화를 차단하여, 이들을 증식성 질환(예: 종양 성장 및 암)의 치료에 유용하게 만들고자 하는 G-단백질 기능(예: ras p21)의 저해를 통하여 작용할 수 있다고 여겨진다. 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 이들 화합물은 ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 저해함으로써, ras 형질 전환된 세포에 대하여 항증식 활성을 나타낸다고 여겨진다.

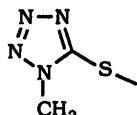
발명의 상세한 설명

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 다른 언급이 없는 한 하기 용어들은 다음에 정의한 바와 같이 사용된다:

MH⁺는 질량 스펙트럼에서 2분자의, 분자 이온 + 수소를 나타내며;



벤조트리아졸-1-일옥시는 화학식



1-메틸-테트라졸-5-일티오는 화학식

아실은 -C(0)-알킬, -C(0)-알케닐, -C(0)-알키닐, -C(0)-시클로알킬, -C(0)-시클로알케닐 또는 -C(0)-시클로알키닐을 나타내고;

알케닐은 1개 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합을 갖고, 2 내지 12개, 바람직하게는 2 내지 6개 및 가장 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 및 측쇄형의 탄소쇄를 나타내며;

알키닐은 1개 이상의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 갖고, 2 내지 12개, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 및 측쇄형의 탄소쇄를 나타내고;

알킬 (알콕시, 아르알킬 및 헤테로아릴알킬의 알킬 부분을 포함하는)은 직쇄 및 측쇄형의 탄소쇄를 나타내고, 1 내지 20개, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며;

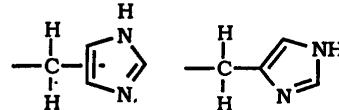
아르알킬은 앞에서 정의한 알킬기, 바람직하게는 -CH₂- (예: 벤질)에 결합된, 하기에서 정의하는 바와 같

은 아릴기를 나타내고:

아릴은 (아르알킬, 아릴옥시 및 아릴알킬옥시의 아릴 부분을 포함하는) 6 내지 15개의 탄소 원자를 함유하고, 1개 이상의 방향족 환(예: 아릴은 페닐 환임)을 갖는 카보사이클릭기로, 카보사이클릭기의 모든 유용한 치환성 탄소 원자는, 카보사이클릭기가 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 페녹시, CF_3 , 아미노, 알킬 아미노, 디알킬아미노, $-\text{COOR}^{10}$ 또는 $-\text{NO}_2$ 중 1개 이상으로 임의로 (예: 1 내지 3) 치환되는, 가능한 결합점으로서 간주되며;

아로일은 $\text{C}(0)$ -아릴 (여기서 아릴은 상기 정의된 바와 같음)이고;

$-\text{CH}_2-$ 이미다졸릴은, 이미다졸 환의 치환가능한 탄소가 $-\text{CH}_2-$ 에 결합된 이미다졸릴기를 나타내는 것으로,



즉, 예를 들면 $-\text{CH}_2-(2-, 4- \text{ 또는 } 5-)$ 이미다졸릴과 같은

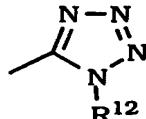
사이클로알킬은 탄소수 3 내지 20, 바람직하게는 탄소수 3 내지 7의 직쇄 또는 측쇄형인 포화된 카보사이클릭 환을 나타내고;

사이클로알케닐은 탄소수가 3 내지 8이고 환중에 탄소 대 탄소 이중결합을 1개 이상 갖는 카보사이클릭 환을 나타내며;

사이클로알키닐은 탄소수가 8 이상, 바람직하게는 8 내지 15이고 환중에 탄소 대 탄소 삼중결합을 1개 이상 갖는 카보사이클릭 환을 나타내고;

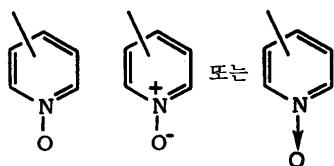
할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타내며;

헤테로아릴은, O, S 및 N으로부터 선택되고 카보사이클릭 환을 차단하며 방향족 특성을 제공하기에 충분한 수의 비편재 pi 전자를 갖는 헤테로 원자를 1개 이상 가지며, R^3 및 R^4 에 의해 임의로 치환되는 사이클릭 기로, 방향족 헤테로사이클릭 기는 바람직하게는 2 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 사이클릭기이며, 그 예로는 (1) 티에닐(예: 2- 또는 3-티에닐), (2) 이미다졸릴(예: 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴), (3) 트리아졸릴(예: 3- 또는 5-[1,2,4-트리아졸릴], 3-아미노-1,2,4-트리아졸릴), (4) 테트라졸릴, (5) 치환된 테트라졸릴, 예



릴, (5) 치환된 테트라졸릴, 예

[여기서, R^{12} 는 (a) 아릴(예: 페닐), (b) 아르알킬 (예: 벤질), (c) 헤테로아릴알킬 (헤테로아르알킬), (d) 알킬(예: 메틸) 또는 (e) 이들의 치환된 유도체 (치환체는 $-\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, 알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨) 단, 치환체가 (d)의 알킬기의 α 탄소상에는 존재하지 않음 (즉, R^{12} 가 알킬인 경우 (e)의 상기 치환체는 상기 알킬기의 α 탄소상에 존재하지 않음)], (6) 티아졸릴 (또는 티아질) (예: 2-, 4- 또는 5-티아졸릴), (7) 피리미디닐 (예: 2-, 4- 또는 피리미디닐), (8) 피라지닐(예: 2-피라지닐), (9) 피리다지닐(예: 3- 또는 4-피리다지닐), (10) 트리아지닐 (예: 2-, 4- 또는 6-[1,3,5-트리아지닐]), (11) 3- 또는 5-티아디졸릴, (12) 벤즈옥사졸릴 (예: 2-벤즈옥사졸릴), (13) N-치환된 3-피라졸릴, (14) 옥사졸릴(예: 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴), (15) 2-, 또는 4-피리딜 또는 피리딜 N-옥사이드 (R^3 및 R^4 에 의해 임의로 치환됨) (여기서, 피리딜 N-옥사이드는 다음과 같이 나타낼 수 있다:



퓨린으로부터 유도된 라디칼 (예: 2-, 6-, 또는 8-), (20) 아데닌으로부터 유도된 라디칼 (6- 또는 8-아데니닐), (21) 이소퀴놀리닐 (2- 또는 7-), (22) 퀴놀리닐 (2- 또는 4-), (23) 피리도피라지닐 (2-, 3-, 5- 또는 7-), (24) 나프티리디닐 (2-, 4-, 5- 또는 7-), (25) 이소티아졸릴, (26) 푸라자닐, 및 (27) 옥사디아졸릴 (예: 1,2,4-옥사디아졸릴, 5-아미노-1,2,4-옥사디아졸릴, 및 3-아미노-1,2,4-옥사디아졸릴)이 있으며;

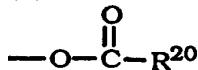
헤테로아릴알킬은, 위에서 정의한 바와 같은 알킬기, 바람직하게는 $-\text{CH}_2-$ 인 알킬 그룹에 결합된, 위에서 정의한 바와 같은 헤테로아릴 기 (예: $-\text{CH}_2-(4- \text{ 또는 } 5-)$ 이미다졸릴)를 나타내고;

헤테로사이클로알킬은 3 내지 15개, 바람직하게는 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{10}$ (여기서, R^{10} 은 위에서 정의한 바와 같음) 또는 $-\text{NR}^{32}-$ (여기서 R^{32}

(1) 헤테로아릴, (2) 헤테로사이클로알킬, (3) 아실, (4) 아로일, (5) 알콕시카보닐, (6) 아릴옥시카보닐, (7) 아릴알킬옥시카보닐, (8) 술포닐 [예: $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 로, R^{14} 는 알킬, 헤테로아릴, 아르알킬

및 헤테로아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨] 및 (9) 포스포닐 [예: $-P(O)(OR^{16})_2$ -로, 여기서 R^{16} 예를들면, 알킬 (예, 에틸)임]로 이루어진 군으로부터 선택됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로기에 의해 차단되는 포화된 직쇄 또는 측쇄형의 카보사이클릭 환을 나타내고, 적절한 헤테로 사이클로알킬기로는

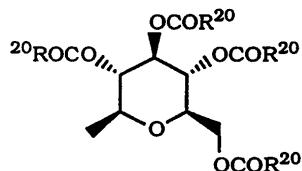
- (1) 테트라하이드로푸라닐 (예: 2- 또는 3-테트라하이드로푸라닐),
- (2) 테트라하이드로티에닐 (예: 2- 또는 3-테트라하이드로티에닐),
- (3) 피페리디닐 (예: 2-, 3- 또는 4-피페리디닐),
- (4) 피롤리디닐 (예: 2- 또는 3-피롤리디닐),
- (5) 피페라지닐 (예: 2- 또는 3-피페라지닐),
- (6) 디옥사닐 (예: 2-디옥사닐),
- (7) 테트라하이드로피라닐,
- (8) 피라노시딜 (즉, 피라노시드로부터 유도된 라디칼) (예: $-OH$ 기 1개 이상이 아실화되어



(또한 $-OCOR^{20}$ 또는 $-OC(O)R^{20}$ 으로 나타냄) (예: $-OCOCH_3$)기를 생성시키는 피라노스 (예: 글루코피라노스, 만노피라노스 및 갈락토피라노스)로, 예를들면, 글루코시드 (글루코시딜)

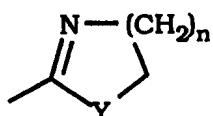
(여기서, R^{20} 은 알킬 (예, 메틸)임),

(9) 푸라노시딜 (즉, 푸라노시드로부터 유도된 라디칼) (예: $-OH$ 기 1개 이상이 아실화되어 $-O-(O)CR^{20}$ (예: $-O-(O)CCH_3$)기를 생성시키는 푸라노스 (예: 리보푸라노스 및 데옥시리보푸라노스)로, 예를들면, 푸라노시드



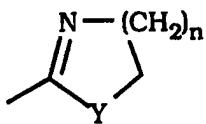
(여기서, R^{20} 은 상기 정의된 바와 같음),

- (10) 트리메틸렌 옥사이드로부터의 라디칼 (예: 3-옥세타닐),
- (11) 아제티딘으로부터의 라디칼,
- (12) 1-아자사이클로헵타닐,
- (13) 퍼하이드로이소퀴놀리닐,
- (14) 데카하이드로퀴놀리닐,
- (15) 1,4-디옥사닐,
- (16) 1,3-디옥사닐,
- (17) 티아졸리디닐, 및
- (18) 하기식의 사이클릭 구아니딘 (Y 는 NR^{22} 임) 또는 사이클릭 아미딘 (Y 는 CH_2 임)



(여기서 n 은 1 또는 2이고; Y 는 이며:

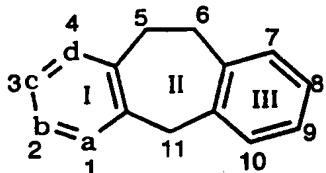
R^{24} 는 H, 알킬, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨), 사이클릭 구아니딘의 예로는 하기식



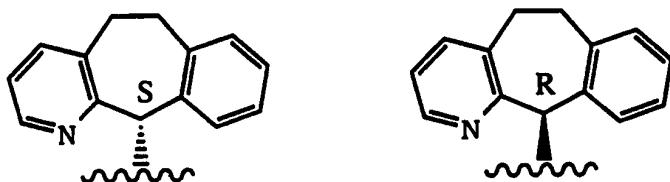
(여기서 Y는 $-NR^{24}$ 이고 R^{24} 는 H이며, n은 1임) 것이 있고, 사이클릭 아미딘의 예로는 Y가 CH_2 이고 n이 1인 화합물이 있다.

다음의 용매 및 시약은 본 명세서에서 제시되는 약어로 표시된다: 에탄올(EtOH), 메탄올(MeOH), 아세트산(HOAc 또는 AcOH), 에틸 아세테이트(EtOAc), N,N-디메틸포름아미드(DMF), 트리플루오로아세트산(TFA), 트리플루오로아세트산 무수물(TFAA), 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(DEC), 디이소부틸알루미늄 수소화물(DIBAL), 및 4-메틸모르폴린(NMM)이 있다.

치환체 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 의 위치는 번호매김 환 구조를 기본으로 한다:

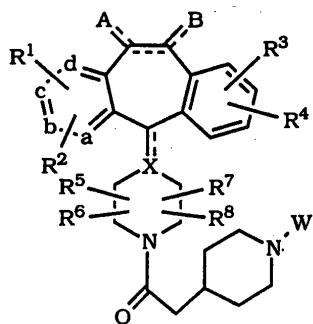


당해 분야의 숙련가들은 C-11 결합에서의 S 및 R 입체화학이 존재함을 인식할 것이다:

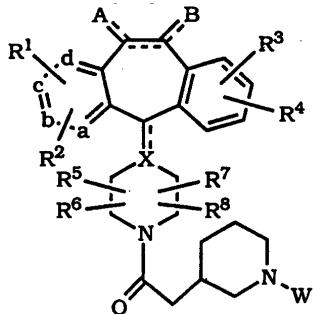


화학식 1.0의 화합물로는 기저 피페리디닐기가 4- 또는 3-피페리디닐기인 화합물, 즉, 다음의 화학식 1.1 또는 1.1A의 화합물이 있다:

화학식 1.1



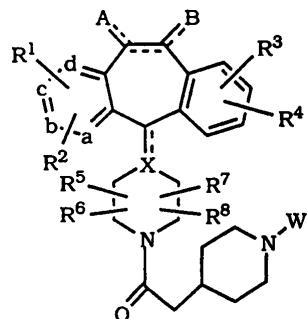
화학식 1.1A



화학식 1.0의 화합물로는 R² 및 R⁴가 H이고, R¹ 및 R³이 할로 (바람직하게는 Br 또는 Cl로부터 독립적으로 선택됨)인 화합물이 있다. 예를들면, R¹이 Br이고 R³이 Cl이다. 이들 화합물로는 R¹이 3-위치에 존재하고 R³이 8-위치에 존재하는, 즉 3-Br 및 8-Cl인 화합물이 있다. 화학식 1.0의 화합물에는 또한 R²가 H이고, R¹, R³ 및 R⁴가 할로 (바람직하게는 Br 또는 Cl로부터 독립적으로 선택됨)인 화합물이 있다.

바람직하게는, 화학식 1.0의 화합물은 화학식 1.1의 화합물로 표시된다:

화학식 1.1

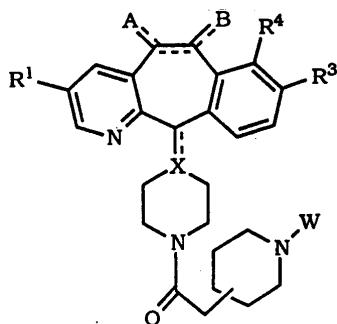


상기식에서, 모든 치환체는 화학식 1.0에서 정의한 바와 같다.

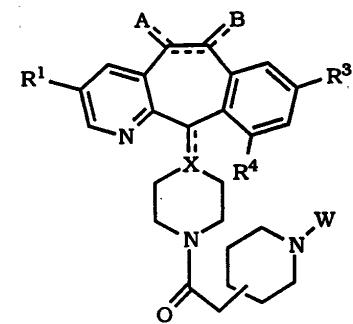
바람직하게는, R²가 H이고 R¹, R³ 및 R⁴가 할로이며; a가 N이고 b, c 및 d가 탄소이고; A 및 B가 각각 H₂O이며; C5와 C6 사이의 임의의 결합은 존재하지 않고; X가 CH이며; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸이 H이다. 더욱 바람직하게는, R¹, R³ 및 R⁴가 Br 또는 Cl로부터 독립적으로 선택된다. 가장 바람직하게는, R¹이 Br이고, R³ 및 R⁴가 Cl 및 Br로부터 독립적으로 선택된다.

더욱 바람직하게는, 화학식 1.0의 화합물이 화학식 1.2 및 화학식 1.3의 화합물이다:

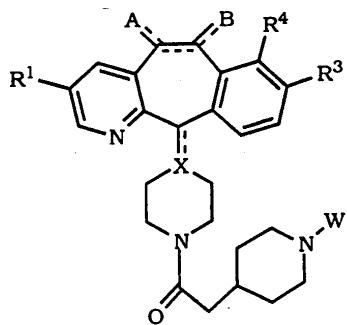
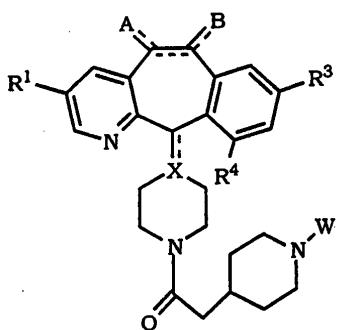
화학식 1.2



화학식 1.3



가장 바람직하게는, 화학식 1.4 및 1.5의 화합물이다:

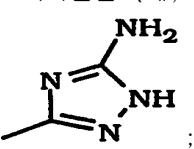
화학식 1.4**화학식 1.5**

상기식에서, R^1 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 할로, 바람직하게는 Br 또는 Cl로부터 선택되고; A, B, X 및 W는 화학식 1.0에 대해 정의된 바와 같다.

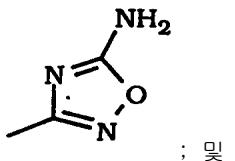
더욱 바람직하게는, A 및 B가 각각 H_2 이고; C5와 C6 사이의 임의의 결합이 존재하지 않으며; X가 CHO이다. 가장 바람직하게는, R^1 이 Br이고; R^3 및 R^4 가 독립적으로 Br 또는 Cl이며, 더더욱 바람직하게는, R^3 이 Cl이고 R^4 가 Br이며; A 및 B가 각각 H_2 이고; C5와 C6 사이의 임의의 결합이 존재하지 않으며; X가 CH이고; R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 H 이다.

W에 대한 바람직한 헤테로아릴기의 예로는 (1) 1-페닐-1H-테트라졸-5-일; (2) 피리딜 (예, 2- 또는 4-피리딜); (3) 티아졸릴 (예, 2-티아졸릴); (4) 벤즈옥사졸릴 (예, 2-벤즈옥사졸릴); (5) 피리미디닐 (예,

2-피리미디닐); (6) 3-아미노-1,2,4-트리아졸릴



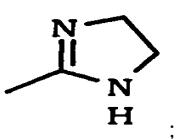
(7) 5-아미노-1,2,4-옥사디아졸릴

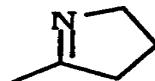


(8) 3-아미노-1,2,4-옥사디아졸릴

에 대한 헤테로사이클로알킬기의 예로는 통상적으로

(1) 사이클릭 구아니딘, 예,

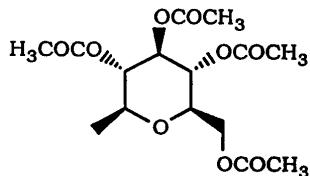




(2) 사이클릭 아미딘, 예,

(3) 5 및 6원 헤테로사이클로알킬 환; 및

(4) 피라노시딜 (피라노시드로부터 유도), 예, 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-1-베타-D-글루코파라노실, 즉



이 있다.

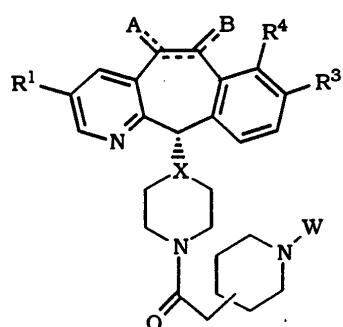
바람직한 헤테로사이클로알킬기는 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-1-베타-D-글루코파라노실이다.

W에 대한 사이클로알킬기의 예로는 일반적으로 사이클로프로판, 사이클로펜탄, 및 사이클로헥산이 있다. 따라서, W는 통상적으로 사이클로펜坦이다.

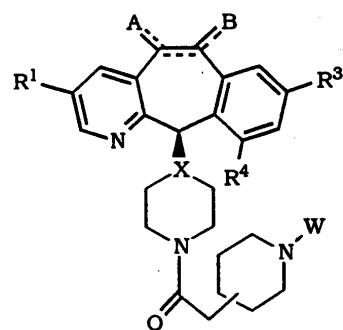
W에 대한 아릴기의 예로는 일반적으로 페닐이 있다.

화학식 1.2A 및 1.3A의 화합물은, X가 CH 또는 N이고, R¹, R³ 및 R⁴가 할로인 것이 바람직하다.

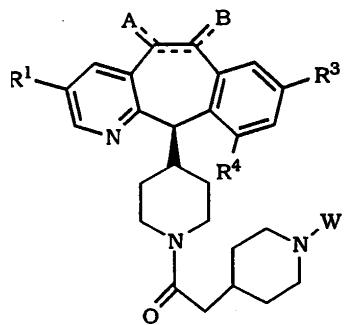
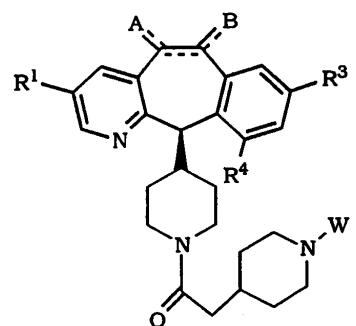
화학식 1.2A



화학식 1.3A

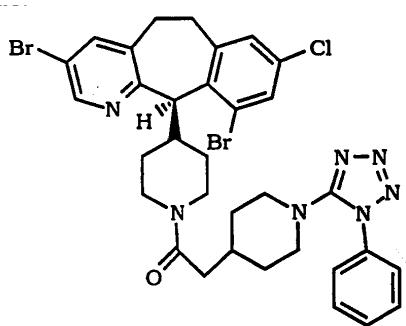


본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 1.4A 및 1.5A로 표시되는 것이다:

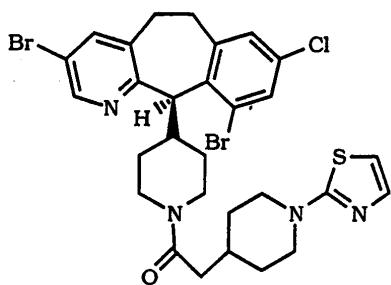
화학식 1.4A**화학식 1.5A**

상기식에서 R^1 , R^3 및 R^4 는 할로이고 나머지 치환체는 상기 정의된 바와 같으며, 화학식 1.5A의 화합물이 더욱 바람직하다.

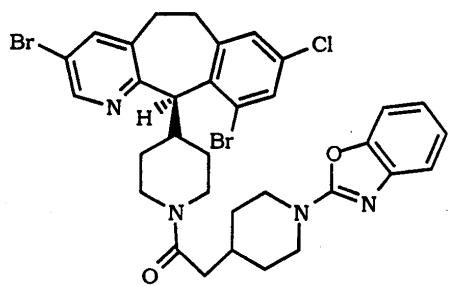
W가 헤테로아릴인 화학식 1.0의 대표적인 화합물은 다음과 같다:

화학식 2.0

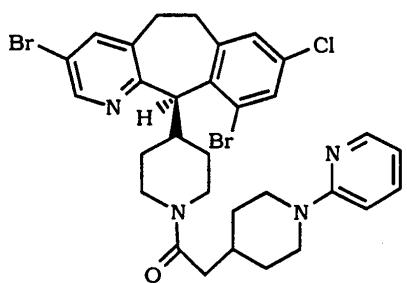
화학식 3.0



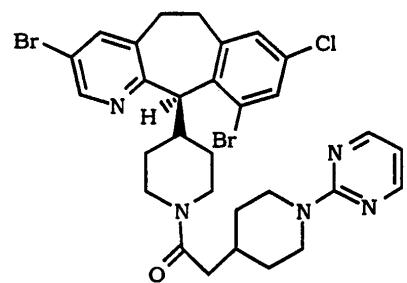
화학식 4.0



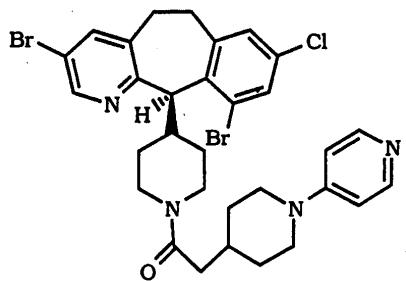
화학식 5.0



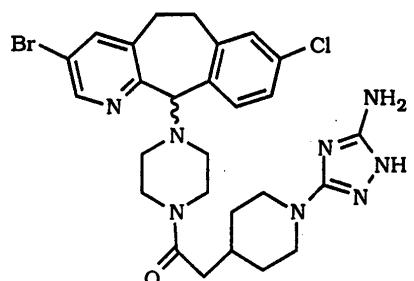
화학식 6.0



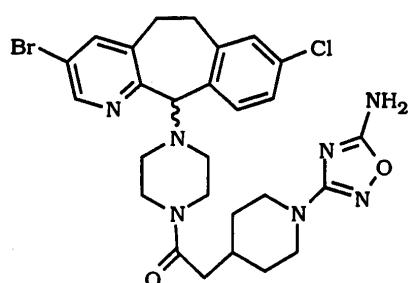
화학식 7.0



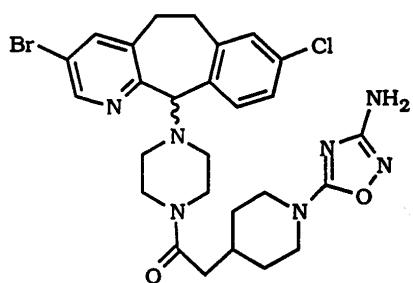
화학식 7.1



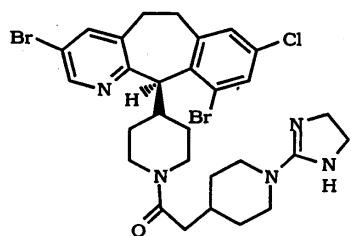
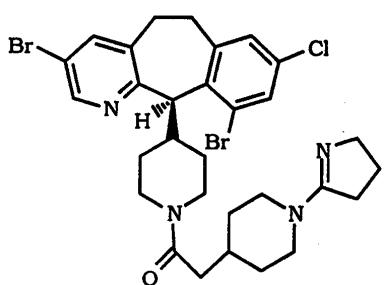
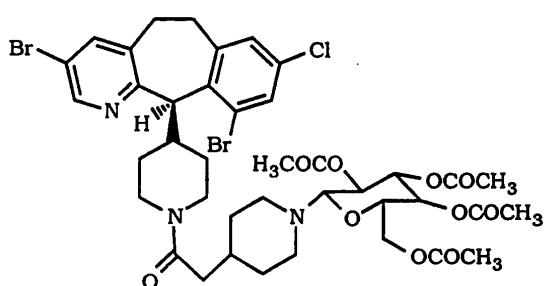
화학식 7.2



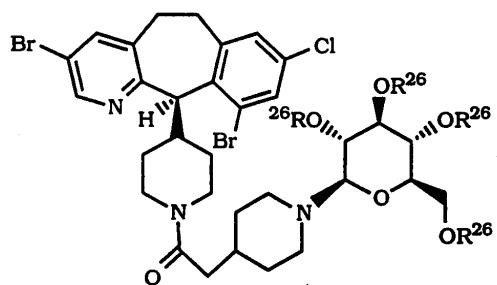
화학식 7.3



W가 해테로사이클로알킬인 화학식 1.0의 대표적인 화합물은 다음과 같다:

화학식 9.1**화학식 9.2****화학식 9.3**

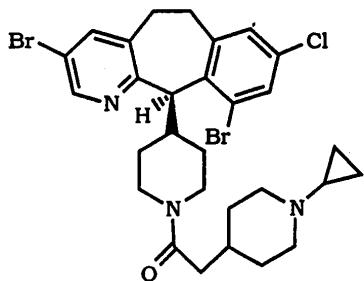
당해 분야의 숙련가들은 화학식 9.30I 또한 화학식 9.4로 표시될 수 있음을 인지할 것이다:

화학식 9.4

상기식에서 R²⁶은 -C(O)CH₃이다.

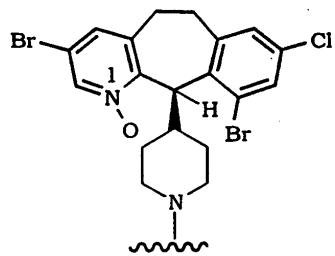
W가 사이클로알킬인 화학식 1.0의 대표적인 화합물은 다음과 같다:

화학식 9.0



본 발명의 화합물로는 또한 1-N-옥사이드--, 즉, 예를들면, 화학식 1.6의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 있다:

화학식 1.6



상기식에서 은 화합물의 나머지 잔기를 나타낸다.

화합물의 광학 회전((+)- 또는 (-)-)은 25 °C에서 메탄올 또는 에탄올중에서 측정한다.

본 발명은 무정형 상태 또는 결정 상태의 상기 화합물을 포함한다.

환 시스템안으로 그려진 선은, 제시된 결합이 치환 가능한 환 탄소 원자 중의 하나에 결합될 수 있음을 나타내는 것이다.

본 발명의 특정 화합물은, 아트로프이성체(즉, 10-브로모 치환체의 존재로 인하여 11-탄소 원자가 융합된 벤젠 환의 평면 위 또는 아래에 존재하도록 7-원환이 고정된 배위로 존재하는 화합물)를 포함하여 상이한 이성체형(예: 애난티오머 및 디아스테레오 이성체) 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 형태 및 라세미 혼합물을 포함하는 혼합 형태의 모든 이성체를 포함한다. 엔올 형태도 또한 포함된다.

특정의 트리사이클릭 화합물들, 예를 들면, 카복실 또는 폐놀성 하이드록시기를 갖는 화합물은 본래 산성일 것이다. 이들 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는 나이트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 금 및 은 염이 포함될 수 있다. 또한, 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민 및 N-메틸글루카민 등의 약제학적으로 허용되는 아민과 형성하는 염도 포함한다.

특정의 염기성 트리사이클릭 화합물들도 또한 약제학적으로 허용되는 염(예: 산 부가염)을 형성한다. 예를 들면, 피리도-질소 원자는 강산과 염을 형성할 수 있는 한편, 염기성 치환체(예: 아미노기)를 갖는 화합물들도 보다 약산과 염을 형성한다. 염 형성에 적합한 산의 예로는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설포산과 다른 무기 및 카복실산이 당해 분야의 전문가에게 잘 공지되어 있다. 염은 유리 염기 형태를 염을 생성하기에 충분한 양의 원하는 산과 통상의 방법으로 접촉시켜 제조한다. 유리 염기 형태는, 염을 적절한 묽은 염기 수용액(예: 묽은 수성 NaOH, 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산나트륨)으로 처리하여 재생성시킬 수 있다. 유리 염기 형태는 특정의 물리적 특성(예: 극성 용매 중의 용해도)에 있어서 이들 각각의 염 형태와 다소 상이하지만, 그외에 점에 있어서는 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위한 이들 각각의 유리 염기 형태와 동등하다.

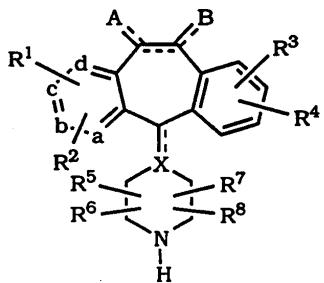
이러한 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 범위 내에서 약제학적으로 허용되는 염으로 간주되며, 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위한 상응하는 화합물의 유리 형태와 대등한 것으로 여겨진다.

본 발명의 화합물은 본 명세서에 각각 참조로 인용된 1995년 4월 20일자로 공개된 WO 95/10516, 1995년 3월 24일자로 출원된 특허원 제08/410,187호, 1995년 12월 22일자로 출원된 특허원 제08/577,951호 (현재

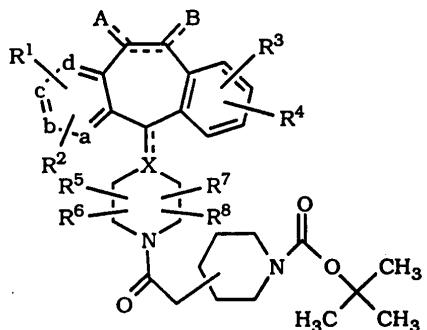
는 포기되었음), 1996년 3월 13일자로 출원된 특허원 제08/615,760호 (현재는 포기되었음), 1997년 7월 3일자로 공개된 WO 97/23478 (여기에는 1996년 9월 13일자로 출원된 특허원 제08/577,951호 및 제08/615,760호, 및 특허원 제08/713,323호의 발명대상이 기재되어 있음)에 기술된 방법 및 하기에 기술되는 방법에 따라 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물은 하기 화학식 10.0의 화합물과, 보호기로 보호된 피페리디닐 아세트산 (예, 1-N-t-부톡시카보닐피페리디닐 아세트산)을 DMF중의 25°C에서, DEC/HOBt/NMM과 함께 18시간 동안 반응시켜 화학식 11.0의 화합물을 수득함으로써 제조할 수 있다.

화학식 10.0

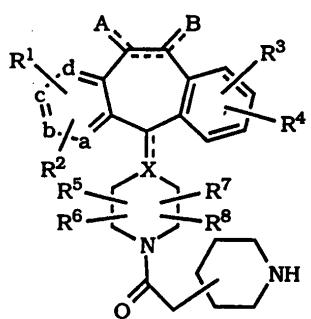


화학식 11.0

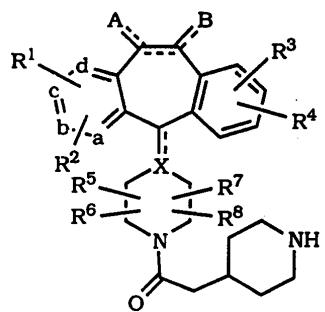


이어서 화학식 11.0의 화합물을 디옥산 및 메탄올중에서 TFA 또는 10% 황산과 반응시킨 다음 NaOH와 반응시켜 화학식 12.0의 화합물을 수득한다:

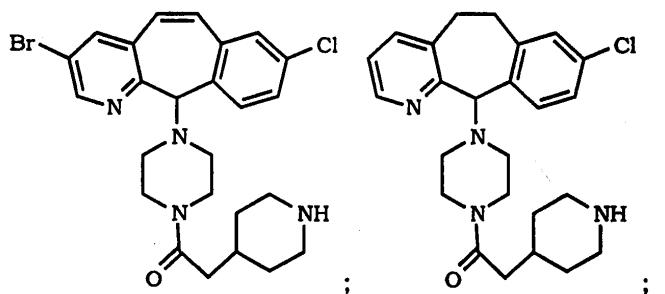
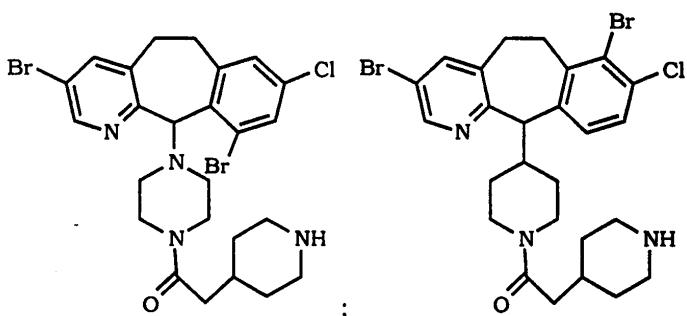
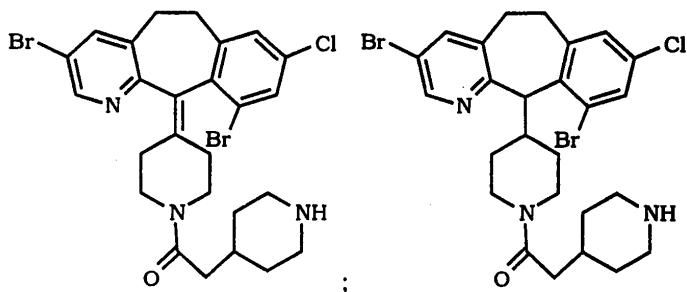
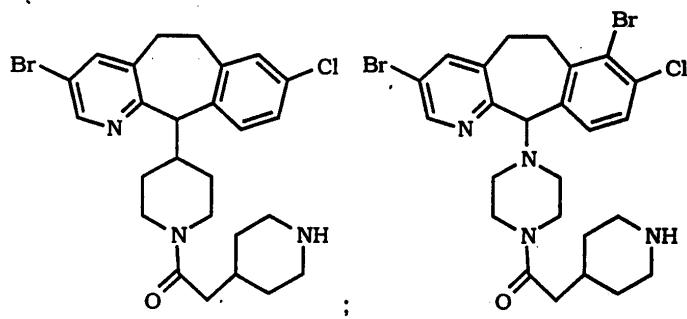
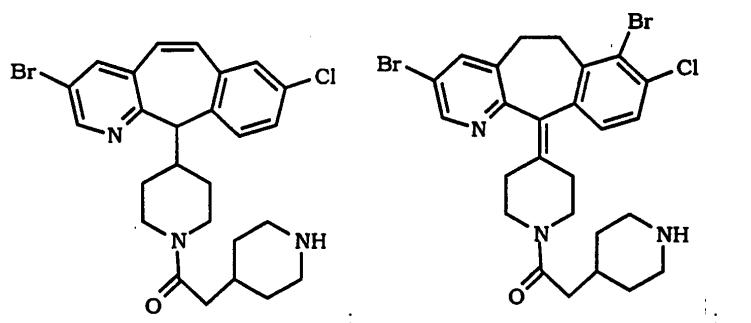
화학식 12.0

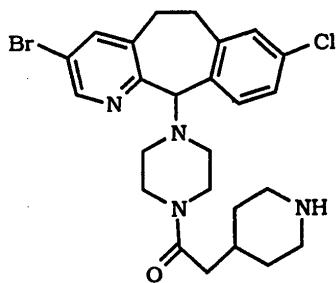


예를들어, 화학식 13.0의 화합물은 상기한 바와 같이 화학식 10.0의 화합물을 1-N-t-부톡시-카보닐피페리디닐-4-아세트산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 13.0

예를들어, 화학식 13.0의 화합물로는 다음과 같은 것들이 있다:

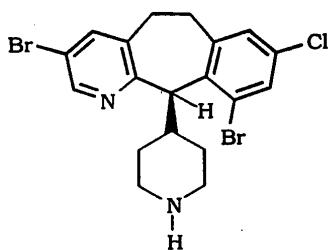




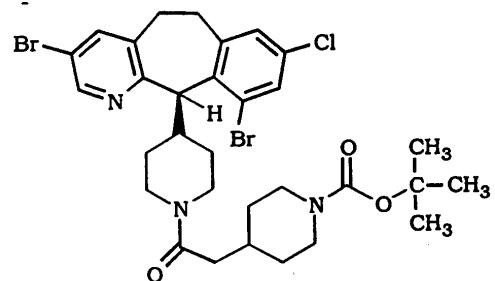
이들 화합물의 제조는 각각 하기 제조 실시예 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12 및 13에 기술되어 있다.

본 발명의 화합물은, 하기 화학식 10.1의 화합물과 보호기로 보호된 적절한 피페리디닐 아세트산 (예, 1-N-t-부톡시카보닐피페리디닐 아세트산)과 DMF중의 약 25 °C에서, DEC/HOBt/NMM과 함께 18시간 동안 반응 시켜 화학식 11.1의 화합물을 수득함으로써 제조할 수 있다.

화학식 10.1

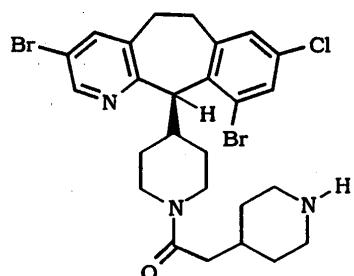


화학식 11.1



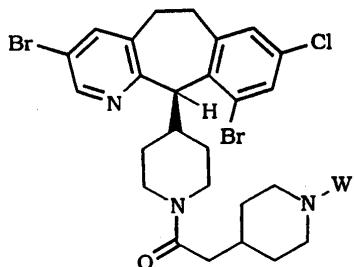
이어서 화학식 11.1의 화합물을 디옥산 및 메탄올중에서 TFA 또는 10% 황산과 반응시킨 다음 NaOH와 반응 시켜 화학식 13.1의 화합물을 수득한다.

화학식 13.1



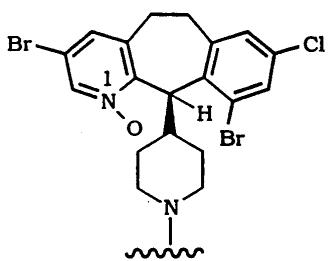
화학식 1.7로 표시되는 본 발명의 아미드 화합물은, 화학식 13.1의 화합물과 적절한 카복실산을, DEC 및 HOBt와 같은 커플링제의 존재하에 디메틸포름아미드중에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 다르게는, 화학식 13.1의 화합물을 피리дин과 같은 용매중에서 산 클로라이드 또는 산 무수물과 반응시킬 수 있다.

화학식 1.7

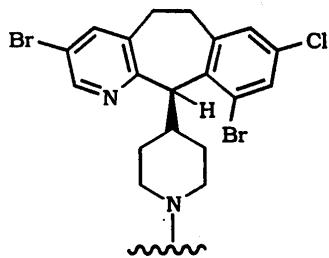


화학식 1.6으로 표시되는 1-N-O기를 갖는 화합물은, 화학식 1.8의 대응하는 피리딜 화합물을 메타-클로로페록시벤조산으로 산화시킴으로써 제조할 수 있다:

화학식 1.6



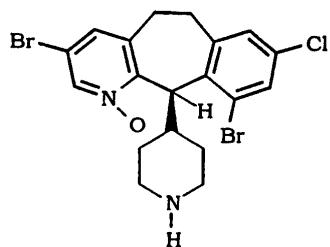
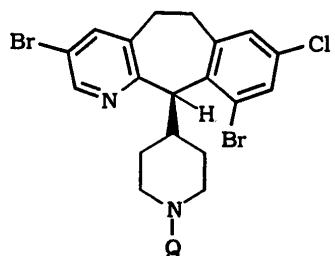
화학식 1.8



상기 반응은 적합한 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄 (통상적으로 무수) 또는 메틸렌 클로라이드중에서, 적합한 온도에서 수행하여 트리사이클릭 환 시스템의 환 I의 1번 위치에 N-O 치환체를 갖는, 본 발명의 화합물을 수득한다.

일반적으로, 출발 트리사이클릭 반응물의 유기 용매 용액을 m-클로로페록시벤조산을 가하기전에 약 10 °C로 냉각시킨다. 이어서 반응 기간 동안 반응물을 실온으로 가온시킨다. 표준 분리 방법을 이용하여 목적하는 생성물을 회수할 수 있다. 예를 들면, 반응 혼합물을 적합한 염기의 수용액, 예컨대 포화 중탄산나트륨 또는 NaOH (예, 1N NaOH)로 세척한 다음, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 생성물을 함유하는 용액을 진공하에서 농축시킨다. 생성물을 표준 방법, 예로, 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피 (예, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피)로 정제할 수 있다.

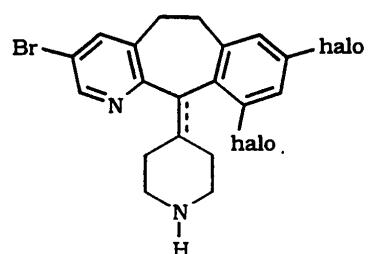
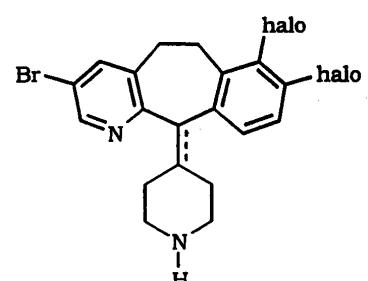
다르게는, 화학식 10.1A의 N-O- 화합물은 화학식 10.1B의 중간체를 상기 m-클로로페록시벤조산을 사용하는 산화 공정을 이용해 제조할 수 있다:

화학식 10. 1A**화학식 10. 1B**

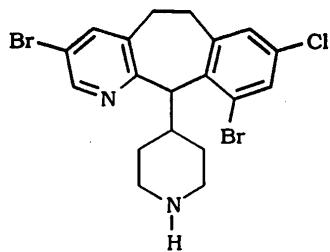
상기식에서 Q는 보호기로서, 예컨대 BOC이다.

산화후 당해 분야에 속지된 기술을 이용해 보호기를 제거한다. 이어서 N-O-중간체를 계속 반응시켜 본 발명의 화합물을 수득한다.

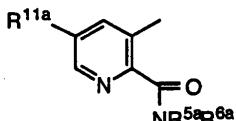
화학식 10.0의 화합물로는 화학식 10.1A 및 10.1B의 화합물이 있으며, 예로는 화학식 10.2의 화합물이 있다.

화학식 10.0A**화학식 10.0B**

화학식 10.2

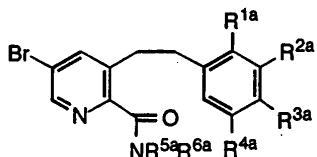


화학식 10.0A 및 10.0B의 화합물은 또한 미합중국 특허 제5,151,423호에 기술된 방법 및 하기에 기술되는 방법과 같이 당업계에 공지된 방법에 따라 제조한다. 상기 중간체 화합물은 또한 다음 단계를 포함하는 공정으로 제조할 수 있다:

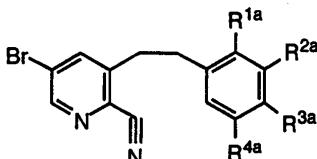


(a) 하기 화학식의 아미드 화합물을,

[여기서, R^{11a}는 Br이고, R^{5a}는 수소이며, R^{6a}는 C₁-C₆ 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^{5a}는 C₁-C₆ 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, R^{6a}는 수소이고; R^{5a} 및 R^{6a}는 독립적으로, C₁-C₆ 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{5a} 및 R^{6a}는 이들이 결합된 질소와 함께 4 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 환을 형성하거나, 3 내지 5개의 탄소 원자와 -O- 및 -NR^{9a}-(여기서, R^{9a}는 H, C₁-C₆ 알킬 또는 페닐임)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나의 헤테로 잔기를 포함하는 환을 형성함], 강염기의 존재하에 하기 화학식의 화합물

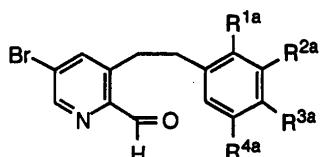


(여기서, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} 및 R^{4a}은 독립적으로, 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되며, R^{7a}는 Cl 또는 Br임)과 반응시켜, 하기 화학식의 화합물을 수득하는 단계

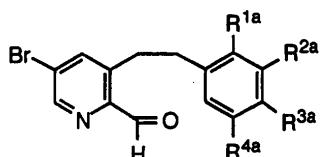


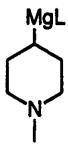
(b) 단계 (a)의 화합물을

(i) POC₃과 반응시켜 하기 화학식의 시안 화합물을 수득하거나,

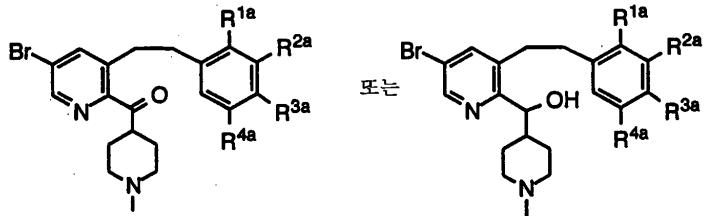


(ii) DIBALH와 반응시켜 하기 화학식의 알데하이드 화합물을 수득하는 단계;





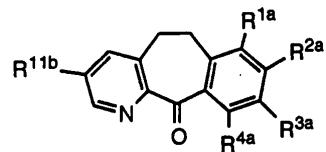
(c) 시아노 화합물 또는 알데하이드를 하기식
진 군으로부터 선택되는 이탈기임)와 반응시켜, 각각 하기 화학식의 케톤 또는 알콜을 수득하는 단계;



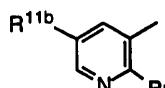
(d) (i) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 를 사용하여 케톤을 폐환시켜 화학식 10.0A 또는 10.0B의 화합물(여기서, 점선은 이중결합
임)을 수득하거나,

(d)(ii) 다중 인산을 사용하여 알콜을 폐환시켜 점선이 단일결합인 중간체 화합물을 수득하는 단계.

WO 95/10516, 미합중국 특허 제5,151,423호 및 하기에 기술된 중간체 화합물의 제조 방법은 트리사이클릭
케톤 중간체를 사용한다. 하기 화학식의 중간체는,

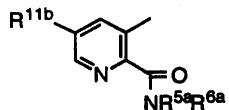


(여기서, R^{11b} , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} 및 R^{4a} 는 독립적으로, 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택됨)

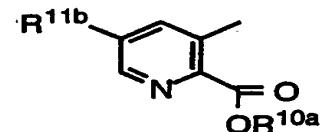


(a) 화학식
의 화합물을

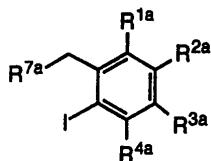
(i) 팔라듐 촉매 및 일산화탄소의 존재하에 화학식 $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$ (여기서, R^{5a} 및 R^{6a} 는 상기 공정에서 정의한 바
와 같음)의 아민과 반응시켜, 하기 화학식의 아미드를 수득하거나;



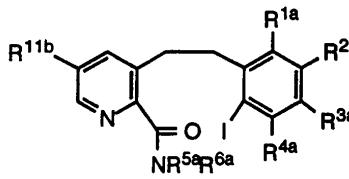
(ii) 팔라듐 촉매 및 일산화탄소의 존재하에 화학식 R^{10a}OH (여기서, R^{10a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 저급 알킬 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이
클로알킬임)의 알콜과 반응시켜 하기 화학식의 에스테르를 수득한 다음, 에스테르를 화학식 $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 의 아
민과 반응시켜 아미드를 수득하는 단계;



(b) 아미드를 강염기의 존재하에 하기 화학식의 요오드 치환된 벤질 화합물을



(여기서, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} 및 R^{7a} 는 상기에서 정의한 바와 같음)과 반응시켜 하기 화학식의 화합물을 수득
하는 단계

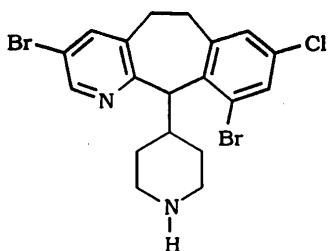


; 및

(c) 단계 (b)의 화합물을 화학식 $R^{8a}MgL$ (여기서, R^{8a} 는 C_1-C_8 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, L은 Br 또는 Cl임)의 시약을 사용하여 폐환시키되, 단 폐환 전에, R^{5a} 또는 R^{6a} 가 수소인 화합물을 적절한 N-보호기와 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

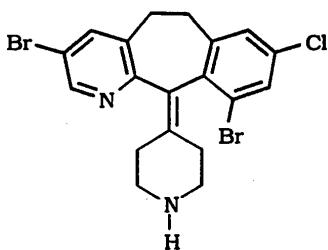
화학식 10.2의 화합물의 (+)-이성체는, 효소로 촉매된 에스테르 교환 반응을 포함하는 방법을 사용하여 에난티오 선택성이 높게 제조할 수 있다.

화학식 10.2



바람직하게는, 화학식 10.3의 라세미 화합물을 효소(예: Toyobo LIP-300) 및 아실화제(예: 트리플루오로에틸 이소부티레이트)와 반응시킨 다음, 당업계에 속지된 기술을 이용하여, 생성된 (+)-아미드를, (-)에난티오머 아민으로부터 분리하고 (+)-아미드를 예를 들면, 산(예: H_2SO_4)과 환류시킴으로써 가수분해하여, 생성된 화합물을 당해 분야에 속지된 기술을 이용하여 DIBAL로 환원시켜 상응하는 화학식 10.2의 광학성이 풍부한 (+)-이성체를 수득한다. 별법으로는, 화학식 10.3의 라세미 화합물을 먼저, 화학식 10.2의 상응하는 라세미 화합물로 환원시킨 다음, 위에서 기술한 바와 같은 효소(예: Toyobo LIP-300) 및 아실화제로 처리하여 (+)-아미드를 수득하고, 이어서 이를 가수분해하여 광학성이 풍부한 (+)-이성체를 수득함으로써 제조할 수 있다.

화학식 10.3

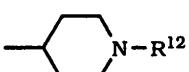


당해 분야의 숙련가들은 다른 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체를 갖는 화학식 1.0의 화합물을 상기 효소 공법으로 제조할 수 있음을 인지할 것이다.

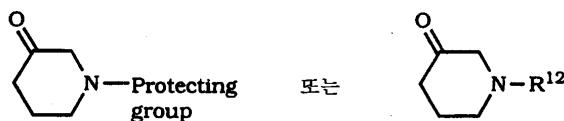
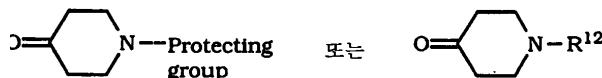
화학식 1.0의 화합물을 수득하기 위해서는, 화학식 12.0 또는 13.0의 화합물과 적합한 할로 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬기를 적절한 유기 용매중에서 적합한 염기로 반응시켜, 적합한 W기를 첨가한다. 이를 축합반응은 당해 분야에 속지된 공정에 따라서 수행된다.

예를들면, 화학식 12.0 또는 13.0의 화합물을 적절한 할로-헤테로아릴 (예: Br-헤테로아릴 또는 Cl-헤테로아릴)과, 적합한 유기 용매 (예: 디메틸포름아미드)중에서, 적합한 염기 (예: 중탄산나트륨)로 반응시켜 W가 헤테로아릴인 화학식 1.0의 화합물을 수득한다.

또한, 예를들면, 화학식 12.0 또는 13.0의 화합물과 적절한 할로-헤테로사이클로알킬 또는 할로-사이클로알킬 (예: Br-헤테로사이클로알킬 또는 Br-사이클로알킬)을, 적합한 유기 용매(예: 디메틸포름아미드)중에서 적합한 염기(예: NaH)로 반응시켜, W가 헤테로사이클로알킬인 화학식 1.0의 화합물을 수득한다.

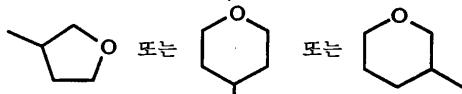


W가 인 화학식 1.0의 화합물은 당해 분야에 속지된 공정으로 제조할 수 있다. 예를들면, 화학식 12.0 또는 13.0의 화합물은, $TiCl_4$ 를 사용하고 그 중간체를 $NaCNBH_4$ 로 환원시킴으로써, 적절히 보호된 (R^{12} 가 H인 때) 또는 치환된 3- 또는 4-피페리돈, 즉

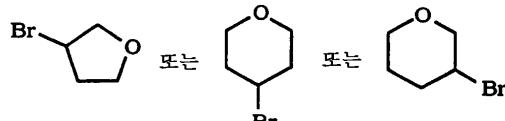


와 촉합될 수 있다.

W가 산소-함유 헤테로사이클로알킬, 예를들면

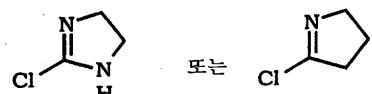


학식 12.0 또는 13.0의 화합물과 할로-치환된 헤테로사이클로알킬, 예를들면 ^{인 화학식 1.0의 화합물을, 달해} 분야에 속지된 공정으로, 화



존재하에서 알킬화시킴으로써 제조할 수 있다.

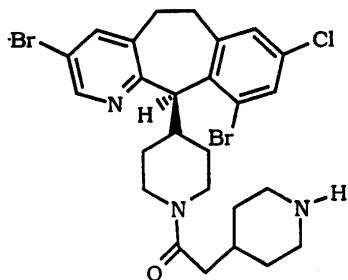
또한, 예를 들면, 화학식 12.0 또는 13.0의 화합물과 적절한 할로-사이클릭 구아니딘 또는 할로-사이클릭 아미딘은, 적합한 용매(예: DMF)중에서 적합한 염기(예: NaH) 반응시켜 W가 사이클릭 구아니딘 또는 사이클릭 아미딘인 화합물을 수득한다. 예를 들어, DMF중에서, 화학식 14.0의 화합물 (하기)과



[문헌: 'The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond,' Saul Patai, Ed., Chapter 13, pp. 597-662, John Wiley & Sons (1970)에 기술된 바와 같이 제조]를 Na_2CO_3 로 반응시켜 각각 화학식 9.1 또는 9.2의 화합물을 수득한다.

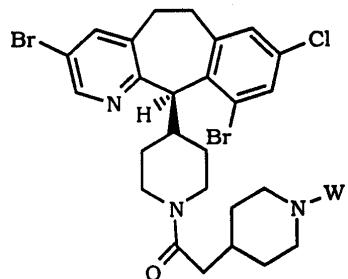
예를들어, 화학식 14.0의 화합물

화학식 14.0



을 상기 언급한 할로-치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬기와 반응시키면 화학식 15.0의 화합물을 수득한다.

화학식 15.0

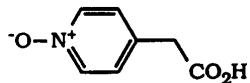


(상기식에서 W는 화학식 1.0에 대해 정의된 바와 같음)

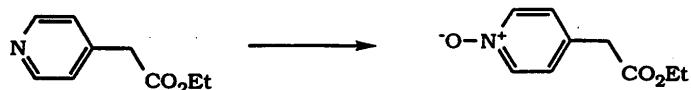
본 발명의 화합물이 다음 실시예에 의해 예시되는데, 이는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 인식되어서는 안된다.

실시예

제조 실시예 1



단계 A:



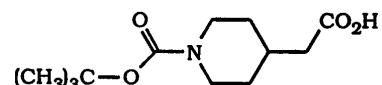
에틸 4-피페리딜아세테이트 10g (60.5 밀리몰)과 무수 CH_2Cl_2 120m ℓ 를 -20°C 에서 합하여, MCPBA 10.45g (60.5 밀리몰)을 가하여 -20°C 에서 1시간 동안 교반시킨 다음 25°C 에서 67시간 동안 교반시킨다. 추가로 MCPBA 3.48g (20.2 밀리몰)을 가하고 25°C 에서 24시간 동안 교반시킨다. CH_2Cl_2 로 희석하고 포화 NaHCO_3 (수용액)으로, 이어서 물로 세척한다. MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켜 잔사를 수득하고, 크로마토그래피 (실리카겔, 2%-5.5% (MeOH 중 10% NH_4OH)/ CH_2Cl_2)하여 생성물을 8.12g을 수득한다. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 182.15$.

단계 B:



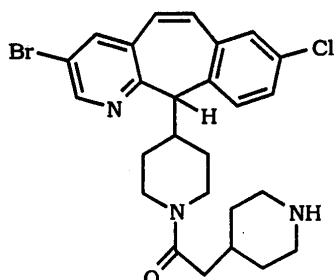
단계 A의 생성물 3.5g (19.3 밀리몰), EtOH 17.5 m ℓ 및 10% NaOH (수성) 96.6 m ℓ 를 합하여 혼합물을 67°C 에서 2시간 동안 가열한다. 2N HCl (수성)을 가하여 pH를 2.37로 조정하고 진공하에서 잔사로 농축시킨다. 무수 EtOH를 200 m ℓ 를 가하고, 셀라이트(등록상표)를 통하여 여과하여 여과 캐이크를 무수 EtOH (2x50 m ℓ)로 세척한다. 합한 여액을 진공하에서 농축시켜 표제 화합물 2.43g을 수득한다.

제조 실시예 2

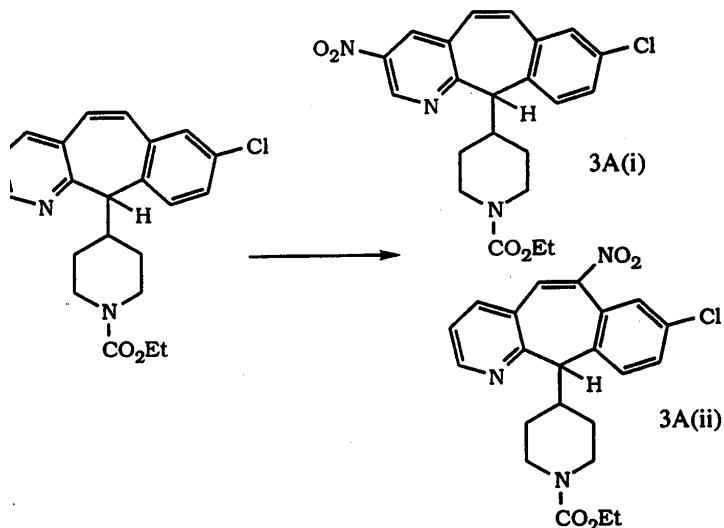


표제 화합물은 PCT 국제 공보 WO 95/10516에 기술된 공정으로 제조한다.

제조 실시예 3



단계 A:

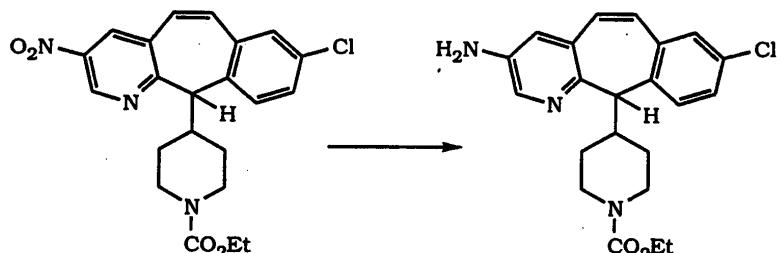


8-클로로-11-(1-에톡시-카보닐-4-피페리디닐)-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘 14.95g (39 밀리몰) 및 CH_2Cl_2 150 mL를 혼합하고, $(n\text{Bu})_4\text{NNO}_3$ 13.07g (42.9 밀리몰)을 가한 다음, 혼합물을 0 °C로 냉각 시킨다. CH_2Cl_2 20 mL 중의 TFAA 6.09 mL (42.9 밀리몰)의 용액을 1.5시간 동안 서서히 적가한다. 혼합물을 0 °C에서 밤새 방치시킨 다음, 포화 NaHCO_3 (수성), 물 및 염수로 차례로 세척한다. 유기 용액을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 잔사로 농축시켜, 잔사를 크로마토그래피(실리카 젤, $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 구배)하여, 두 생성 화합물 3A(i) 및 3A(ii)를 각각 4.32g 및 1.90g 수득한다.

화합물 3A(i)에 대한 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 428.2$;

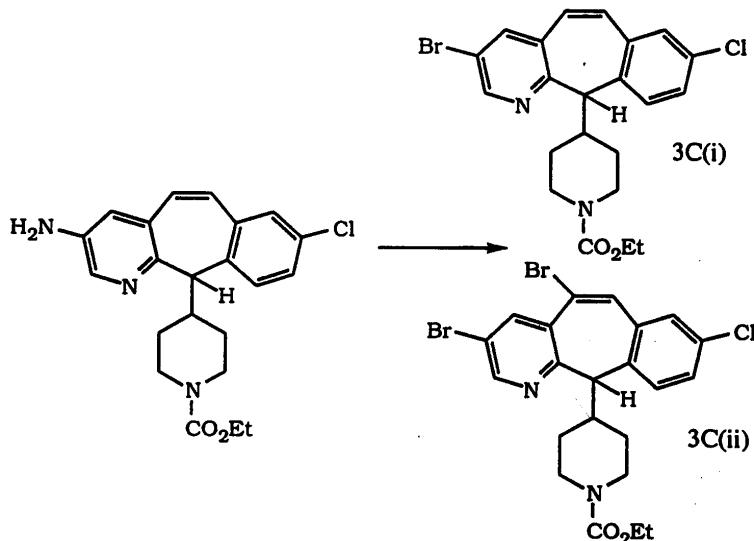
화합물 3A(ii)에 대한 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 428.3$.

단계 B:



단계 A로부터 수득한 생성물 3A(i) 22.0g (51.4 밀리몰), 85% EtOH (수성) 150 mL, Fe 분말 25.85g(0.463 몰) 및 CaCl_2 2.42g (21.8 밀리몰)을 혼합하고, 밤새 환류 가열한다. Fe 분말 12.4g (0.222 몰) 및 CaCl_2 1.2g(10.8 밀리몰)을 가하고, 환류하에 2시간 동안 가열한다. 새로운 Fe 분말 12.4g (0.222 몰) 및 CaCl_2 1.2g (10.8 밀리몰)을 가하고, 환류하에 2시간 이상 동안 가열한다. 뜨거운 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통하여 여과하고, 셀라이트를 뜨거운 EtOH 50 mL로 세척한 다음, 여액을 진공하에 잔사로 농축시킨다. 무수 EtOH 100 mL를 가하고, 잔사로 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 젤, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 구배)하여 생성물 16.47g을 수득한다.

단계 C:

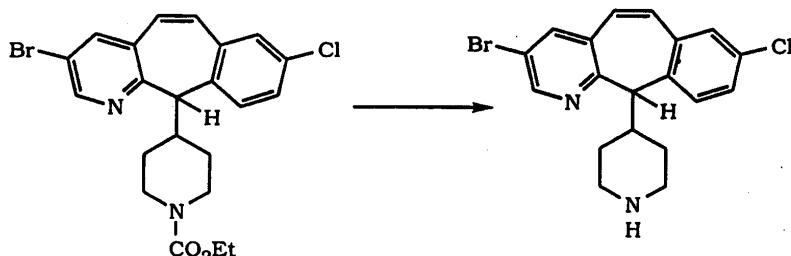


단계 B로부터 수득한 생성물 16.47g (41.4 밀리몰) 및 48% HBr(수성) 150 mL를 혼합하고, -3 °C로 냉각시킨다. 브롬 18 mL를 서서히 적가한 다음, 물 85 mL 중의 NaNO₂ 8.55g(0.124 mole)의 용액을 서서히 적가한다. -3 내지 0 °C에서 45분 동안 교반한 다음, 50% NaOH(수성)를 가하여 pH 10으로 조절한다. EtOAc로 추출하고, 추출물을 염수로 세척한 다음, 추출물을 Na₂SO₄로 건조시킨다. 잔사로 농축시킨 다음, 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/헥산 구배)하여, 두 개의 생성 화합물 3C(i) 및 3C(ii)를 각각 10.6g 및 3.28g 수득한다.

화합물 3C(i)에 대한 질량 스펙트럼: MH^+ = 461.2;

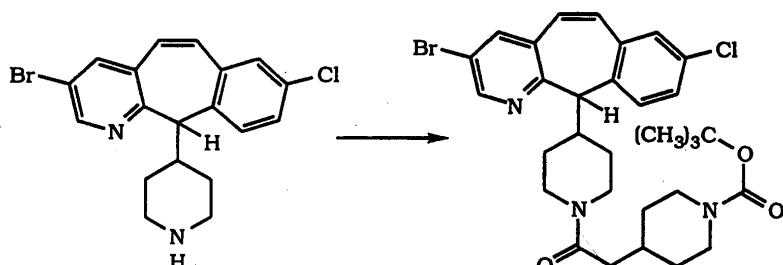
화합물 3C(ii)에 대한 질량 스펙트럼: MH^+ = 539.

단계 D:



단계 C로부터 수득한 생성물 3C(i)을 진한 HCl에 용해시켜 가수분해하고, 약 100 °C에서 16시간 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, 1M NaOH(수성)를 사용하여 중화시킨다. CaCl₂로 추출하고, 추출물을 MgSO₄로 건조시켜, 여과한 다음, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH^+ = 466.9.

단계 E:



단계 D로부터의 표제 화합물 1.160g(2.98 밀리몰)을 DMF 20mL에 용해시키고 실온에서 교반시켜, 4-메틸-모르폴린 0.3914g (3.87 밀리몰), DEC 0.7418g (3.87 밀리몰), HOBT 0.5229g (3.87 밀리몰), 및 1-N-t-부톡시카보닐-피페리디닐-4-아세트산 0.8795g (3.87 밀리몰)을 가한다. 혼합물을 실온에서 2일간 교반시킨

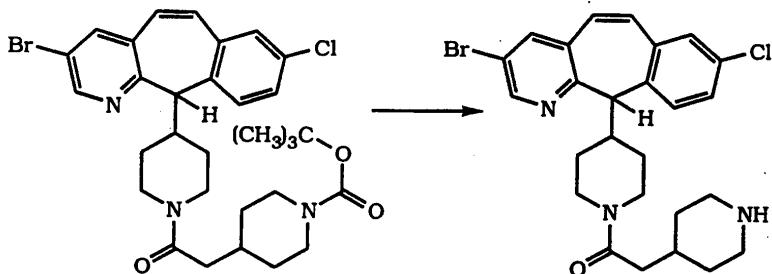
다음, 진공하에서 잔사로 농축시키고 잔사를 CH_2Cl_2 와 물 사이에 분배한다. 유기상을 NaHCO_3 포화수용액, 10% NaH_2PO_4 (수성) 및 염수로 연속해서 세척한다. 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하여 진공하에서 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피 (실리카겔, 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_3$)하여 생성물 1.72g을 수득한다. 융점: 94.0–94.5 °C. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 616.3$.

원소 분석:

계산치 – C, 60.54; H, 6.06; N, 6.83

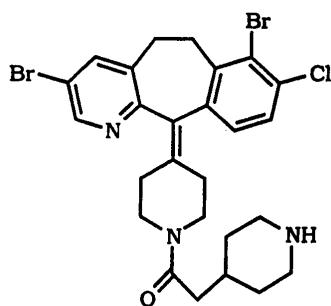
실측치 – C, 59.93; H, 6.62; N, 7.45

단계 F:

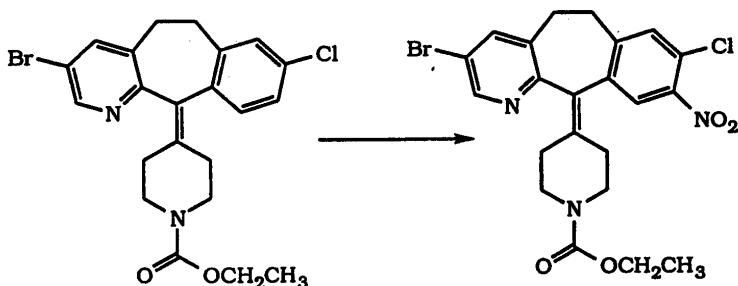


단계 E의 생성물 1.67g (2.7 밀리몰) 및 CH_2Cl_2 20 mL를 합하여 0 °C에서 교반시킨다. TFA 20 mL를 가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 다음, 혼합물을 1N NaOH (수성)로 염기성화한다. CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시켜, 여과하고 진공하에서 농축시켜 생성물 1.16g을 수득한다. 융점 = 140.2–140.8 °C, 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 516.2$.

제조 실시예 4



단계 A:



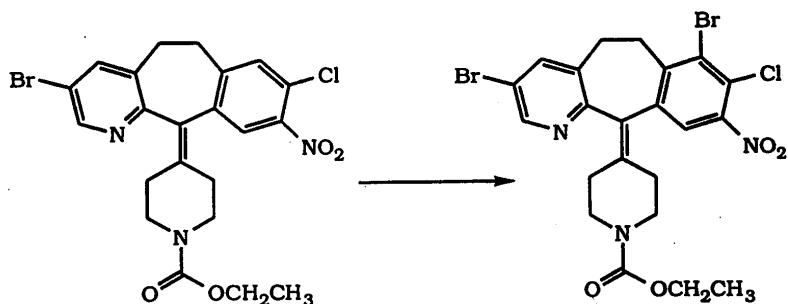
4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 25.86g (55.9 밀리몰) 및 진한 H_2SO_4 250 mL를 -5 °C에서 혼합한 다음, NaNO_3 4.8g (56.4 밀리몰)을 가하고, 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 얼음 600g으로 끊고, 진한 NH_4OH (수성)를 사용하여 염기성화시킨다. 혼합물을 여과하고, 물 300 mL로 세척한 다음, CH_2Cl_2 500 mL로 추출한다. 추출물을 물 200 mL로 세척한 다음, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카겔, 10% EtOAc/ CH_2Cl_2)하여, 생성물 24.4g(86% 수율)을 수득한다. 융점: 165 내지 167 °C. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 506(\text{Cl})$.

원소 분석:

계산치 – C, 52.13; H, 4.17; N, 8.29

실측치 - C, 52.18; H, 4.51; N, 8.16

단계 B:



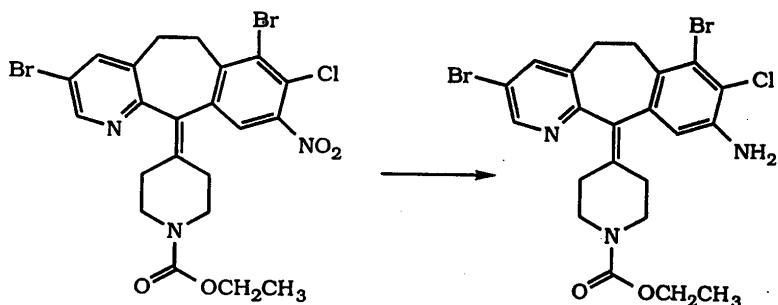
단계 A의 생성물 20g (40.5 밀리몰) 및 진한 H₂SO₄ 200 mL를 20 °C에서 혼합한 다음, 혼합물을 0 °C로 냉각시킨다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸-히단토인 7.12g (24.89 밀리몰)을 혼합물에 가하고, 20 °C에서 3시간 동안 교반한다. 0 °C로 냉각시키고, 추가의 디브로모히단토인 1.0g(3.5 밀리몰)을 가한 다음, 20 °C에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 얼음 400g에 끓고, 0 °C에서 진한 NH₂OH(수성)를 사용하여 염기성화시킨 다음, 생성된 고체를 여과에 의해 수거한다. 고체를 물 300 mL로 세척한 다음, 아세톤 200 mL에 슬러리화하고, 여과하여 생성물 19.79g(85.6% 수율)을 수득한다. 융점: 236 내지 237 °C, 질량 스펙트럼: MH⁺ = 584(Cl⁻).

원소 분석:

계산치 - C, 45.11; H, 3.44; N, 7.17

실측치 - C, 44.95; H, 3.57; N, 7.16

단계 C:



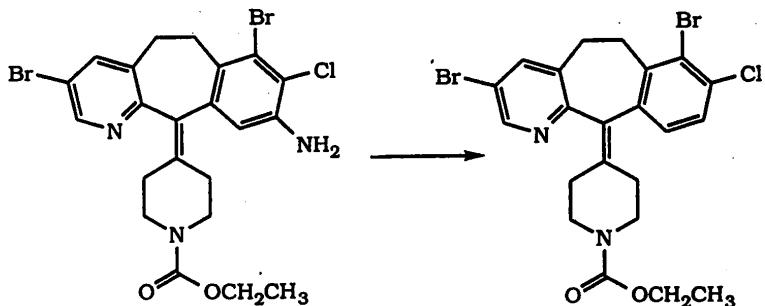
Fe 총전율 25g (447 밀리몰), CaCl₂ 10g (90 밀리몰) 및 90:10 EtOH/물 700 mL 중에 혼탁되어 있는 단계 B의 생성물 20g (34.19 밀리몰)의 혼탁액을 50 °C에서 혼합한다. 혼합물을 밤새 환류 가열하고, 셀라이트(등록상표)를 통하여 여과한 다음, 필터 케이크를 고온 EtOH 200 mL로 2회 세척한다. 여액을 합하고 세척하고, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 CH₂Cl₂ 600 mL로 추출하고, 물 300 mL로 세척한 다음, MgSO₄로 건조시킨다. 여과하고, 진공하에 잔사로 농축시킨 다음, 크로마토그래피(실리카 젤, 30% EtOAc/CH₂Cl₂)하여, 생성물 11.4g(60% 수율)을 수득한다. 융점 211 내지 212 °C, 질량 스펙트럼: MH⁺ = 554(Cl⁻).

원소 분석:

계산치 - C, 47.55; H, 3.99; N, 7.56

실측치 - C, 47.45; H, 4.31; N, 7.49

단계 D:



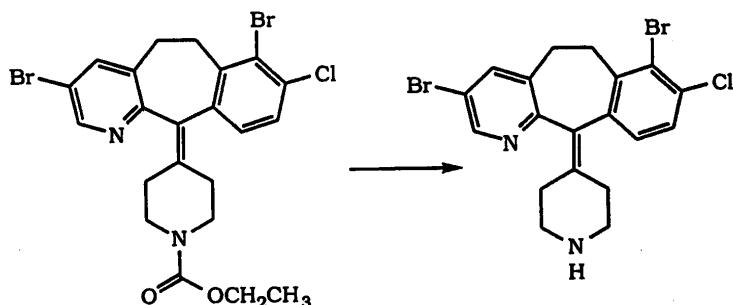
단계 C의 생성물 20g (35.9 밀리몰)을, -10 °C에서 진한 HCl(수성) 120 mL 중의 NaNO₂ 8g(116 밀리몰)의 용액에 흙분으로 천천히 적가한다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 다음, 50% H₃PO₂ 150 mL (1.44 몰)를 0 °C에서 1시간에 걸쳐 적가한다. 0 °C에서 3시간 동안 교반한 다음, 얼음 600g에 붓고, 진한 NH₄OH(수성)를 사용하여 염기성화시킨다. CH₂Cl₂ 300mL로 2회 추출하고, 추출물을 MgSO₄로 건조시킨 다음, 여과하여 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 25% EtOAc/헥산)하여, 생성물 13.67g(70% 수율)을 수득한다. 융점 163 내지 165 °C, 질량 스펙트럼: M⁺ = 539(Cl⁻).

원소 분석:

계산치 - C, 48.97; H, 4.05; N, 5.22

실측치 - C, 48.86; H, 3.91; N, 5.18

단계 E:



단계 D의 생성물 6.8g (12.59 밀리몰) 및 진한 HCl(수성) 100 mL를 혼합하고, 85 °C에서 밤새 교반한다. 혼합물을 냉각시키고, 얼음 300gdp 부은 다음, 진한 NH₄OH(수성)를 사용하여 염기성화시킨다. CH₂Cl₂ 300 mL로 2회 추출하고, 추출물을 MgSO₄로 건조시킨다. 여과하여 진공하에 잔사로 농축시킨 다음, 크로마토그래피(실리카 겔, 10% MeOH/EtOAc + 2% NH₄OH(수성))하여, 표제 생성물 5.4g(92% 수율)을 수득한다. 융점 172 내지 174 °C, 질량 스펙트럼: M⁺ = 467(FAB).

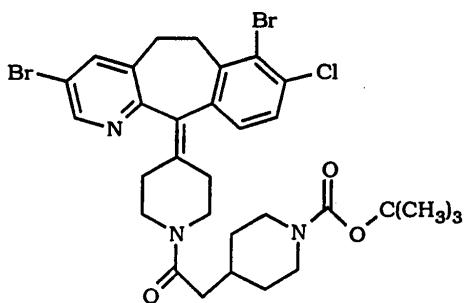
원소 분석:

계산치 - C, 48.69; H, 3.65; N, 5.97

실측치 - C, 48.83; H, 3.80; N, 5.97

단계 F:

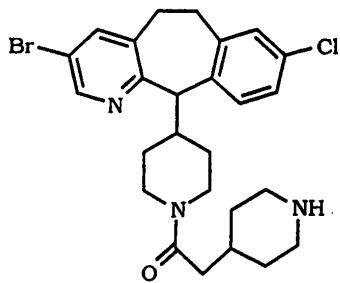
본질적으로는 하기 제조 실시예 5의 단계 C와 동일한 공정에 따라, 상기 단계 E로부터의 표제 화합물을 1-N-t-부톡시카보닐피페리디닐-4-아세트산과 반응시켜 다음 화합물을 수득한다.



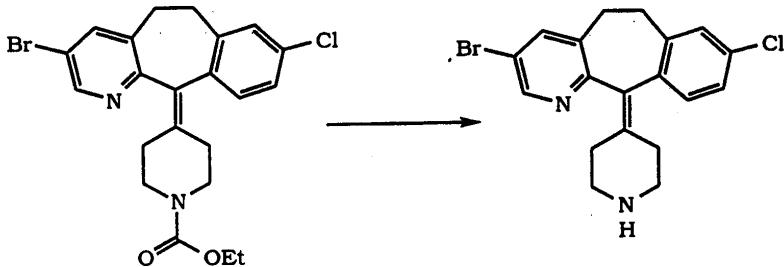
단계 G:

본질적으로 하기 제조 실시예 5의 단계 D와 동일한 공정에 따라, 상기 단계 F로부터 얻은 표제 화합물을 탈보호시켜 제조 실시예 4의 표제 화합물을 수득한다.

제조 실시예 5

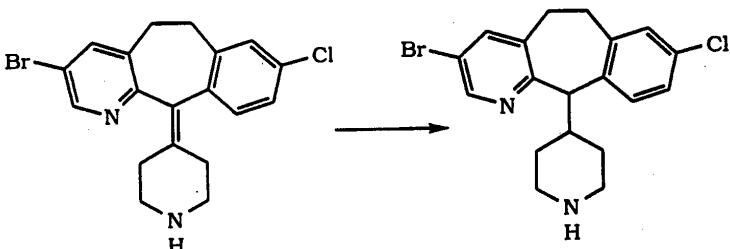


단계 A:



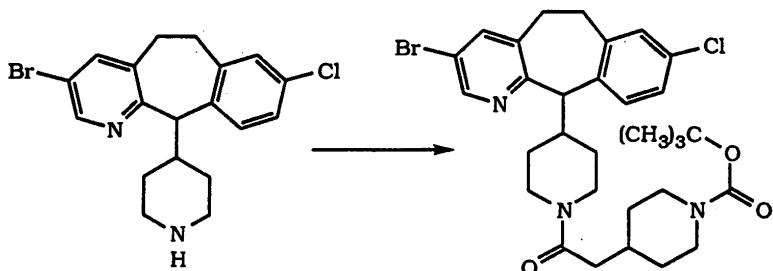
제조 실시예 3 단계 D에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 이용하여, 4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 2.42 g을 가수분해하여, 생성물 1.39 g (69% 수율)을 수득한다.

단계 B:



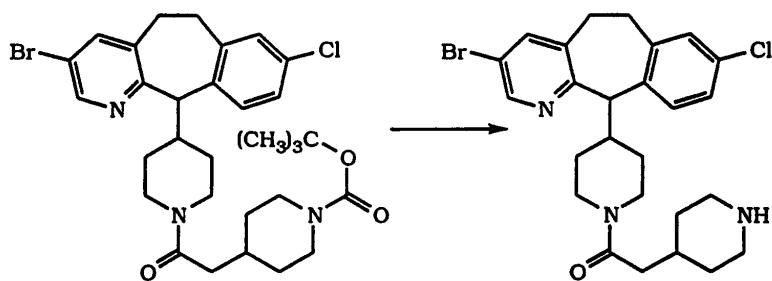
단계 A의 생성물 1 g (2.48 밀리몰) 및 무수 톨루엔 25 mL를 혼합한 다음, 톨루엔 중의 1M DIBAL 2.5 mL를 가하고, 혼합물을 환류하에 가열한다. 0.5시간 후에, 톨루엔 중의 1M DIBAL 2.5 mL를 추가로 가하고, 1시간 동안 환류하에 가열한다(반응은 50% MeOH/CH₂Cl₂ + NH₄OH(수성)를 사용하여 TLC로 모니터한다). 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl(수성) 50 mL를 가한 다음, 5분 동안 교반한다. 1N NaOH(수성) 100 mL를 가한 다음, EtOAc 150 mL씩으로 3회 추출한다. 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여 진공하에 농축시킨 다음, 표제 화합물 1.1 g을 수득한다.

단계 C:



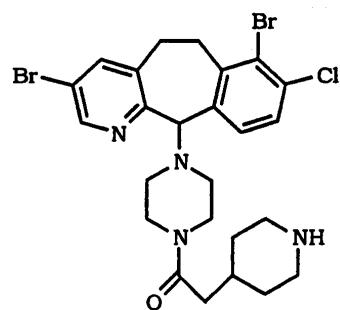
단계 B의 표제 화합물 0.501 g (1.28 밀리몰) 및 무수 DMF 20 mL를 합한 다음, 1-N-t-부톡시카보닐피페리디닐-4-아세트산 0.405 g (1.664 밀리몰), DEC 0.319 g (1.664 밀리몰), HOBT 0.225 g (1.664 밀리몰), 및 4-메틸모르폴린 0.168 g (1.664 밀리몰)을 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 진공하에서 잔사로 농축시킨다, 잔사를 CH₂Cl₂ 150 mL와 포화 NaHCO₃ (수성) 150 mL 사이에 분배시킨다. 수상을 다른 CH₂Cl₂ 150 mL로 추출한다. 유기상을 MgSO₄상에서 건조시키고, 진공하에서 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 500 mL, 1% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.1% NH₄OH (수성) 1 L, 이어서 2% MeOH/CH₂Cl₂ + 0.1% NH₄OH (수성) 1 L)하여 생성물 0.575 g을 수득한다. 융점 115 내지 125 °C, 질량스펙트럼: M⁺ = 616).

단계 D:



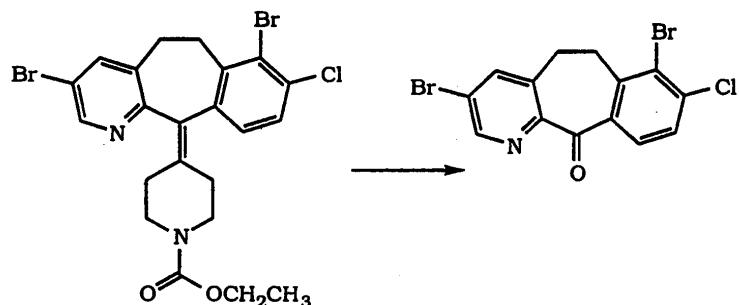
단계 C의 생성물 0.555 g (0.9 밀리몰) 및 CH_2Cl_2 15 mL를 합하여 혼합물을 0 °C로 냉각시킨다. TFA 15 mL를 가하고 0 °C에서 2시간 동안 교반시킨다. 진공하에 40 내지 45 °C에서 잔사로 농축시킨 다음, 잔사를 CH_2Cl_2 150 mL와 포화 $NaHCO_3$ (수성) 150 mL 사이에 분배한다. 수층을 CH_2Cl_2 100 mL로 추출하고, 추출액을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨다. 진공하에서 농축시켜 생성물 0.47 g을 수득한다. 융점 140 내지 150 °C, 질량 스펙트럼: $MH^+ = 516$.

제조 실시예 6



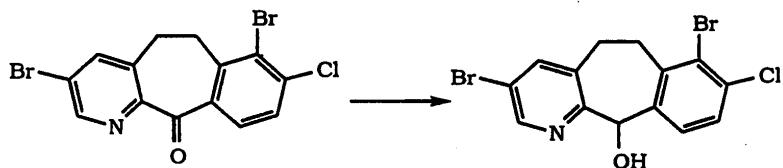
[(+)- 및 (-)-이성체 뿐만 아니라, 라세미체]

단계 A:



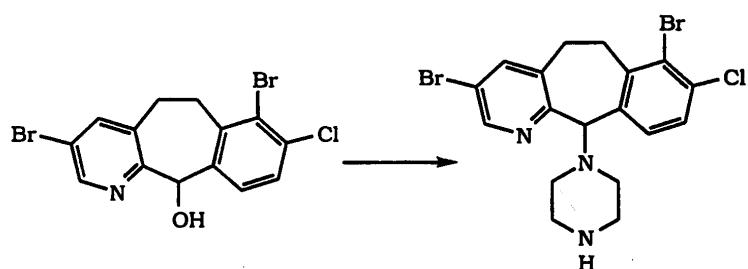
제조 실시예 4, 단계 D의 생성물 16.6 g (0.03 몰)을 CH_3CN 및 물과 3:1 용액 (CH_3CN 212.65 mL 및 물 70.8 mL)과 혼합하고, 생성된 슬러리를 밤새 실온에서 교반한다. $NaIO_4$ 32.833 g(0.153 몰)에 이어서, RuO_2 0.31 g(2.30 밀리몰)을 부가한 다음, 실온에서 교반하여 생성물 1.39 g(69% 수율)을 수득한다(RuO_2 의 부가는 발열 반응을 수반하여 온도는 20 내지 30 °C로 상승한다). 혼합물을 1.3시간 동안 교반(온도는 약 30분 후에 25 °C로 되돌아 간다)한 다음, 여과하여 고체를 제거하고, 고체를 CH_2Cl_2 로 세척한다. 여액을 진공하에 잔사로 농축시키고, 잔사를 CH_2Cl_2 에 용해시킨다. 여과하여 불용성 고체를 제거하고, 고체를 CH_2Cl_2 로 세척한다. 여액을 물로 세척하고, 약 200 mL의 용적으로 농축시킨 다음, 표백제에 이어서 물로 세척한다. 6N HCl(수성)로 추출한다. 수성 추출물을 0 °C로 냉각시키고, 50% $NaOH$ (수성)를 서서히加하여 pH를 4로 조절하면서, 온도는 30 °C 미만으로 유지한다. 추출물을 CH_2Cl_2 로 2회 추출하고, $MgSO_4$ 로 건조시킨 다음, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 EtOH 20 mL로 슬러리화시키고, 0 °C로 냉각시킨다. 생성된 고체를 여과하여 수거하고, 고체를 진공하에 건조시켜, 생성물 7.95 g을 수득한다. 1H NMR($CDCl_3$, 200 MHz); 8.7(s, 1H); 7.85(m, 6H); 7.5(d, 2H); 3.45(m, 2H); 3.15(m, 2H).

단계 B:



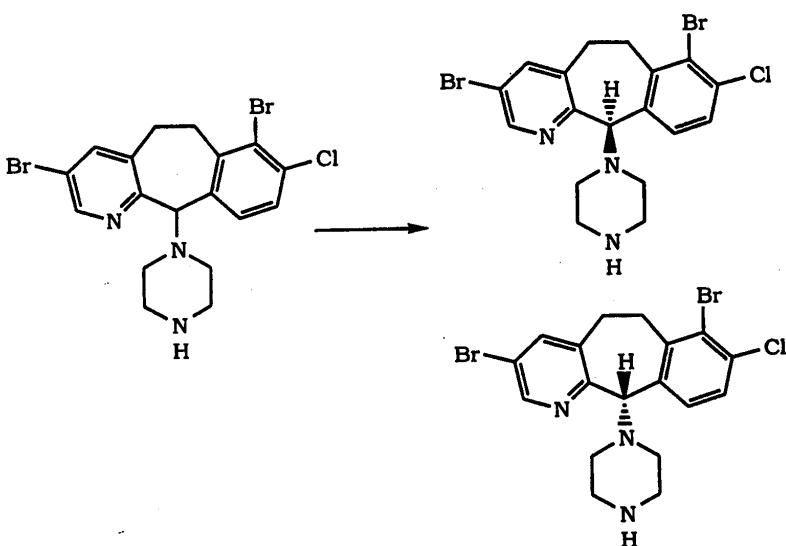
단계 A의 생성물 21.58 g (53.75 밀리몰)과, EtOH와 톨루엔의 1:1 무수 혼합물 500 mL를 혼합하고, NaBH₄ 1.43 g (37.8 밀리몰)을 가한 다음, 혼합물을 환류하여 10분 동안 가열한다. 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 물 100 mL를 가한 다음, 1M HCl(수성)을 사용하여 pH를 약 4 내지 5로 조절하면서, 온도는 10 °C 미만으로 유지한다. EtOAc 250 mL를 가하고, 층을 분리시킨다. 유기층을 염수 50 mL씩으로 3회 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시킨다. 진공하에 잔사(24.01 g)로 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피 (실리카 젤, 30% 헥산/CH₂Cl₂)하여, 생성물을 수득한다. 불순물 분획은 다시 크로마토그래피로 정제한다. 총 18.57 g의 생성물이 수득된다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz); 8.5(s, 1H); 7.9(s, 1H); 7.5(d 중의 d, 2H); 6.2(s, 1H); 6.1(s, 1H), 3.5(m, 1H); 3.4(m, 1H); 3.2(m, 2H).

단계 C:



단계 B의 생성물 18.57 g (46.02 밀리몰) 및 CHCl₃ 500 mL를 혼합한 다음, SOCl₂ 6.70 mL(91.2 밀리몰)을 가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. THF 800 mL 중의 피페라진 35.6 g(0.413 몰)의 용액을 5분 동안 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 환류하여 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 1L의 CH₂Cl₂로 희석시킨다. 물 200 mL씩으로 5회 세척한 다음, 수성 세척물을 CHCl₃ 100 mL씩으로 3회 추출한다. 유기 용액을 모두 합하고, 염수 200 mL씩으로 3회 세척한 다음, MgSO₄로 건조시킨다. 진공하에 잔사로 농축시키고, 크로마토그래피(실리카 젤, MeOH/CH₂Cl₂ + NH₄ OH의 5%, 7.5%, 10%의 구배)하여, 표제 화합물 18.49 g을 라세미 혼합물로서 수득한다.

단계 D - 예난티오머의 분리

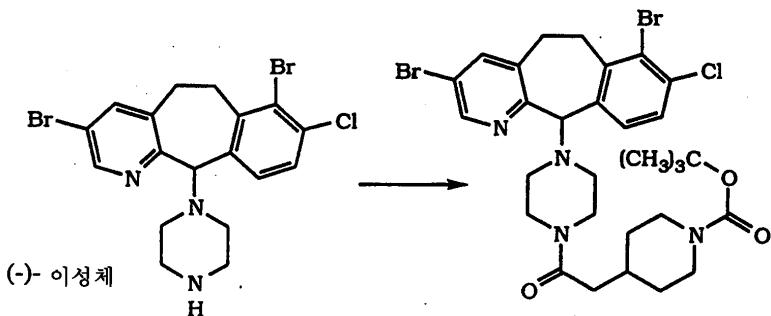


단계 C의 라세미 표제 화합물을 예비 키랄성 크로마토그래피(Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm 컬럼, 유속 100 mL/min., 20% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민)하여, (+)-이성체 9.14 g 및 (-)-이성체 9.30 g를 수득한다.

(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 융점 74.5 내지 77.5 °C; 질량 스펙트럼 MH⁺ = 471.9; [α]_D²⁵ = +97.4° (8.48 mg/2 mL MeOH).

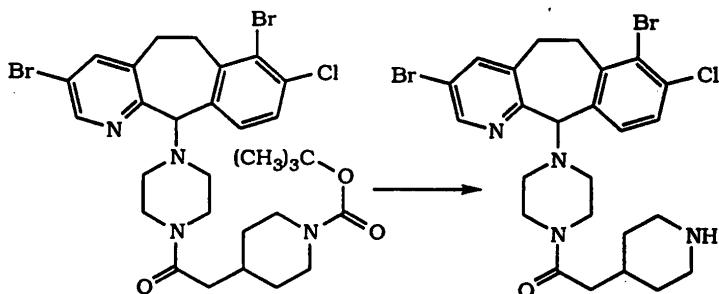
(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 융점 82.9 내지 84.5 °C; 질량 스펙트럼 MH^+ = 471.8; $[\alpha]_D^{25}$ = -97.4° (8.32 mg/2 mL MeOH).

단계 E:



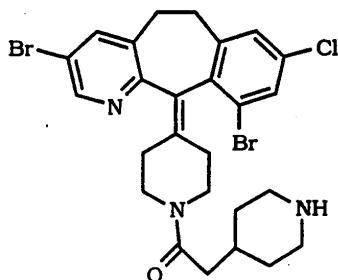
단계 D의 (-)-이성체 생성물 3.21 g (6.80 밀리몰)과 무수 DMF 150 mL를 합한다. 1-N-t-부톡시카보닐피페리디닐-4-아세트산 2.15 g (8.8 밀리몰), DEC 1.69 g (8.8 밀리몰), HOBT 1.19 g (8.8 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린 0.97 mL를 가하고 훈합물을 실온에서 교반시킨다. 진공하에서 농축시켜 DMF를 제거하고 포화 $NaHCO_3$ (수성) 50 mL를 가한다. CH_2Cl_2 (2x250 mL)로 추출하고, 추출액을 염수 50 mL로 세척하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨다. 진공하에서 잔사로 농축시키고 크로마토그래피 (실리카겔, 2% MeOH/ CH_2Cl_2 + 10% NH_4OH)하여 생성물을 4.75 g을 수득한다. 융점: 75.7 내지 78.5 °C; 질량 스펙트럼: MH^+ = 697; $[\alpha]_D^{25}$ = -5.5° (6.6 mg/MeOH 2 mL).

단계 F:

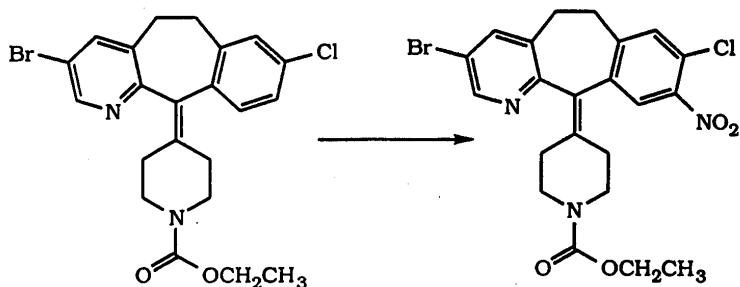


단계 E의 생성물 4.70 g (6.74 밀리몰) 및 MeOH 30 mL를 합한 다음, 1시간에 걸쳐서 분취량 10 mL 중 10% H_2SO_4 /디옥산 50 mL를 가한다. 훈합물을 물 10 mL에 놓고 50% NaOH (수성) 15 mL를 가하여 pH를 약 10 내지 11로 조정한다. 생성된 고체를 여과로 제거하고 여액을 CH_2Cl_2 (2x250 mL)로 추출한다. 수증을 진공 하에서 농축시켜 MeOH를 제거하고 CH_2Cl_2 250 mL로 다시 추출한다. 추출액을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켜 생성물을 수득한다. 융점 = 128.1 내지 131.5 °C; 질량 스펙트럼: MH^+ = 597; $[\alpha]_D^{25}$ = -6.02° (9.3 mg/MeOH 2 mL).

제조 실시예 7



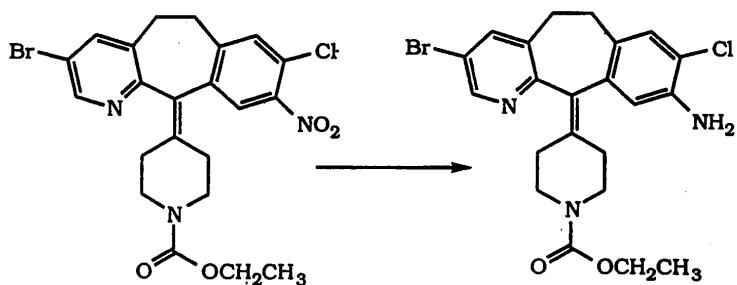
단계 A:



4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 15 g (38.5 밀리몰) 및 진한 H₂SO₄ 150 mL를 -5 °C에서 혼합한 다음, KNO₃ 3.89 g (38.5 밀리몰)을 가하고, 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 얼음 3 L에 놓고, 50% NaOH(수성)를 사용하여 염기성화시킨다. CH₂Cl₂로 추출하여, MgSO₄로 건조시킨 다음, 여과하여 진공하에 잔사로 농축시킨다.

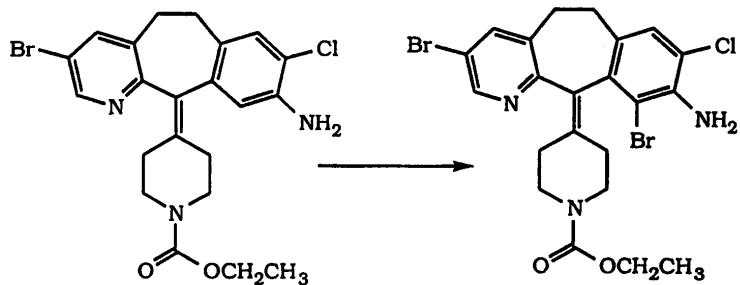
잔사를 아세톤으로부터 재결정화하여 생성물 6.69 g를 수득한다. ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz); 8.5(s, 1H); 7.75(s, 1H); 7.6(s, 1H); 7.35(s, 1H); 4.15(q, 2H); 3.8(m, 2H); 3.5-3.1(m, 4H); 3.0-2.8(m, 2H); 2.6-2.2(m, 4H); 1.25(t, 3H).

단계 B:



단계 A의 생성물 6.69 g (13.1 밀리몰) 및 85% EtOH/을 100 mL를 혼합한 다음, CaCl₂ 0.66 g (5.9 밀리몰) 및 Fe 6.56 g (117.9 밀리몰)을 가하고, 혼합물을 밤새 환류하여 가열한다. 뜨거운 반응 혼합물은 셀라이트(등록상표)를 통하여 여과하고, 필터 케이크를 고온 EtOH로 세척한다. 여액을 진공하에 농축시켜 생성물 7.72 g를 수득한다. 질량 스펙트럼: M⁺ = 478.0.

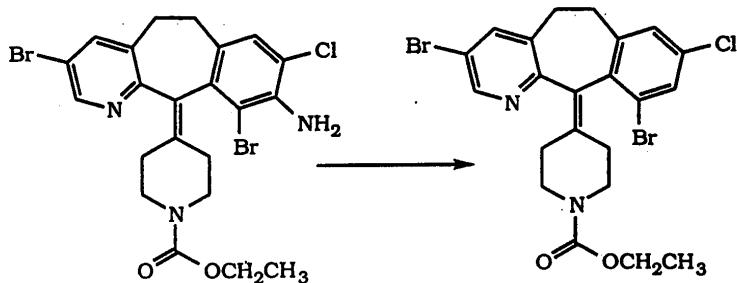
단계 C:



단계 B의 생성물 7.70 g 및 HOAc 35 mL를 혼합한 다음, HOAc 중의 Br₂ 용액 45 mL를 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 1N NaOH(수성) 300 mL에 이어서, 50% NaOH(수성) 75 mL를 가하고, EtOAc로 추출한다. 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 젤, 20 내지 30% EtOAc/헥산)하여, 생성물 3.47 g(일부 정제된 다른 생성물 1.28 g과 함께)를 수득한다. 질량 스펙트럼: M⁺ = 555.9.

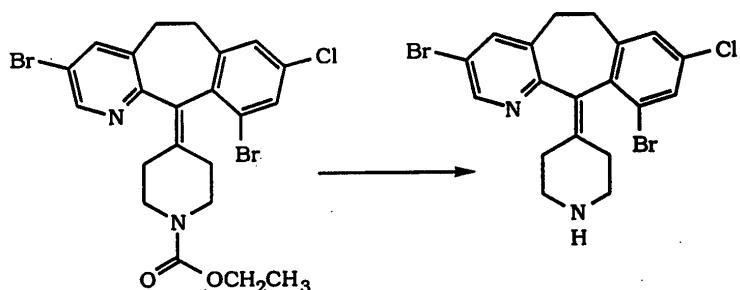
¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz); 8.5(s, 1H); 7.5(s, 1H); 7.15(s, 1H); 4.5(s, 2H); 4.15(m, 3H); 3.8(br s, 2H); 3.4-3.1(m, 4H); 9-2.75(m, 1H); 2.7-2.5(m, 2H); 2.4-2.2(m, 2H); 1.25(m, 3H).

단계 D:



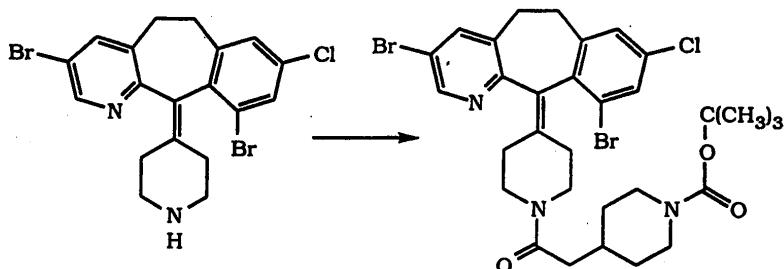
3급 부틸니트릴 0.557 g (5.4 밀리몰) 및 DMF 3 mL를 혼합하고, 혼합물을 60 내지 70 °C에서 가열한다. 단계 C의 생성물 2.00 g (3.6 밀리몰) 및 DMF 4 mL의 혼합물을 서서히 적가한 다음, 혼합물을 실온에서 냉각시킨다. 40 °C에서 3급 부틸나이트라이트 0.64 mL를 추가로 가하고, 혼합물을 60 내지 70 °C에서 0.5시간 동안 재가열한다. 실온으로 냉각시킨 후 혼합물을 150mL의 물에 가한다. CH_2Cl_2 로 추출하고, MgSO_4 로 건조시킨 다음, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10 내지 20% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$)하여, 생성물 0.74 g을 수득한다. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 541.0$. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$: 8.52(s, 1H); 7.5(d, 2H); 7.2(s, 1H); 4.15(q, 2H); 3.9-3.7(m, 2H); 3.5-3.1(m, 4H); 3.0-2.5(m, 2H); 2.4-2.2(m, 2H); 2.1-1.9(m, 2H); 1.26(t, 3H).

단계 E:



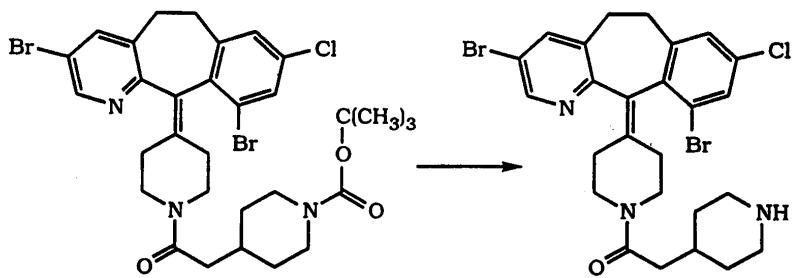
단계 D의 생성물 0.70 g (1.4 밀리몰) 및 진한 HCl(수성) 8 mL를 혼합하고, 혼합물을 환류하에 밤새 가열한다. 1N NaOH(수성) 30 mL에 이어서, 50% NaOH(수성) 5 mL를 가한 다음, CH_2Cl_2 로 추출한다. 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물 0.59 g을 수득한다. 질량 스펙트럼: $\text{M}^+ = 468.7$. 용점 123.9 내지 124.2 °C.

단계 F:



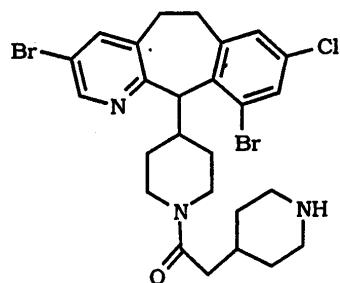
단계 E의 표제 화합물 6.0 g (12.8 밀리몰)과 1-N-t-부톡시카보닐파페리디닐-4-아세트산 3.78 g (16.6 밀리몰), 제조 실시예 5, 단계 C에 대해 기술된 공정과 실질적으로 동일한 공정을 이용하여 반응시켜 생성물 8.52 g을 수득한다: 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 694.0$ (FAB). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$: 8.5(d, 1H); 7.5(d, 2H); 7.2(d, 1H); 4.15-3.9(m, 3H); 3.8-3.6(m, 1H); 3.5-3.15(m, 3H); 2.9(d, 2H); 2.8-2.5(m, 4H); 2.4-1.8(m, 6H); 1.8-1.6(br d, 2H); 1.4 (s, 9H); 1.25-1.0(m, 2H).

단계 G:



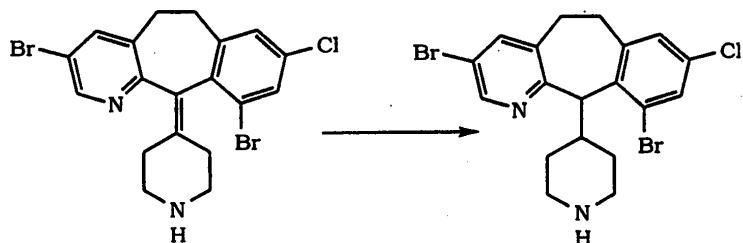
단계 F의 생성물 8.50 g 및 CH_2Cl_2 60 mL를 합한 다음, 0 °C로 냉각시키고 TFA 55 mL를 가한다. 혼합물을 0 °C에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 1N NaOH (수성) 500 mL, 이어서 50% NaOH (수성) 30 mL를 가한다. CH_2Cl_2 로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켜 생성물 7.86 g을 수득한다. 질량 스펙트럼: $M^+ = 593.9$ (FAB). ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz): 8.51(d, 1H); 7.52(d의 d, 2H); 7.20(d, 1H); 4.1–3.95(m, 2H); 3.8–3.65(m, 2H); 3.5–3.05(m, 5H); 3.0–2.5(m, 6H); 2.45–1.6(m, 6H); 1.4–1.1 (m, 2H).

제조 실시예 8



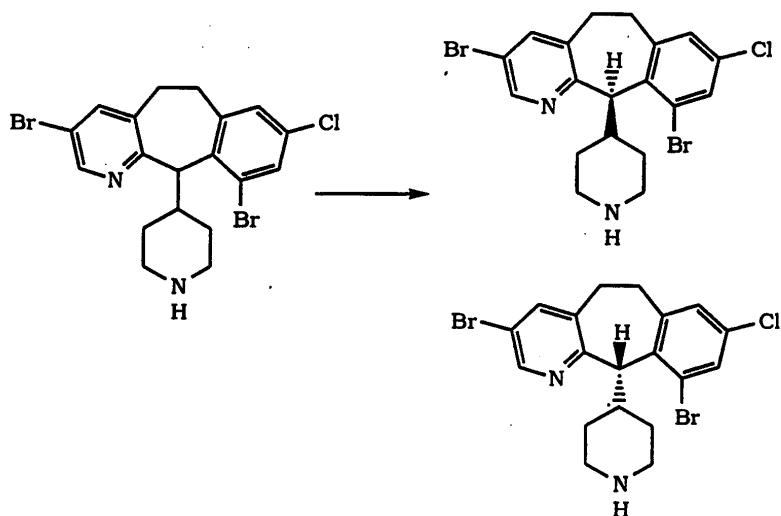
[(+)- 및 (-)-이성체 뿐만 아니라, 라세미체]

단계 A:



톨루엔중에 제조 실시예 7, 단계 E로부터 수득한 표제 화합물 8.1 g이 용해되어 있는 용액을 제조하고, 톨루엔중에 용해되어 있는 1M DIBAL의 용액 17.3 mL를 가한다. 혼합물을 환류하에 가열하고, 40분에 걸쳐 추가로 1M DIBAL/톨루엔 용액 21 mL를 서서히 적가한다. 반응 혼합물을 약 0 °C로 냉각시키고, 1M HCl(수성) 700 mL를 가한다. 유기상을 분리하여 폐기시킨다. 수성상을 CH_2Cl_2 로 세척하고, 추출물을 폐기시킨 다음, 50% NaOH(수성)를 가하여 수성상을 염기성화시킨다. CH_2Cl_2 로 추출하고, 추출물을 MgSO_4 로 건조시킨 다음, 진공하에 농축시켜, 애난티오머의 라세미 혼합물인 표제 화합물 7.30 g을 수득한다.

단계 B - 예난티오머의 분리

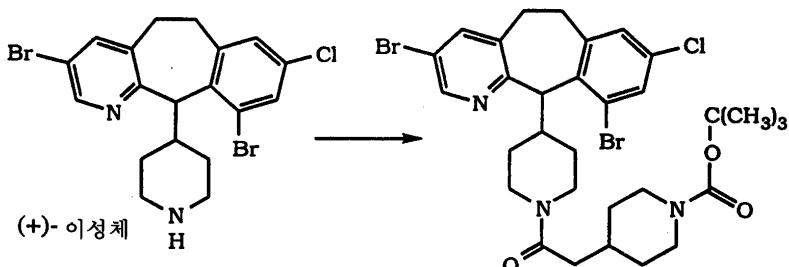


단계 A의 라세미 표제 화합물을 예비 키랄성 크로마토그래피(Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm 컬럼, 20% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민을 사용함)로 분리하여, 표제 화합물의 (+)-이성체 및 (-)-이성체를 수득한다.

(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 융점 148.8 °C; 질량 스펙트럼 MH^+ = 469; $[\alpha]_D^{25} = +65.6^\circ$ (12.93 mg/2 mL MeOH).

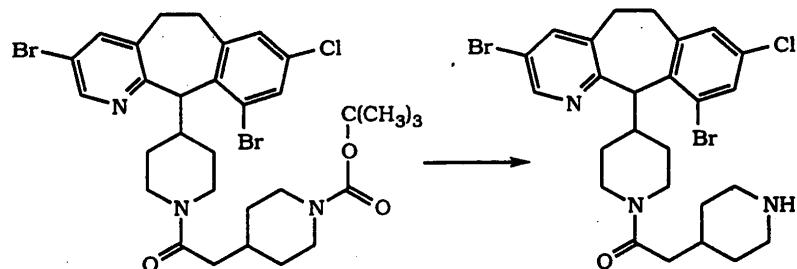
(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 융점 112 °C; 질량 스펙트럼 MH^+ = 469; $[\alpha]_D^{25} = -65.2^\circ$ (3.65 mg /2 mL MeOH).

단계 C:



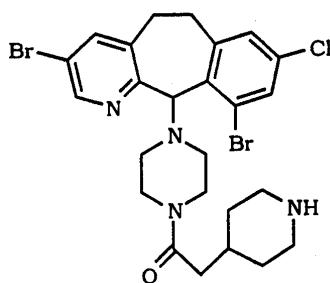
제조 실시예 8, 단계 B의 표제 화합물의 (+)-이성체 1.33 g과 1-N-t-부톡시카보닐피페리디닐-4-아세트산 1.37 g을, 제조 실시예 5, 단계 C에 대해 기술된 공정과 실질적으로 동일한 공정을 사용하여 반응시켜 생성물 2.78 g을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH^+ = 694.0 (FAB); $[\alpha]_D^{25} = +34.1^\circ$ (5.45 mg/MeOH 2 mL).

단계 D:



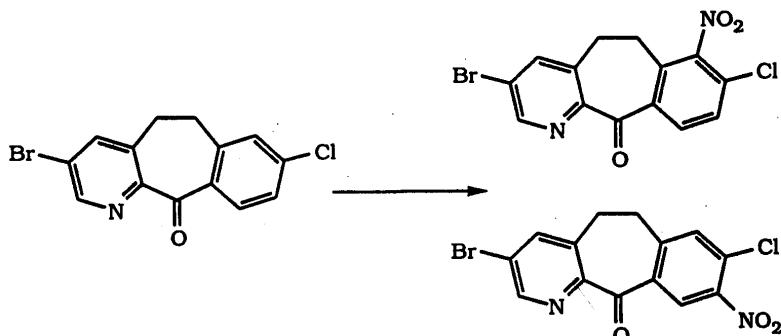
단계 C의 생성물 2.78 g을 제조 실시예 5, 단계 D에 대해 기술된 바와 실질적으로 동일한 공정을 통하여 처리하여 생성물 1.72 g을 수득한다: 융점 = 104.1 °C; 질량 스펙트럼: MH^+ = 594; $[\alpha]_D^{25} = +53.4^\circ$ (11.42 mg/MeOH 2 mL).

제조 실시예 9



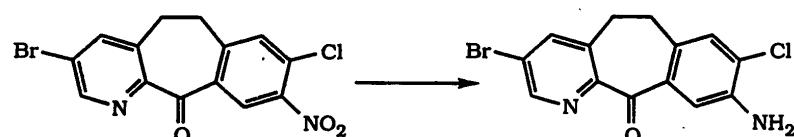
[(+)- 및 (-)-이성체 뿐만 아니라 라세미체]

단계 A:



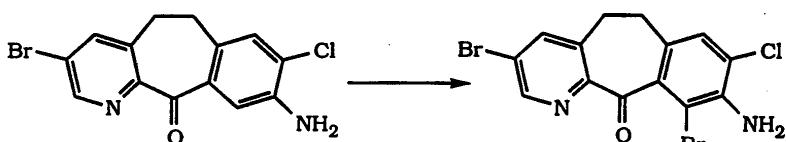
출발물질인 케톤 40.0 g (0.124 몰) 및 H_2SO_4 200 mL를 혼합한 다음, 0 °C로 냉각시킨다. KNO_3 13.78 g (0.136 몰)을 1.5시간 동안 서서히 가한 다음, 실온으로 가온하고, 밤새 교반한다. 제조 실시예 4, 단계 A에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 반응을 후처리한다. 크로마토그래피(실리카 젤, 20%, 30%, 40%, 50%의 EtOAc/헥산에 이어서, 100% EtOAc)하여, 소량의 7-니트로 생성물 및 9-니트로 화합물과 9-니트로 화합물의 혼합물 19 g과 함께, 9-니트로 생성물 28 g을 수득한다.

단계 B:



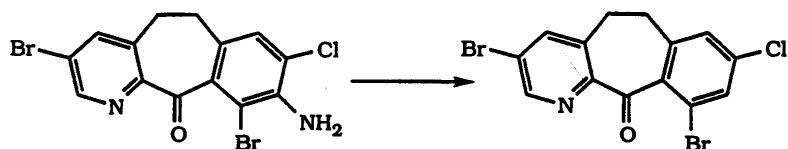
제조 실시예 4, 단계 C에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여, 단계 A의 9-니트로 생성물 28 g (76.2 밀리몰), 85% EtOH/물 400 mL, $CaCl_2$ 3.8 g (34.3 밀리몰) 및 Fe 38.28 g (0.685 몰)을 반응시켜 생성물 24 g을 수득한다.

단계 C:



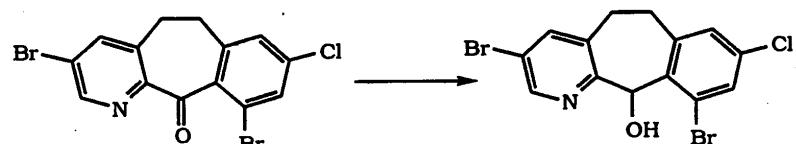
단계 B의 생성물 13 g (38.5 밀리몰) 및 HOAc 140 mL를 혼합한 다음, HOAc 10 mL 중의 Br_2 2.95 mL (57.8 밀리몰)의 용액을 20분 동안 서서히 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 교반한 다음, 진공하에 잔사로 농축시킨다. CH_2Cl_2 및 물을 가한 다음, 50% NaOH(수성)를 가하여 pH를 8 내지 9로 조절한다. 유기상을 물에 이어서, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨다. 진공하에 농축시켜 생성물 11.3 g을 수득한다.

단계 D:



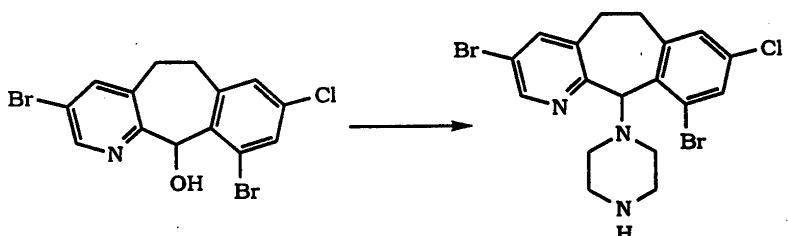
진한 HCl(수성) 100 mL를 0 °C로 냉각시킨 다음, NaNO₂ 5.61 g (81.4 밀리몰)을 가하고, 10분 동안 교반한다. 단계 C의 생성물 11.3 g (27.1 밀리몰)을 흡분으로 서서히 가하고, 혼합물을 0 내지 3 °C에서 2.25시간 동안 교반한다. 50% H₃PO₂(수성) 180 mL를 서서히 적가하고, 혼합물을 0 °C에서 밤새 방치시킨다. 50% NaOH 150 mL를 30분 동안 서서히 적가하여 pH를 9로 조절한 다음, CH₂Cl₂로 추출한다. 추출물을 물로 세척한 다음, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨다. 진공하에 잔사로 농축시키고, 크로마토그래피(실리카겔, 2% EtOAc/CH₂Cl₂)하여, 생성물 8.6 g을 수득한다.

단계 E:



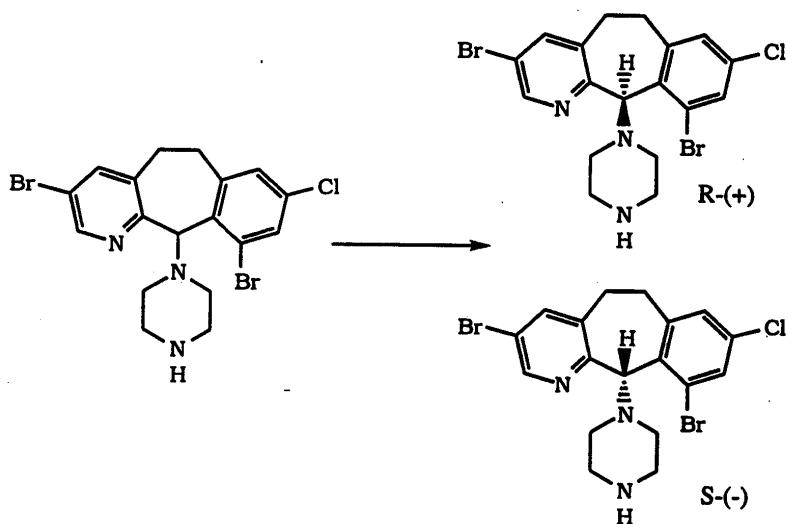
단계 D의 생성물 8.6 g (21.4 밀리몰) 및 MeOH 300 mL를 혼합하고, 0 내지 2 °C로 냉각시킨다. NaBH₄ 1.21 g (32.1 밀리몰)을 가하고, 대략 0 °C에서 1시간 동안 교반한다. 추가로, NaBH₄ 0.121 g (3.21 밀리몰)을 가하고, 0 °C에서 2시간 동안 교반한 다음, 0 °C에서 밤새 방치시킨다. 진공하에 잔사로 농축시킨 다음, 잔사를 CH₂Cl₂ 및 물 사이에 분배한다. 유기상을 분리하고, 진공(50 °C)하에 농축시켜 생성물 8.2 g을 수득한다.

단계 F:



단계 E의 생성물 8.2 g (20.3 밀리몰) 및 CH₂Cl₂ 160 mL를 혼합한 다음, 0 °C로 냉각시키고, SOCl₂ 14.8 mL (203 밀리몰)을 30분 동안 서서히 적가한다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 4.5시간 동안 교반한 다음, 진공하에 잔사로 농축시키고, CH₂Cl₂를 가하여, 1N NaOH(수성)에 이어서, 염수로 세척한 후에, Na₂SO₄로 건조시킨다. 진공하에 잔사로 농축시킨 다음, 무수 THF 및 피페라진 8.7 g (101 밀리몰)을 가하고, 실온에서 밤새 교반한다. 진공하에 잔사로 농축시키고, CH₂Cl₂를 가하여, 0.25N NaOH(수성), 물에 이어서, 염수로 세척한다. Na₂SO₄로 건조시ки고, 진공하에 농축시켜, 조 생성물 9.46 g을 수득한다. 크로마토그래피(실리카겔, 5% MeOH/CH₂Cl₂ + NH₃)하여, 표제 화합물 3.59 g을 라세미체로서 수득한다. ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): 8.43(d, 1H); 7.55(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.11(d, 1H); 5.31(s, 1H); 4.86–4.65(m, 1H); 3.57–3.40(m, 1H); 2.98–2.55(m, 6H); 2.45–2.20(m, 5H).

단계 G - 에난티오머의 분리



단계 F의 라세미 표제 화합물 (5.7 g)을 30% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민을 사용하여, 제조 실시예 6, 단계 D에 기술된 바와 같이 크로마토그래피하여, 표제 화합물의 R-(+)-이성체 2.88 g 및 S-(-)-이성체 2.77 g를 수득한다.

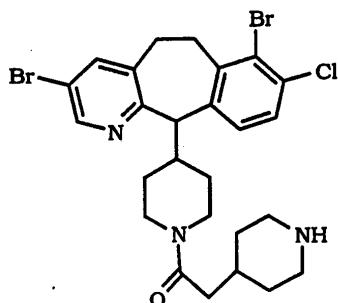
R-(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼 MH^+ = 470.0; $[\alpha]_D^{25} = +12.1^\circ$ (10.9 mg/2 mL MeOH).

S-(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼 MH^+ = 470.0; $[\alpha]_D^{25} = -13.2^\circ$ (11.51 mg/2 mL MeOH).

단계 H:

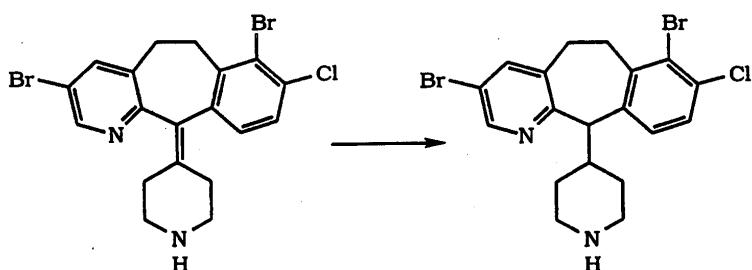
본질적으로 제조 실시예 5, 단계 C 및 D에서와 동일한 공정에 따라서, 제조 실시예 9의 라세미체 표제 화합물을 단계 F의 라세미체 화합물로부터 수득한다. 유사하게, 단계 G에서 얻은 (-)- 또는 (+)-이성체를 사용하여, 제조 실시예 9의 표제 화합물의 (-)- 또는 (+)-이성체를 각각 수득한다.

제조 실시예 10



[(+)- 및 (-)-이성체 뿐만 아니라, 라세미체]

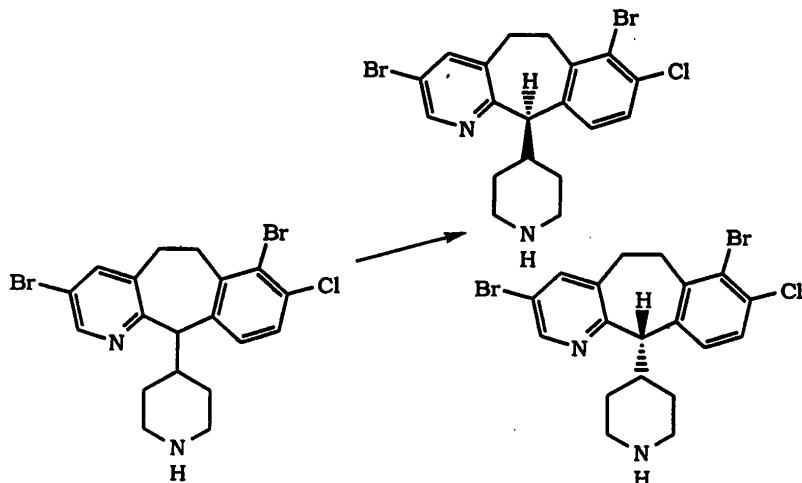
단계 A:



제조 실시예 4, 단계 E로부터 수득한 표제 화합물 13 g (33.3 밀리몰) 및 툴루엔 300 mL를 20 °C에서 혼합한 다음, 툴루エン 중의 DIBAL의 1M 용액 32.5 mL (32.5 밀리몰)를 가한다. 혼합물을 환류하여 1시간 동안 가열하고, 20 °C로 냉각시킨 다음, 추가로 1M DIBAL 용액 32.5 mL를 가하고, 환류하여 1시간 동안 가열한다. 혼합물을 20 °C로 냉각시키고, 얼음 400 g, EtOAc 500 mL 및 10% NaOH(수성) 300 mL의 혼합물로

붓는다. 수성총을 CH_2Cl_2 200 mL 씩으로 3회 추출하고, 유기총은 MgSO_4 로 건조시킨 다음, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 크로마토그래피(실리카 젤, 12% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 4\%$ NH_4OH)하여 표제 화합물을 10.4 g을 라세미체로서 수득한다. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 469(\text{FAB})$. 부분 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 8.38(s, 1H); 7.57(s, 1H); 7.27(d, 1H); 7.06(d, 1H); 3.95(d, 1H).

단계 B - 에난티오머의 분리



단계 A의 라세미 표제 화합물을 예비 키랄성 크로마토그래피(Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm 컬럼, 5% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민을 사용함)로 분리하여, 표제 화합물의 (+)-이성체 및 (-)-이성체를 수득한다.

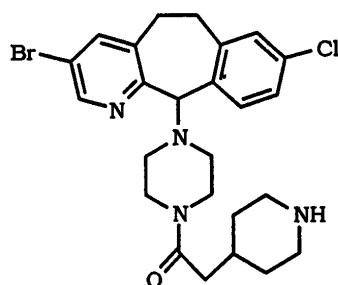
(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼 $\text{MH}^+ = 469(\text{FAB})$; $[\alpha]_D^{25} = +43.5^\circ$ ($c = 0.402$, EtOH); 부분 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 8.38(s, 1H); 7.57(s, 1H); 7.27(d, 1H); 7.05(d, 1H); 3.95(d, 1H).

(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼 $\text{MH}^+ = 469(\text{FAB})$; $[\alpha]_D^{25} = -41.8^\circ$ ($c = 0.328$, EtOH); 부분 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 8.38(s, 1H); 7.57(s, 1H); 7.27(d, 1H); 7.05(d, 1H); 3.95(d, 1H).

단계 C:

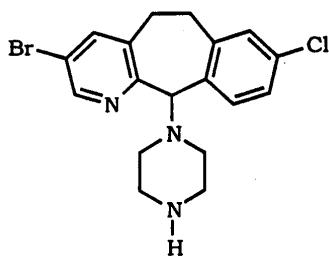
제조 실시예 9, 단계 H의 공정에 따라서, 제조 실시예 10의 표제 화합물의 라세미체 화합물, (+)-이성체 또는 (-)-이성체를 수득할 수 있다.

제조 실시예 11



[R-(+)- 및 S-(-)-이성체 뿐만 아니라, 라세미체]

화합물



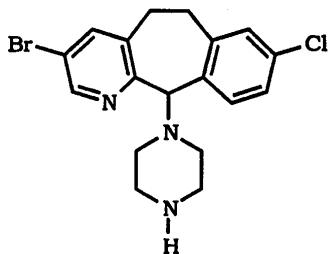
을 WO 95/10516의 제조 실시예 40의 공정에 따라서 제조한 다음, WO 95/10516의 단계 D에서와 본질적으로는 동일한 공정에 따라서 제조한다.

제조 실시예 6의 단계 D에서와 본질적으로는 동일한 공정에 따라서, (+)- 및 (-)-이성체를 분리시킬 수 있다.

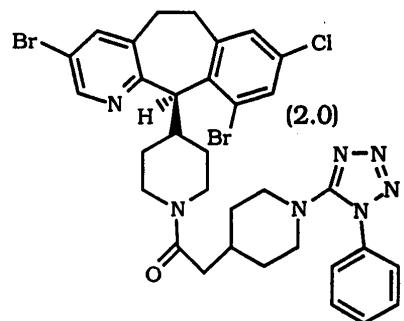
R-(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: ^{13}C NMR(CDCl_3): 155.8(C); 146.4(CH); 140.5(CH); 140.2(C); 136.2(C); 135.3(C); 133.4(C); 132.0(CH); 129.9(CH); 125.6(CH); 119.3(C); 79.1(CH); 52.3(CH_2); 52.3(CH); 45.6(CH_2); 45.6(CH₂); 30.0(CH_2); 29.8(CH_2). $[\alpha]_D^{25} = +25.8^\circ$ (8.46 mg/2 mL MeOH).

S-(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: ^{13}C NMR(CDCl_3): 155.9(C); 146.4(CH); 140.5(CH); 140.2(C); 136.2(C); 135.3(C); 133.3(C); 132.0(CH); 129.9(CH); 125.5(CH); 119.2(C); 79.1(CH); 52.5(CH_2); 52.5(CH); 45.7(CH_2); 45.7(CH₂); 30.0(CH_2); 29.8(CH_2). $[\alpha]_D^{25} = -27.9^\circ$ (8.90 mg/2 mL MeOH).

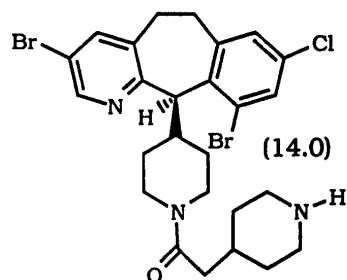
제조 실시예 5, 단계 C 및 D에서와 본질적으로 동일한 공정에 따라서, 제조 실시예 11의 표제 화합물의 라세미체 화합물, (+)-이성체 또는 (-)-이성체를 상기 화합물의 대응하는 라세미체 화합물, (+)-이성체 또는 (-)-이성체로부터 수득할 수 있다.



실시예 1



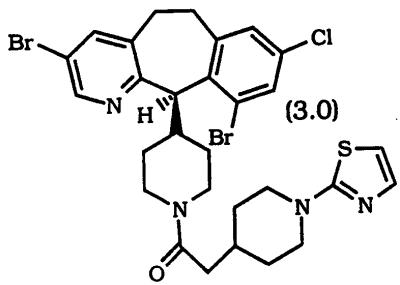
화학식 14.0의 화합물



(제조 실시예 8) (0.10 g, 0.17 밀리몰), 무수 디메틸포름아이드 (5 mL), 5-클로로-1-페닐-1H-테트라졸 (0.03 g, 0.19 밀리몰) 및 무수 탄산나트륨 (0.04 g, 0.34 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하여 물로 세척하고 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 진공하에서 농축시켜 황색 오일 (0.10 g)을 수득한다. 50% 에틸 아세테이트-헥산, 이어서 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔)로 정제하

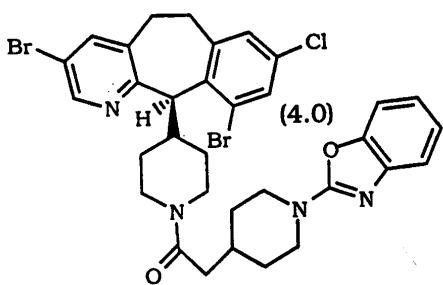
여 화학식 2.0의 화합물을 수득한다 (0.06 g, 46%, 융점: 133 °C (분해)).

실시예 2



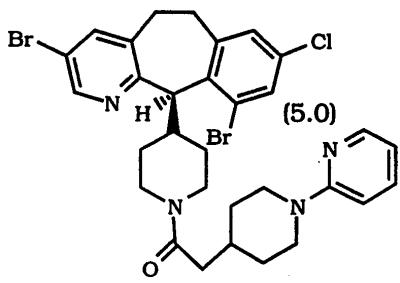
화학식 14.0의 화합물 (제조 실시예 8) (0.15 g, 0.25 밀리몰)에, 무수 디메틸포름아이드 (5 mL), 2-브로모티아졸 (0.08 g, 0.50 밀리몰) 및 무수 탄산나트륨 (0.05 g, 0.50 밀리몰)을 가하여 실온에서 밤새 교반시킨 다음 환류 온도에서 2.5시간 동안 가열한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고 1M 염산, 이어서 1N 수산화나트륨 수용액으로 세척하고 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 진공하에서 농축시켜 점성 포움(foam) (0.13 g)을 수득한다. 2% 메탄올-디클로로메탄을 사용하여 예비 플레이트 크로마토그래피 (실리카겔)로 정제하여 화학식 3.0의 화합물을 수득한다 (0.07 g, 41%, 융점: 117.6 °C (분해)).

실시예 3



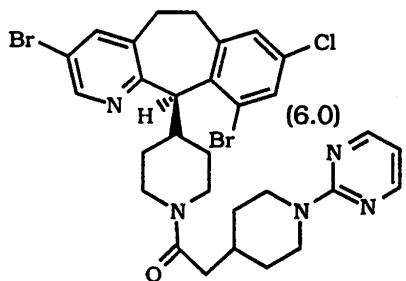
화학식 14.0의 화합물 (제조 실시예 8) (0.15 g, 0.25 밀리몰)에, 무수 디메틸포름아이드 (5 mL), 2-클로로벤족사졸 (0.08 g, 0.50 밀리몰) 및 무수 탄산나트륨 (0.05 g, 0.50 밀리몰)을 가하여 실온에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고 1M 염산, 이어서 1N 수산화나트륨 수용액으로 세척하고 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 진공하에서 농축시켜 포움 (0.17 g)을 수득한다. 2% 메탄올-디클로로메탄을 사용하여 예비 플레이트 크로마토그래피 (실리카겔)로 정제하여 화학식 4.0의 화합물을 수득한다 (0.08 g, 44%, 융점: 125.6 °C (분해)).

실시예 4



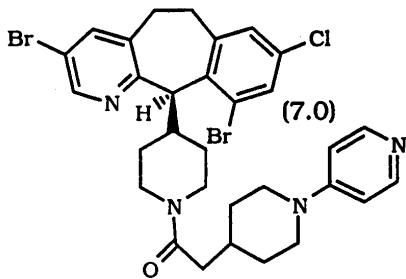
화학식 14.0의 화합물 (제조 실시예 8) (0.15 g, 0.25 밀리몰)에, 무수 디메틸포름아이드 (5 mL), 2-브로모피리딘 (0.16 g, 1.0 밀리몰) 및 무수 탄산나트륨 (0.05 g, 0.50 밀리몰)을 가하여 실온에서 밤새 교반시킨 다음 환류 온도에서 1시간 동안 가열한다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고 1M 염산, 이어서 1N 수산화나트륨 수용액으로 세척하고 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 진공하에서 농축시켜 황색 오일 (0.24 g)을 수득한다. 2% 메탄올-디클로로메탄을 사용하여 예비 플레이트 크로마토그래피 (실리카겔)로 정제하여 화학식 5.0의 화합물을 수득한다 (0.08 g, 47%, 융점: 91.3 °C (분해)).

실시예 5



화학식 14.0의 화합물 (제조 실시예 8) (0.15 g, 0.25 밀리몰)에, 무수 디메틸포름아이드 (5 mL), 2-브로 모피리미딘 (0.16 g, 1.0 밀리몰) 및 무수 탄산나트륨 (0.05 g, 0.50 밀리몰)을 가하여 실온에서 48시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고 1M 염산, 이어서 1N 수산화나트륨 수용액으로 세척하고 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 진공하에서 농축시켜 황색 오일 (0.36 g)을 수득한다. 5% 메탄올-디클로로메탄을 사용하여 예비 플레이트 크로마토그래피 (실리카겔)로 정제하여 화학식 6.0의 화합물을 수득한다 (0.09 g, 53%, 융점: 103.3 °C (분해)).

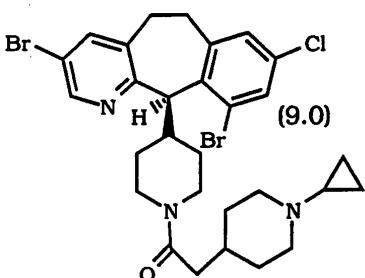
실시예 6



이 공정에 따를 경우 화학식 7.0의 화합물을 수득하게 된다.

화학식 14.0의 화합물 (제조 실시예 8) (0.15 g, 0.25 밀리몰)에, 무수 디옥산 (2 mL), 4-클로로피리딘 하이드로클로라이드 (0.04 g, 0.27 밀리몰) 및 무수 탄산나트륨 (0.07 g, 0.62 밀리몰)을 가하여 115 °C에서 3일간 교반시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄 및 물로 희석하고 1M 염산 (수성)으로 세척한다. 유기상을 1M NaOH (수성)로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시킨 다음, 여과하고 회전증발식 펌프에 의해 농축시킨다. 이로써 화학식 7.0의 화합물을 수득한다.

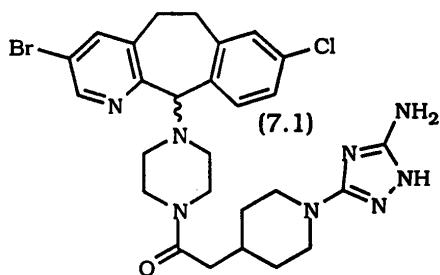
실시예 7



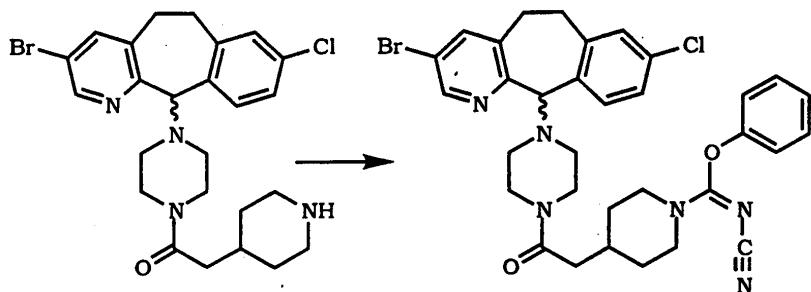
이 공정에 따를 경우 화학식 9.0의 화합물을 수득하게 된다.

화학식 14.0의 화합물에, 무수 디메틸포름아이드, 브로모사이클로프로판 및 무수 수소화나트륨을 가하여 함께 교반시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 여과하여 고체를 물로 세척한다. 고체를 디클로로메탄으로 희석시키고, 1M 염산, 이어서 1N 수산화나트륨 수용액으로 세척하여 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고, 진공하에서 농축시킨 후 5% 메탄올-디클로로메탄 및 농축된 수산화암모늄을 사용하여 예비 플레이트 크로마토그래피 (실리카겔)로 정제하여 화학식 7.0의 화합물을 수득한다.

실시예 8

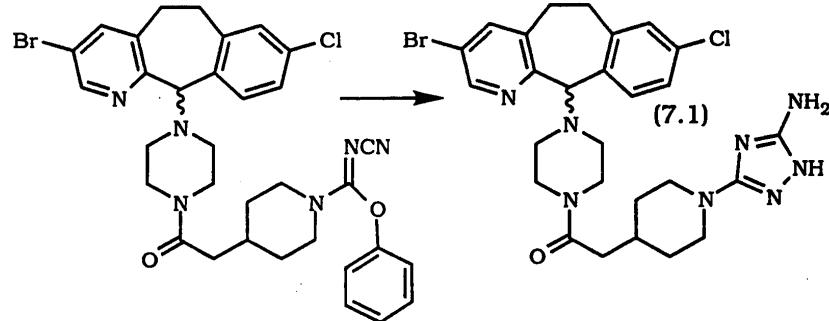


단계 A:



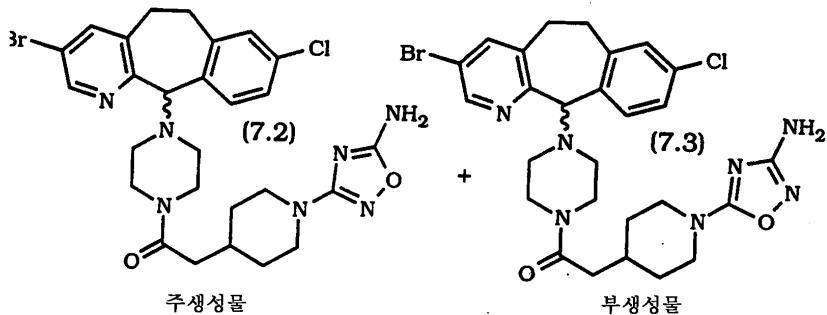
1-(3-브롬로-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-4-[(4-피페리дин-1-일)아세틸]-피페라진 (제조 실시예 11) (2.5 g) (1 당량) 및 디페닐시아노카본이미데이트 (1.38 g) (1.2 당량)을 2-프로판올 (65 mL)에 용해시키고 상기 용액을 80 °C에서 환류하여 질소하에 24시간 동안 가열한다. 혼합물을 증발건조시킨후 생성물을 용출제로서 순수한 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 컬럼 (60x2.5 cm)상에서 상기 생성물을 크로마토그래피하여 표제 화합물 (2.7921 g; 87%)를 수득한다. FABMS: m/z 661 (MH^+).

단계 B:



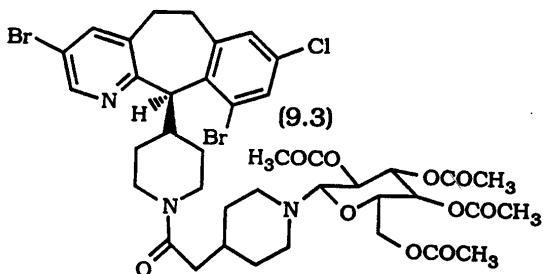
페닐 4-[2-[4-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페라지닐]-2-옥소에틸]-N-시아노-1-피페리딘카복스이미데이트 (단계 A) (1 당량)을 메탄올에 용해시킨다. 히드라진 수화물 (1 당량)을 가하고 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 증발건조시키고 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 화학식 7.1의 표제 화합물 ((5-[4-[2-[4-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페라지닐]-2-옥소에틸]-1-피페리дин-1-일)-3-아미노-1,2,4-트리아졸)을 수득한다.

실시예 9



페닐 4-[2-[4-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6] 사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일]-1-피페라지닐]-2-옥소에틸]-N-시아노-1-피페리딘-카복스아이메이트 (실시예 8의 단계 A) (1 당량)을 메탄올에 용해시킨다. 히드록실아민 (1 당량)을 가하고 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 증발건조시키고 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 화학식 7.2의 표제 화합물 ((3-[4-[2-[4-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6] 사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일]-1-피페라지닐]-2-옥소에틸]-1-피페리디닐]-5-아미노-1,2,4-옥사디아졸) 및 7.3의 화합물 ((5-[4-[2-[4-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6] 사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일]-1-피페라지닐]-2-옥소에틸]-1-피페리디닐]-3-아미노-1,2,4-옥사디아졸)을 수득한다.

실시예 10



1,4-디옥산 (5 mL) 중에 용해시킨 화학식 14.0의 화합물 (제조 실시예 8) (0.20 g, 0.34 밀리몰)에 무수 탄산나트륨 (0.07 g, 0.68 밀리몰) 및 테트라아세톡시브로모-알파-D-글루코오스 (0.15 g, 1.1 당량)을 가한다. 환류 온도에서 방사 교반시킨 후, 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하여, 1M 염산, 이어서 1N 수산화나트륨 수용액으로 세척하여 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 진공하에서 농축시켜 오일을 수득하고 이를 2% 메탄올-디클로로메탄을 사용하여 예비 플레이트 크로마토 그래피 (실리카겔)로 정제하여 표제 화합물 (화학식 9.3, (+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[[1-[2,3,4,6-테트라-0-아세틸-1-베타-D-글루코피라노실]-4-피페리디닐]아세틸]피페리딘)을 수득한다 (0.05 g, 16%).

검정

FPT IC₅₀(시험관내 효소 검정시, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 저해) 및 COS 세포 IC₅₀(세포-검정)은, 1995년 4월 20일자로 공개된 WO 95/10516에 기술된 검정법에 따라 측정한다. GGPT IC₅₀(시험관내 효소 검정시, 게라닐게라닐 단백질 트랜스퍼라제의 저해), 세포 매트 검정법 및 항-종양 활성(생체내 항-종양 연구)은 WO 95/10516에 기술된 검정 방법에 따라 측정할 수 있다. WO 95/10516의 기술은 본 명세서에 참조로 인용된다.

T24-BAG 세포 대신 별도의 지시제 종양 세포주로 대체시킨 것을 제외하고는 본질적으로는 상기한 공정과 동일한 방법을 이용하여 추가 검정을 수행할 수 있다. 상기 검정은 활성화된 K-ras 유전자를 발현시키는 DLD-1-BAG 사람 결장 암종 세포 또는 SW620-BAG 사람 결장 암종 세포를 사용하여 수행할 수 있다. 당해 분야에 공지된 다른 종양 세포주를 사용하여, 다른 종류의 암 세포에 대한 본 발명의 화합물의 활성을 증명한다.

연성 아가 검정법 (Soft Agar Assay):

앵커리지-비의존적(Anchorage-independent) 성장은 종양발생 세포주의 특성이 된다. 아가로.os 0.3% 및 표시된 농도의 파르네실 트랜스퍼라제 저해제를 함유하는 성장 배지중에 사람의 종양 세포를 혼탁시킨다. 상기 용액을, 파르네실 트랜스퍼라제 저해제를 동일 농도로 함유하는 0.6% 아가로.os 용액으로 고화시킨 성장 배지의 상층에 도포한다. 상부층을 고화시킨후, 플레이트를 5% CO₂하에 37 °C에서 10 내지 16일간 배양시켜 콜로니가 성장하도록 한다. 배양후, MTT (3-[4,5-디메틸-티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드, 티아졸릴 블루) 용액 (PBS중 1 mg/ml)을 상가 아강 도포시켜 콜로니를 염색한다. 콜로니를

계수하여 IC₅₀을 측정할 수 있다.

화합물 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 및 9.3은 4.6 내지 140 nM (나노몰 농도) 범위의 FPT IC₅₀ (H-ras)을 갖는다.

화합물 4.0, 5.0, 6.0 및 9.3은 29 내지 91 nM (나노몰 농도) 범위의 FPT IC₅₀ (K-ras)을 갖는다.

화합물 4.0, 5.0, 6.0 및 9.3은 35 내지 120nM 범위의 Cos 세포 IC₅₀을 갖는다.

화합물 5.0 및 9.3은 80 내지 >500 nM 범위내의 연성 아가 IC₅₀을 갖는다.

당해 분야의 숙련가들은 W가 피라노오스, 피라노시드, 푸라노오스 또는 푸라노시드인 경우, 산성 조건 (예, 위내)이 상기 W기를 제거할 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 이들 W기를 갖는 화합물의 경우 제제를 예를 들어, 장용성 피복재를 사용하여 산성 조건으로부터 보호하는 것이 바람직하다.

본 발명에 의해 기술되는 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 약제학적으로 허용되는 불활성 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태의 제제에는 산제, 정제, 분산성 입제, 캡슐제, 카시에 낭 및 좌제가 포함된다. 산제 및 정제는 약 5 내지 약 70%의 활성 성분으로 구성될 수 있다. 적절한 고체 담체가 당해 분야에 공지되어 있으며, 그 예로 탄산마그네슘, 스테아린산 마그네슘, 활석, 당, 락토즈가 있다. 정제, 산제, 카시에 낭 및 캡슐제는 경우 투여에 적합한 고형 제제로 사용될 수 있다.

좌제를 제조하기 위하여, 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 활성 성분을 교반에 의해 내부에 균질하게 분산시킨다. 그 다음에, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 금형에 부은 다음, 냉각시켜 고화한다.

액체 형태 제제에는 액제, 혼탁제 및 유제가 포함된다. 비경구 주사제의 예로는 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 들 수 있다.

액체 형태 제제에는 또한, 비내 투여를 위한 용액이 포함된다.

흡입에 적합한 에어로졸 제제는 용액 및 분말 형태의 고체를 포함할 수 있으며, 이는 약제학적으로 허용되는 담체(예: 불활성 압축 가스)와 함께 혼합될 수 있다.

사용 직전에 경구 또는 비경구 투여용 저해로 전환되는 고체 형태 제제도 포함된다. 이러한 액체 형태에는 액제, 혼탁제 및 유제가 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한 경피 투여될 수 있다. 경피용 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및/또는 에멀전 형태일 수 있고, 경피투여를 위해 당해 분야에서 통상적으로 사용되는 매트릭스 또는 저장소 형태의 경피용 패치에 포함시킬 수도 있다.

바람직하게는, 화합물은 경구 투여된다.

바람직하게는, 약제학적 제제는 단위 용량 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분, 예를 들면, 원하는 목적을 성취하는데 효과적인 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 다시 나누어진다.

제제의 단위 용량에서 활성 화합물의 양은 특정 적용증에 따라, 약 0.1 내지 1000 mg, 보다 바람직하게는 약 1 내지 300 mg내에서 변화되거나 조절될 수 있다.

사용되는 실제 용량은 환자 및 치료 질환의 종증 정도에 따라 달라질 수 있다. 특정 상태에 적절한 용량의 결정은 당해 분야의 전문가가 할 것이다. 일반적으로, 치료는 그 화합물의 최적량 보다 미만인 적은 용량으로부터 시작된다. 그 후에, 용량은 상황에 따라 최적의 효과에 이를 때 까지 조금씩 증가시킨다. 편의상, 경우에 따라서는, 1일 총 투여량을 세분하여, 일부씩 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 영의 투여량 및 투여 횟수는, 치료할 증상의 종증 정도 뿐만 아니라, 환자의 연령, 상태 및 크기와 같은 요인을 고려하면서, 전문가의 판단에 따라 조절한다. 통상 제시되는 투여 처방은 종양 성장을 차단하기 위하여 10 내지 2000 mg/일, 바람직하게는 10 내지 1000 mg/일의 양을 2 내지 4회의 분할 용량으로 경구 투여하는 것이다. 이러한 용량 범위에서 투여되는 경우에 화합물은 무독성이다.

다음은 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 투여 형태의 예이다. 약제학적 조성을 측면에 있어서의 본 발명의 범위는, 제시되는 예로 제한되지 않는다.

투여 제형에 관한 실시예

실시예 A

정제

번호	성분	mg/정제	mg/정제
1	활성 화합물	100	500
2	락토즈 USP	122	113
3	옥수수 전분, 식품 등급, (정제수 중의 10% 페이스트형으로서)	30	40

4	옥수수 전분, 식품 등급	45	40
5	마그네슘 스테아레이트	3	7
	총	300	700

제조 방법

성분 번호 1 및 2를 적절한 혼합기에서 10 내지 15분 동안 혼합한다. 혼합물을 성분 3과 함께 과립화한다. 경우에 따라, 거친 스크린(예: 1/4', 0.63 cm)을 통하여 축축한 과립을 분쇄한다. 습한 과립을 건조시킨다. 경우에 따라, 건조 과립을 스크리닝하고, 성분 4와 혼합한 다음, 10 내지 15분 동안 혼합한다. 성분 5를 가하고, 1 내지 3분 동안 혼합한다. 적절한 타정기에서 혼합물을 적절한 크기로 압축시켜 적절한 정제 기계에서 중량을 잴다.

실시예 B

캡셀제

번호	성분	mg/캡셀제	mg/캡셀제
1	활성 화합물	100	500
2	락토즈 USP	106	123
3	옥수수 전분, 식품 등급	40	70
4	마그네슘 스테아레이트 NF	7	7
	총	253	700

제조 방법

성분 번호 1, 2 및 3을 적절한 혼합기에서 10 내지 15분 동안 혼합한다. 성분 4를 가하고, 1 내지 3분 동안 혼합한다. 적절한 캡슐화 기기에서 혼합물을 적절한 경질 젤라틴 캡슐(two-piece형)로 충전시킨다.

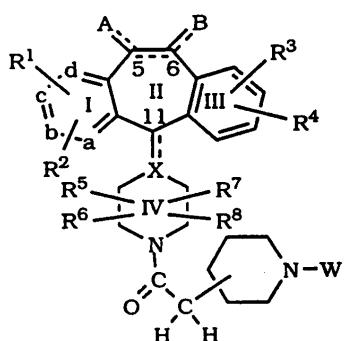
본 발명은 상기 제시된 구체적인 발명 태양과 관련하여 기술되었지만, 이의 많은 변환, 수정 및 변화가 가능함을 당해 분야의 통상의 전문가는 알 수 있을 것이다. 이러한 모든 변환, 수정 및 변화는 본 발명의 취지 및 범위내에 포함되는 것으로 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 1.0의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

화학식 1.0

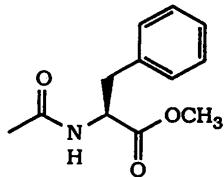


상기식에서,

a, b, c 및 d 중의 하나는 N 또는 NR⁹로, 여기서 R⁹는 O-, -CH₃ 또는 -(CH₂)_nCO₂H이고, n은 1 내지 30이고, 나머지 a, b, c 및 d기는 CR¹ 또는 CR²를 나타내거나;

a, b, c 및 d는 각각 독립적으로, CR¹ 및 CR²로부터 선택되고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로, H, 할로, -CF₃, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹¹(여기서, t는 0, 1 또는 2임), -SCN, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, -NHSO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰,



$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}\text{C}(0)\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ (여기서, R^{75} 는 각각 독립적으로, H 및 $-\text{C}(0)\text{OR}^{11}$ 로 이루어진 군으로부터 선택됨), 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오, 알킬, 알케닐 및 알킬 (여기서, 알킬 또는 알케닐 기는 할로, $-\text{OR}^{10}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ -에 의해 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로, H, R^1 및 R^2 의 치환체 중 하나이거나, R^3 및 R^4 는 함께 벤젠 환에 융합된 포화 또는 불포화 C_5C_7 환을 나타내고 (환 III);

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로, H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, 알킬 또는 아릴 (여기서, 알킬 또는 아릴은 $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 또는 $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ 에 의해 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^5 는 R^6 과 함께 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내고(내거나), R^7 은 R^8 과 함께 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내며;

R^{10} 은 H, 알킬, 아릴 또는 아르알킬을 나타내고;

R^{11} 은 알킬 또는 아릴을 나타내며;

X는 N, OH 또는 11번 탄소 원자에 대한 임의의 이중 결합 (점선으로 표시됨)을 함유할 수 있는 C를 나타내고;

5번 및 6번 탄소 원자 사이의 점선은 임의의 이중결합을 나타내는 것으로, 이중결합이 존재하는 경우, A 및 B는 독립적으로, $-\text{R}^{10}$, 할로, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 또는 $-\text{OC(O)R}^{10}$ 을 나타내고, 5번 및 6번 탄소 원자 사이에 이중결합이 존재하지 않는 경우에, A 및 B는 각각 독립적으로, H_2 , $(-\text{OR}^{11})_2$; H와 할로, 디할로, 알킬과 H, (alkyl)₂, H와 $-\text{OC(O)R}^{10}$, H와 $-\text{OR}^{10}$, $=\text{O}$, 아릴과 H, $=\text{NOR}^{10}$ 또는 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ (여기서, p는 2, 3 또는 4 임)를 나타내며;

W는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 시클로알킬기를 나타낸다.

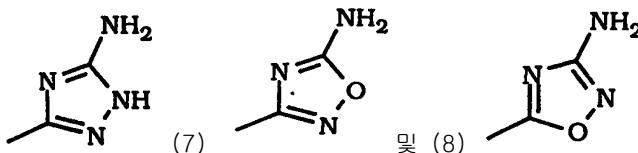
청구항 2

제1항에 있어서, R^2 가 H이고; R^1 이 Br 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택되며; R^3 이 Br 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 가 H, Br 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택되며; R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 H이고; A 및 B가 각각 H_2 이며; C5와 C76 사이의 임의의 결합이 존재하지 않는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 2항에 있어서, W가

- (A) (1) 1-페닐-1H-테트라졸-5-일; (2) 피리딜; (3) 티아졸릴; (4) 벤즈옥사졸릴; (5) 피리미디닐; (6)



로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴;

(B) (1) 사이클릭 구아니딘; (2) 사이클릭 아미딘; (3) 5 및 6원 헤테로사이클로알킬 환; 및 (4) 피라노 시딜로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤�테로사이클로알킬; 및

(C) 사이클로프로판, 사이클로펜тан, 및 사이클로헥산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 Cl 또는 Br로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

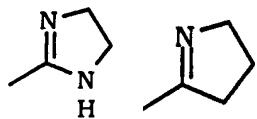
청구항 6

제1항 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, X가 OH인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, W가

(A) (1) 1-페닐-1H-테트라졸-5-일; (2) 피리딜; (3) 티아졸릴; (4) 벤ゾ옥사졸릴; 및 (5) 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴; 및

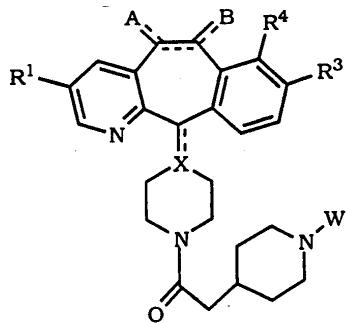


(B) , 및 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-1-베타-D-글루코파라노실로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤�테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

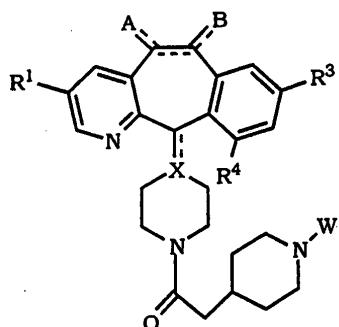
청구항 8

제1항 내지 7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1.4 또는 화학식 1.5의 화합물로부터 선택되는 화합물.

화학식 1.4



화학식 1.5



상기식에서, R¹, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 할로로부터 선택되고; A, B, X 및 W는 제1항에 정의된 바와 같다.

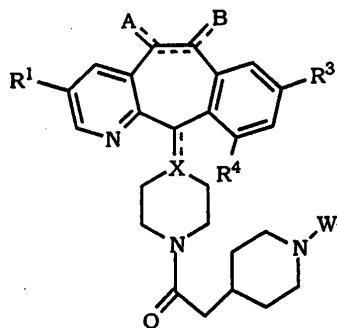
청구항 9

제1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 Br이고; R³이 Cl이며; R⁴가 Br인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 1.5의 화합물인 화합물.

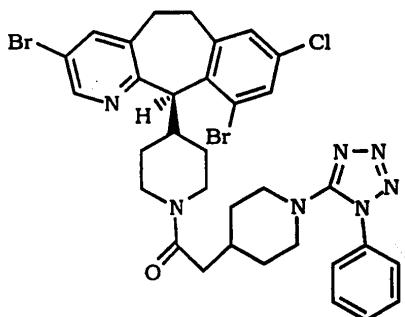
화학식 1.5



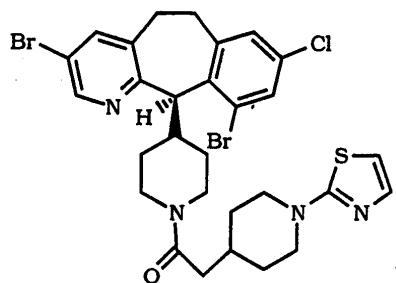
첨구항 11

제1항에 있어서, 화학식 2.0, 화학식 3.0, 화학식 4.0, 화학식 5.0, 화학식 6.0, 화학식 7.0, 화학식 7.1, 화학식 7.2, 화학식 7.3, 화학식 9.1 화학식 9.2, 화학식 9.3 또는 화학식 9.0으로부터 선택되는 화합물.

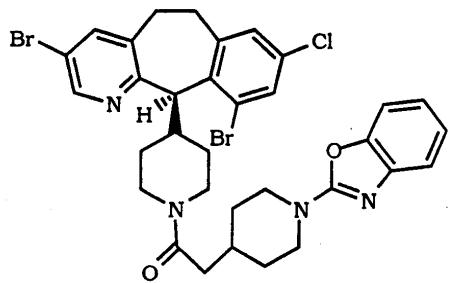
화학식 2.0



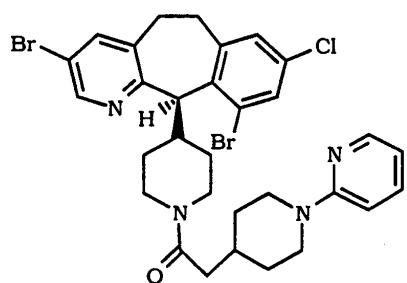
화학식 3.0



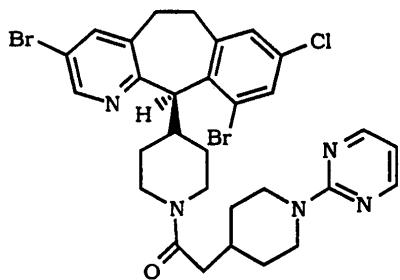
화학식 4.0



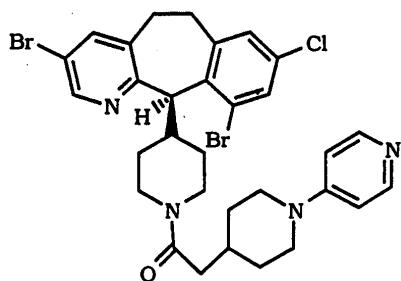
화학식 5.0



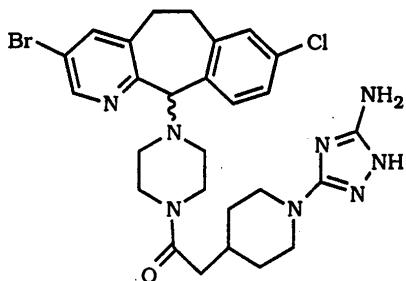
화학식 6.0



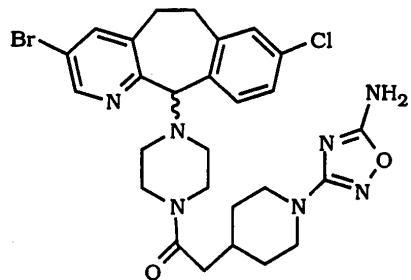
화학식 7.0



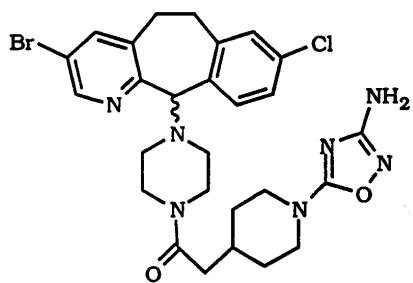
화학식 7.1



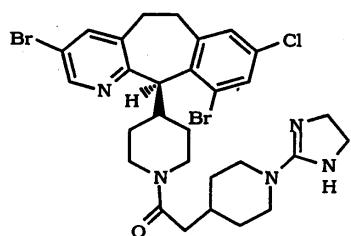
화학식 7.2



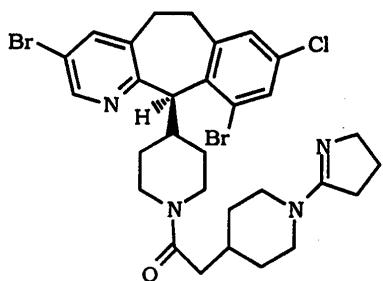
화학식 7.3



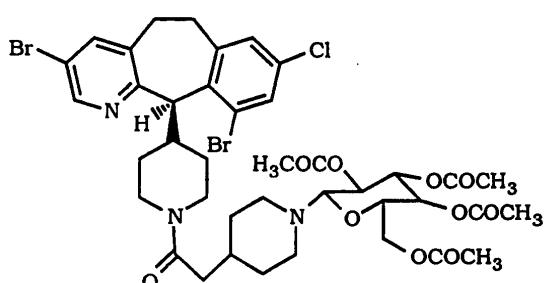
화학식 9.1



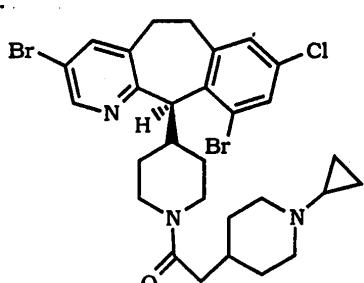
화학식 9.2



화학식 9.3



화학식 9.0



청구항 12

제1항 내지 11항 중 어느 한 항의 화합물을 유효량 투여함을 특징으로하는 종양 세포 치료 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 치료되는 세포가 체장 종양 세포, 폐암 세포, 골수성 백혈병 종양 세포, 갑상선 소포성 종양 세포, 골수형성 이상 증후군 종양 세포, 표피암 종양 세포, 방광암 종양 세포, 결장 종양 세포, 유

방 종양 세포 또는 전립선 종양 세포인 방법.

청구항 14

제1항 내지 11항 중 어느 한 항의 화합물을 유효량 투여함을 특징으로하는, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해 방법.

청구항 15

제1항 내지 11항 중 어느 한 항의 화합물을 유효량 포함하고 이와 함께 약제학적으로 혼용되는 당체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 16

종양 세포를 치료하기위한, 제1항 내지 11항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 17

종양 세포 치료용 약물의 제조를 위한, 제1항 내지 11항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 18

파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해하기위한, 제1항 내지 11항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 19

파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해용 약물의 제조를 위한, 제1항 내지 11항 중 어느 한항의 화합물의 용도.