

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07D 407/14

(11) 공개번호 특2002 - 0006546
(43) 공개일자 2002년01월19일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7015559
(22) 출원일자 2001년12월03일
 번역문 제출일자 2001년12월03일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2000/00667
(86) 국제출원출원일자 2000년05월18일

(87) 국제공개번호 WO 2000/74681
(87) 국제공개일자 2000년12월14일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨, 안티구아바부다, 알제리, 모잠비크,
AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨, 모잠비크,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쑤, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 9912961.1 1999년06월03일 영국(GB)

(71) 출원인

화이자 인코포레이티드
디. 제이. 우드, 스피겔 알렌 제이
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자	닥,케빈,네일
	영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로우드화이자센트럴리서치
	프레이,마이클,조나단
	영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로우드화이자센트럴리서치
	휘틀록,개빈,알리스테어
	영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로우드화이자센트럴리서치
(74) 대리인	루이스,마크,레웰린
	영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로우드화이자센트럴리서치
	툼슨,니콜라스,머레이
	영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로우드화이자센트럴리서치

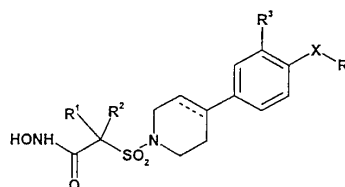
심사청구 : 있음

(54) 메탈로프로테아제 억제제

요약

화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 유도체는, 만성 피부 궤양과 같은, 매트릭스 메탈로프로테아제에 의해 매개되는 상태의 치료에 유용한 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제이다.

< 화학식 I >



색인어

매트릭스 메탈로프로테아제, 메탈로프로테아제 억제제, MMP.

명세서

기술분야

본 발명은 아연 - 의존성 메탈로프로테아제 효소의 억제제인 치환된 α - 아미노술포닐 - 아세트히드록삼산의 시리즈에 관한 것이다. 특히 상기 화합물은 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 족의 특정 멤버의 억제제이다.

배경기술

매트릭스 메탈로프로테아제 (MMPs)는 구조적으로 유사한 아연 - 함유 메탈로프로테아제의 일족을 구성하며, 이들은 정상적인 생리학적 과정 및 병리학적 상태의 일환으로서 세포외 매트릭스 단백질의 리모델링 및 열화에 관계된다. 이들

은 파괴 잠재력이 높기 때문에 MMP는 보통 세밀하게 조절되며, MMP 조절에 실패하면 병리학적 상태를 포함하는 수많은 질병 및 상태의 요인으로서 관련되며 예를 들면 죽상경화성 플라크 파열, 심장 마비, 재발협착증(restenosis), 치주질환(periodontal disease), 조직 궤양(tissue ulceration), 암 전이, 종양 혈관형성(angiogenesis), 노년기 황반변성(age - related macular degeneration), 섬유성 질병, 류마티드 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis) 및 이동성 염증 세포에 의존하는 염증성 질병이 있다.

특정 MMP의 다른 중요한 기능은 다른 MMP를 포함하는 여러가지 효소들의 프로테아제 도메인으로부터 프로 - 도메인을 절단하여 그들을 활성화시키는 것이다. 따라서 어떤 MMP들은 다른 MMP의 활성을 조절하기 때문에 한가지 MMP가 과도하게 생성되면 다른 것에 의하여 세포외 기질의 과도한 단백질분해가 일어날 수 있다. 게다가, MMP들은 상이한 기질 선호도를 가지며(선택된 족 멤버에 대한 하기 표에 나타냄) 정상적 및 병리학적 상태에서 상이한 기능을 갖는다. MMP에 대한 최근의 리뷰를 위해서는 문헌[Current Pharmaceutical Design, and Exp. Opin. Ther. Patents, 1996, 6, 1305]를 참조하라.

표

효소	다른 이름	선호되는 기질
MMP - 1	콜라게나제 - 1; 인터스티셜 콜라게나제	콜라겐 I, II, III, VII, X; 젤라틴
MMP - 2	젤라티나제 A; 72kDa 젤라티나제	젤라틴; 콜라겐 IV, V, VII, X; 엘라스틴; 피브로넥틴; 액티베이트 pro - MMP - 13
MMP - 3	스트로멜리신 - 1	프로테오글리칸; 라미닌; 피브로넥틴; 젤라틴
MMP - 8	콜라게나제 - 2; 뉴트로필 콜라게나제	콜라겐 I, II, III
MMP - 9	젤라티나제 B; 92kDa 젤라티나제	젤라틴; 콜라겐 IV, V; 엘라스틴
MMP - 13	콜라게나제 - 3	콜라겐 I, II, III; 젤라틴
MMP - 14	MT - MMP - 1	액티베이트 pro - MMP - 2 & 13; 젤라틴

MMP의 과도한 생성은 수많은 질병 및 상태의 기저가 되는 병리학적 조직 붕괴에 대한 원인이라고 생각된다. 예를 들면 MMP - 3는 골관절염 및 류마티드 관절염 환자들의 활막(synovium) 및 연골(cartilage)에서 발견되었으며, 따라서 이러한 질병들에 의한 관절 손상과 MMP - 3가 관련이 있다는 것을 나타낸다. 문헌[Biochemistry, 1989,28,8691 and Biochem. J.]을 참조하라. MMP - 13은 또한 골관절염 및 류마티드 관절염의 병리학에서 중요한 역할을 한다고 생각된다. 문헌[Lab. Invest., 1997,76,717 및 Arthritis Rheum., 1997, 40, 1391]을 참조하라.

MMP - 3의 과도한 발현은 또한 조직 손상 및 만성 질병(예: 정맥 궤양, 당뇨병성 궤양 및 욕창(pressure sore))과 관련되어 왔다. 문헌[Brit. J. Dermatology, 1996, 135, 52]을 참조하라. 콜라게나제 - 3 (MMP - 13) 또한 최근에 만성 질병의 병리학에 관련지워졌다. 문헌[J Invest Dermatol, 1997, 109, 96 - 101]을 참조하라.

나아가, MMP - 3의 생성은 또한 결장(colon)에서의 조직 손상(궤양성 결장염 및 크론(Crohn) 병에서처럼)(문헌[J. Immunol., 1997 158, 1582 및 J. Clin. Pathol., 1994, 47, 113]을 참조) 또는 십이지장에서의 조직 손상(문헌[Am. J. Pathol., 1996, 148, 519]을 참조)을 유발할 수도 있다.

게다가, MMP - 3는 피부병, 예를 들어 이영양성 수포성 표피박리증(dystrophic epidermolysis bullosa)(문헌[Arch. Dermatol. Res., 1995, 287, 428] 참조) 및 포진성(疱疹性)피부염(dermatitis herpetiformis)(문헌[J. Invest. Dermatology, 1995, 105, 184] 참조)과 관련있다고 생각된다.

MMP - 3에 의한 죽상경화성 판의 파열은 또한 예를 들어 문헌[Circulation, 1997, 96, 396]에 기술되어 있다. 따라서, MMP - 3 억제제는 예를 들어 심근경색 또는 뇌경색(cerebral infarction)과 같은 색전(embolic) 현상에 의해 유발되거나 합병증이 되는 상태의 치료에 유용할 수 있다.

사람의 암에 관한 연구 결과, MMP - 2가 침습성(invasive) 종양 세포 표면에서 활성화된다는 것이 밝혀졌고(문헌[J. Biol. Chem., 1993, 268, 14033] 참조), 비선택적 펩타이드성 히드록사메이트 MMP 억제제인 BB - 94는 종양 부담(burden)을 경감시키고, 인간 난소암 이종이식(xenograft)을 갖는 마우스들의 생존 기간을 증가시킨다고 보고되었다(문헌[Cancer Res., 1993,53,2087] 참조).

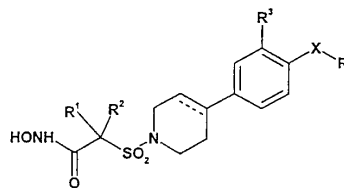
여러가지 MMP 억제제들이 문헌에 나타나는데, 그들은 카르보닐 잔기(CO)와 술폰 잔기(SO₂)를 가지며 이들 사이에 두 개의 원자(spacer)가 위치한다. 예를 들어, α - 아릴술폰아미도 - 치환된 아세트히드록삼산이 EP - A - 0606046, WO - A - 9627583 및 WO - A - 9719068에 개시되어 있고, 한편 EP - A - 0780386에는 관련된 술폰 - 치환된 히드록삼산이 개시되어 있다.

본 발명의 화합물들은 새로운 종류의 화합물을 나타내며, MMP 족의 특정 멤버들의 억제제이다. 특히, 그들은 MMP - 3 및/또는 MMP - 13의 억제제이며, 다른 MMP, 예를 들어 MMP - 1, MMP - 2, MMP - 9 및 MMP - 14에 대하여 선택성 변화를 나타내는 화합물이다. 따라서 MMP, 특히 MMP - 3 및/또는 MMP - 13에 의해 매개되는 질병 및 상태를 치료하는데 유용할 수 있다.

본 발명에 관련된 물질들의 시리즈는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 99/29667에 개시되어 있고 이 문헌은 전체로서 본원에 참고로 포함되어 있다.

본 발명의 일면에 따라("A"), 화학식 (I)의 화합물 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 그의 용매화물이 제공된다:

화학식 I



상기 식에서,

점선은 임의적 결합을 나타내고,

X는 모노시클릭 방향족 연결자(linker) 잔기이며(페닐렌, 피리디닐렌, 피라졸릴렌, 티아졸릴렌, 티에닐렌, 푸릴렌, 피리미디닐렌, 피라지닐렌, 피리다지닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 이속사졸릴렌, 옥사디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 트리아졸릴렌, 또는 테트라졸릴렌으로부터 선택된다);

R은 H, C₁₋₄ 알킬(C₁₋₄ 알콕시, NR⁴R⁵ 또는 OH에 의해 임의적으로 치환된다)이거나, 또는 R은 C₁₋₄ 알콕시((OH에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬), C₁₋₄ 알콕시, OH 및 NR⁴R⁵로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다)이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, OH 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 C₂₋₆ 알케닐이거나;

또는 R¹ 및 R²는, 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데 임의적으로 이 고리는 O, S, SO, SO₂ 및 NR⁶로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 여기서 3 - 내지 7 - 원 고리는 하나 이상의 OH에 의해 임의적으로 치환되고;

R³는 H, 할로, 메틸, 또는 메톡시이고;

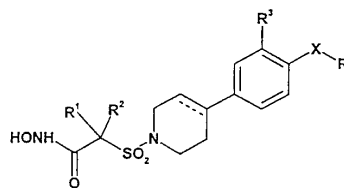
R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₆ 알킬(OH, C₁ 내지 C₄ 알콕시 또는 아릴에 의해 임의적으로 치환된다)이거나

또는 R⁴ 및 R⁵는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데, 임의적으로 이 고리는 O, S, SO₂ 및 NR⁷로부터 선택되는 헤테로 잔기를 더 포함하며;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₄ 알킬이다.

본 발명의 추가적인 일면에 따라(" B"), 화학식 (I)의 화합물 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 그의 용매화물이 제공된다:

< 화학식 I>



상기 식에서,

점선은 임의적 결합을 나타내고,

X는 모노시클릭 방향족 연결자 잔기이며(피라졸릴렌, 티아졸릴렌, 피라지닐렌, 피리다지닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 이속사졸릴렌, 옥사디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 트리아졸릴렌, 또는 테트라졸릴렌으로부터 선택된다);

R은 H, C₁₋₄ 알킬(C₁₋₄ 알콕시, NR⁴ R⁵ 또는 OH에 의해 임의적으로 치환된다)이거나, 또는 R은 C₁₋₄ 알콕시((OH에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬), C₁₋₄ 알콕시, OH 및 NR⁴ R⁵로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다)이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, OH 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 C₂₋₆ 알케닐이거나;

또는 R¹ 및 R²는, 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데 임의적으로 이 고리는 O, S, SO, SO₂ 및 NR⁶로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 여기서 3 - 내지 7 - 원 고리는 하나 이상의 OH에 의해 임의적으로 치환되고;

R³는 H, 할로, 메틸, 또는 메톡시이고;

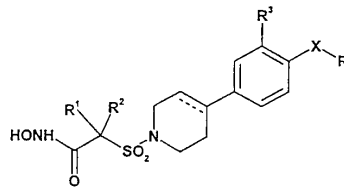
R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₆ 알킬(OH, C₁ 내지 C₄ 알콕시 또는 아릴에 의해 임의적으로 치환된다)이거나

또는 R⁴ 및 R⁵는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데, 임의적으로 이 고리는 O, S, SO₂ 및 NR⁷로부터 선택되는 헤테로 잔기를 더 포함하며;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₄ 알킬이다.

본 발명의 추가적인 일면에 따라(" C"), 화학식 (I)의 화합물 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 그의 용매화물이 제공된다:

< 화학식 I>



상기 식에서,

점선은 임의적 결합을 나타내고,

X는 모노시클릭 방향족 연결자 잔기이며(페닐렌, 피리디닐렌, 피라졸릴렌, 티아졸릴렌, 티에닐렌, 푸릴렌, 피리미디닐렌, 피라지닐렌, 피리다지닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 이속사졸릴렌, 옥사디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 트리아졸릴렌, 또는 테트라졸릴렌으로부터 선택된다);

R은 NR⁴R⁵에 의해 치환된 C₁₋₄ 알킬, NR⁴R⁵에 의해 치환된 C₁₋₄ 알콕시, 또는 C₁₋₄ 알콕시((OH에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬), C₁₋₄ 알콕시, OH 및 NR⁴R⁵로부터 선택된 2 개의 치환기에 의해 치환된다)이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, OH 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 C₂₋₆ 알케닐이거나;

또는 R¹ 및 R²는, 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데 임의적으로 이 고리는 O, S, SO, SO₂ 및 NR⁶로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 여기서 3 - 내지 7 - 원 고리는 하나 이상의 OH에 의해 임의적으로 치환되고;

R³는 H, 할로, 메틸, 또는 메톡시이고;

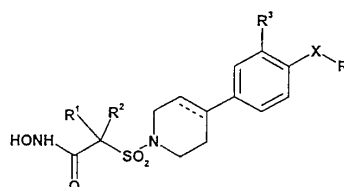
R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₆ 알킬(OH, C₁ 내지 C₄ 알콕시 또는 아릴에 의해 임의적으로 치환된다)이거나

또는 R⁴ 및 R⁵는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데, 임의적으로 이 고리는 O, S, SO₂ 및 NR⁷로부터 선택되는 헤테로 잔기를 더 포함하며;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₄ 알킬이다.

본 발명의 추가적인 일면에 따라(" D"), 화학식 (I)의 화합물 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 그의 용매화물이 제공된다:

< 화학식 I>



상기 식에서,

점선은 임의적 결합을 나타내고,

X는 모노시클릭 방향족 연결자 잔기이며(페닐렌, 피리디닐렌, 피라졸릴렌, 티아졸릴렌, 티에닐렌, 푸릴렌, 피리미디닐렌, 피라지닐렌, 피리다지닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 이속사졸릴렌, 옥사디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 트리아졸릴렌, 또는 테트라졸릴렌으로부터 선택된다);

R은 H, C₁₋₄ 알킬(C₁₋₄ 알콕시, NR⁴R⁵ 또는 OH에 의해 임의적으로 치환된다)이거나, 또는 R은 C₁₋₄ 알콕시((OH에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬), C₁₋₄ 알콕시, OH 및 NR⁴R⁵로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다)이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 OH에 의해 치환된 C₁₋₆ 알킬이거나;

또는 R¹ 및 R²는, 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데 임의적으로 이 고리는 O, S, SO, SO₂ 및 NR⁶로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 여기서 3 - 내지 7 - 원 고리는 하나 이상의 OH에 의해 치환되고;

R³는 H, 할로, 메틸, 또는 메톡시이고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₆ 알킬(OH, C₁ 내지 C₄ 알콕시 또는 아릴에 의해 임의적으로 치환된다)이거나

또는 R⁴ 및 R⁵는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데, 임의적으로 이 고리는 O, S, SO₂ 및 NR⁷로부터 선택되는 헤테로 잔기를 더 포함하며;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₄ 알킬이다.

상기 A, B, C 및 D의 정의에서, 다르게 언급되지 않으면, 3 개 이상의 탄소 원자를 갖는 알킬, 알케닐, 알콕시 등의 기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

상기 A, B, C 및 D의 측면에서 화학식 (I)의 모든 화합물들은 한 개 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 입체 이성질체들, 즉, 에난티오머 또는 부분입체이성질체(diastereoisomer) 및 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물들의 개별적인 입체이성질체 및 이들의 임의의 혼합물을 모두 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 적절한 염 또는 그의 유도체의 부분입체이성질체 혼합물을 종래의 기술, 예를 들어 부분 결정화 또는 크로마토그래피(예: HPLC)하여 분리할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 개별적인 에난티오머는 상응하는 광학적으로 순수한 중간체로부터 제조할 수 있고, 또는 적절한 키랄 지지체를 사용하여 상기 라세메이트를 HPLC하거나 또는 적절한 경우에는 상기 라세메이트를 적절한 광학적으로 활성인 염기 또는 산과 반응시켜서(분리되어야 하는 구체적인 화합물에 적절한 정도로) 형성된 부분입체이성질체의 염을 부분 결정화하여 분리할 수 있다. 나아가, 알케닐 기를 포함하고 있는 화학식 (I)의 화합물은 cis - 또는 trans - 의 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 마찬가지로 본 발명은 분리된 개개의 기하 이성질체 뿐만 아니라 그들의 혼합물도 포함한다. 화학식 (I)의 화합물들 중 몇몇은 토토머(tautomer)일 수 있으며, 모든 가능한 토토머들이 본 발명의 범위에 포함된다. 화학식 (I)의 화합물들 중 몇몇은 양쪽성 이온의 거동을 나타낼 수 있으며, 모든 가능한 양쪽성 이온들이 본 발명의 범위에 포함된다. 또한 생물학적 연구에 적합한 화학식 (I)의 화합물의 방사성표지된 유도체들도 본 발명에 포함된다.

화학식 (I)의 모든 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염들은 그의 산 부가 염 및 염기 염을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용가능한"은 사람 또는 사람 이외의 동물의 약제에 사용하기에 적합한 것을 의미한다.

적절한 산 부가 염은 무독성 염을 형성하는 산으로부터 제조되고, 그 예로는 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 술페이트, 하이드로젠 술페이트, 니트레이트, 포스페이트, 하이드로젠 포스페이트, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트 염들이 있다.

적절한 염기 염은 무독성 염을 형성하는 염기로부터 제조되고, 그 예로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 트리스, 메글루민, 콜린, 올라민, 디올라민, 에틸렌디아민, 베네타민(benethamine), 벤자텐(benzathene), 글루코사민, 니코틴아미드, 오르니틴(ornithine), 구아니딘, 구아닌, 아르기닌 및 프로카인 염들이 있다.

적절한 염들에 대한 리뷰로서 예를 들면 버지 등의 문헌[Berge et al, J. Pharm. Sci., 66, 1 - 19 (1977)]이 있다.

본 발명의 A, B, C 및 D 측면의 화합물 및 염들의 용매화물(예: 수화물)은 본 발명에 포함된다. 특정 경우에, 상기 용매화물은 용매 중에서 본 발명의 화합물 또는 염을 제조하기 위한 반응의 직접 산물일 수 있으며, 이 경우에 추가적인 변형 단계는 필요하지 않다. 다른 경우에, 용매화물은 당업계에 공지된 방법(예: 용매로부터의 결정화)에 의해 제조할 수 있다.

본 발명의 A, B, C 및 D 측면의 화합물들의 프로드러그 및 그들의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물 또한 본 발명에 의해 고찰된다. 프로드러그의 제조 방법에 대한 참고로서 이 업계의 교과서들, 예를 들면 문헌["Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard (1985, Elsevier, Amsterdam/New York/Oxford)]을 참조하라.

본 발명의 C 및 D 측면에서, X는 페닐렌, 피리디닐렌, 피라졸릴렌 또는 티아졸릴렌인 것이 바람직하다.

본 발명의 C 및 D 측면에서, X는 1,3-페닐렌, 2,6-피리디닐렌, 1,3-피라졸릴렌 또는 2,5-티아졸릴렌인 것이 더 바람직하다.

본 발명의 B 측면에서, X는 피라졸릴렌 또는 티아졸릴렌인 것이 바람직하다.

본 발명의 B 측면에서, X는 1,3-피라졸릴렌 또는 2,5-티아졸릴렌인 것이 더 바람직하다.

본 발명의 B 및 D 측면에서, R은 H, 메톡시, $O(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3 , 모르폴리노메틸, 2-모르폴리노에톡시, 2R-2,3-디히드록시-1-프로필옥시, 2S-2,3-디히드록시-1-프로필옥시 또는 1,3-디히드록시-2-프로필옥시인 것이 바람직하다.

본 발명의 B 및 D 측면에서, R은 $O(CH_2)_2OH$ 또는 $O(CH_2)_2NH_2$ 인 것이 가장 바람직하다.

본 발명의 C 측면에서, R은 $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3 , 모르폴리노메틸, 2-모르폴리노에톡시, 2R-2,3-디히드록시-1-프로필옥시, 2S-2,3-디히드록시-1-프로필옥시 또는 1,3-디히드록시-2-프로필옥시인 것이 바람직하다.

본 발명의 C 측면에서, R은 $O(CH_2)_2NH_2$ 인 것이 가장 바람직하다.

본 발명의 B 및 C 측면에서, 바람직하게는 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 OH에 의해 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-내지 7-원 고리를 형성하는데 임의적으로 이 고리는 O, S, SO, SO_2 및 NR^6 로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 여기서 3-내지 7-원 고리는 임의적으로 하나 이상의 OH에 의해 치환된다.

본 발명의 B 및 C 측면에서, 더 바람직하게는 R^1 및 R^2 는 각각 CH_3 이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 테트라히드로피란-4-일리덴, 피페리딘-4-일리덴, 1-메틸피페리딘-4-일리덴, 또는 3,4-디히드록시시클로펜틸리덴 잔기를 형성한다.

본 발명의 B 및 C 측면에서, 더욱 더 바람직하게는 R¹ 및 R²는 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 테트라히드로 피란 - 4 - 일리덴, cis - 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴, trans - 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴 또는 피페리딘 - 4 - 일리덴 잔기를 형성한다.

본 발명의 B 및 C 측면에서, 가장 바람직하게는 R¹ 및 R²는 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 테트라히드로 피란 - 4 - 일리덴, 피페리딘 - 4 - 일리덴, 또는 cis - 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴을 형성하고, 여기서 상기 히드록시 치환기들은 상기 히드록사메이트 잔기에 대하여 cis - 관계를 갖는다.

본 발명의 D 측면에서, 바람직하게는 R¹ 및 R²는 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴 잔기를 형성한다.

본 발명의 D 측면에서, 가장 바람직하게는 R¹ 및 R²는 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, cis - 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴 잔기를 형성하고, 여기서 상기 히드록시 치환기들은 상기 히드록사메이트 잔기에 대하여 cis - 관계를 갖는다.

본 발명의 A, B, C 및 D 측면에서 R³는 메틸인 것이 바람직하다.

선호되는 군의 물질들은 실시예의 화합물들로부터 선택된 물질들 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물이며, 특히 하기 실시예 3, 6 및 14의 화합물 그리고 그의 염 및 용매화물이다.

본 발명은 나아가 본 발명의 화합물, 그의 염 및 용매화물의 생산을 위한 합성 방법을 제공하며, 그것은 하기 및 실시예에 기술되어 있다. 당업자는 본 발명의 화합물 및 염들이 본원에 기술되지 않은 방법들, 본원에 기술된 방법을 변형한 방법들 및/또는 당업계에 공지된 방법을 변형시킨 방법, 예를 들어 본원에 기술된 방법으로 제조할 수 있다는 것을 알 것이다. 언급할 수 있는 구체적인 문헌으로는 WO 99/29667, "Comprehensive Organic Transformations" by RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989), "Advanced Organic Chemistry" by J March, Wiley Interscience (1985), "Designing Organic Synthesis" by S Warren, Wiley Interscience (1978), "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" by S Warren, Wiley Interscience (1982), "Guidebook to Organic Synthesis" by RK Mackie and DM Smith, Longman (1982), "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PG M Wuts, John Wiley and Sons Inc. (1999), PJ Kocienski, in "protecting groups", Georg Thieme Verlag (1994), 이들 간의 참고문헌 및 상기 언급된 문헌들의 임의의 최신판이 있다.

바람직하거나 필요한 경우, 화학식 (I)의 화합물 및 원하는 산 또는 염기의 용액을 혼합하여 편리하게 화학식 (I)의 화합물을 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시킬 수 있다. 이 염은 용액으로부터 침전시키고 여과하여 회수할 수 있으며, 또는 용매의 증발과 같은 다른 수단에 의해 회수할 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 염은 용매 중에서 본 발명의 화합물 또는 염을 제조하기 하는 반응의 직접 산물일 수 있고, 이 경우에 추가적인 변형 단계가 필요하지 않다.

원하는 화합물을 효율적으로 모으기 위하여 여러가지 상이한 순서로 본원에 언급된 합성 변형 방법을 수행할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 당업자는 목적 화합물을 합성하기 위하여 가장 효율적인 반응 순서에 대하여 판단할 것이다.

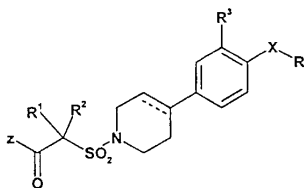
본 발명의 화합물을 합성하는 동안 민감한 기능기들을 보호하고 탈보호하는 것이 필요할 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이것은 종래의 방법들, 예를 들어 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999)]에 기술된 방법에 의해 수행할 수 있다.

하기 방법들은 본 발명의 화합물을 얻기 위하여 채택될 수 있는 일반적인 합성 방법들의 예이다.

하기 합성 방법들에서, 다르게 특정하지 않으면, 치환기들은 A, B, C 및 D 측면과 관련하여 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 정의된 바와 같다.

화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 상응하는 산 또는 산 유도체로부터 직접 제조할 수 있다.

화학식 II



상기 식에서, Z는 클로로, 브로모, 요오도, C₁₋₃ 알킬옥시 또는 HO이다.

Z가 C₁₋₃ 알킬옥시인 화학식 (II)의 에스테르로부터 직접 제조하는 경우에, 상기 에스테르를 히드록실아민, 바람직하게는 3 배 이하의 히드록실아민 과량으로, 적절한 용매 중에서 약 실온 내지 약 85 °C의 온도에서 처리하여 상기 반응을 수행할 수 있다. 상기 히드록실아민은 유리하게 적절한 염(예: 그의 염산염)으로부터 적절한 염기(예: 알칼리 금속 카르보네이트 또는 비카르보네이트, 예를 들어 칼륨 카르보네이트)의 존재하에서 반응시켜서 그 자리에서 생성된다. 바람직하게는 상기 용매는 메탄올 및 테트라히드로푸란의 혼합물이고 상기 반응 온도는 약 65 내지 70 °C이다.

별법으로, 상기 에스테르 (II, Z가 C₁₋₃ 알킬옥시인 경우)를 종래의 가수분해 반응에 의하여 상응하는 카르복실산 (I, Z는 HO)으로 전환시킬 수 있고, 이어서 화학식 (I)의 요구되는 히드록삼산으로 전환된다. [R, R¹ 또는 R² 잔기가 유리 히드록실 기를 포함하는 경우, 표준 방법을 사용하여, 이들을 이러한 기능기 상호전환 반응 순서에 불활성인 기로 보호하고 이어서 탈보호하여야 한다].

바람직하게는 상기 에스테르의 가수분해 반응은 염기성 조건하에서 수용액(임의적으로 공용매가 존재할 수 있다) 중에 약 2 내지 6 배 과량의 알칼리 금속 수산화물을 사용하여 약 실온 내지 약 85 °C에서 수행될 수 있다. 전형적으로 상기 공용매는 메탄올과 테트라히드로푸란의 혼합물 또는 메탄올과 1,4 - 디옥산의 혼합물이고, 상기 반응 온도는 약 40 내지 약 70 °C이다.

후속의 커플링 단계는 종래의 아마이드 - 결합 형성 기술을 이용하여, 예를 들면 아실 할라이드 유도체 (II, Z는 Cl, I 또는 Br)와 히드록실아민 염산염을 통하여 산 - 스캐빈저로서 작용하는 3급 아민(예: 트리에틸아민 또는 피리딘) 과량 존재하에 임의적으로 촉매(예: 4 - 디메틸아미노피리딘)의 존재하에 적절한 용매(예: 디클로로메탄) 속에서 수행할 수 있다. 편리하게는 피리딘을 또한 용매로서 사용할 수 있다. 이러한 아실 할라이드 기질은 상응하는 산으로부터 종래의 방법을 통하여 제조할 수 있다.

특히, 수많은 아마노산 결합 변형중 하나를 사용할 수 있다. 예를 들면 Z가 HO인 화학식 (II)의 산을 카르보디이미드{예: 1,3 - 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 염산염(종종 "수용성 카르보디이미드" 또는 "WSCDI" 라고 지칭된다)}를 사용하여, 임의적으로 1 - 히드록시벤조트리아졸 또는 1 - 히드록시 - 7 - 아자 - 1H - 1,2,3 - 벤조트리아졸 (HOAt) 및/또는 촉매(예: 4 - 디메틸아미노피리딘)의 존재하에서, 또는 HOAt 또는 할로트리스아미노포스포늄 염(예: 브로모트리스 (피롤리디노) - 포스포늄 헥사플루오로포스페이트)을 사용하여 활성화시킬 수 있다. 상기 두 가지 유형의 커플링은 적절한 용매[예: 디클로로메탄, N - 메틸피롤리딘(NMP) 또는 디메틸포름아미드(DMF)] 속에서 임의적으로 피리딘 또는 3급 아민[예: N - 메틸모르폴린 또는 N - 에틸디소프로필아민(예를 들어 상기 히드록실아민 또는 상기 활성화제가 산 부가 염의 형태로 존재하는 경우)]의 존재하에 약 0 °C 내지 약 실온에서 수행한다. 전형적으로 1.1 내지 2.0 몰 당량의 활성화제 그리고 1.0 내지 4.0 몰 당량의 임의의 3급 아민이 존재하는 것이 채택된다.

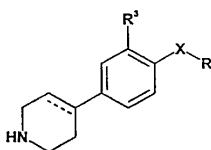
상기 커플링 반응을 매개하는 선호되는 반응물(reagent)은 HOAt, WSCDI 및 0 - (7 - 아자벤조트리아졸 - 1 - 일) - 1,1,3,3 - 테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU)이다.

바람직하게는 질소 하에서 상기 산 (II, Z는 HO) 및 N - 에틸디이소프로필아민의 적절한 용매(예: 무수 디메틸포름아미드 또는 무수 1 - 메틸피롤리딘 - 2 - 온) 중의 용액을 HATU의 1.5 배 이하 과량으로 약 실온에서 처리하고, 15 내지 30 분 후 임의적으로 같은 용매, 같은 온도에서 히드록실아민 염산염 3 배 이하의 과량 그리고 N - 에틸디이소프로필아민 4 배 이하의 과량으로 처리한다.

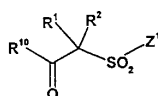
더 바람직하게는 상기 산(II, Z는 HO)을 적절한 공용매(예: 디클로로메탄) 속에서 피리딘 중의 카르보디이미드, HOBt 및 히드록실아민 염산염과 반응시킨다.

화학식 (II, Z는 C₁₋₃ 알킬옥시)의 에스테르는 화학식 (III)의 적절한 아민으로부터, 화학식 (IV)의 적절한 화합물(여기서 R¹⁰ 은 C₁₋₃ 알킬옥시이고 Z¹ 은 Br, I, Cl과 같은 이탈기이다)과 술폰화반응시켜서, 제조될 수 있다.

화학식 III



화학식 IV



바람직하게는 Z¹ 은 Cl이다.

상기 반응은 적절한 염기의 존재하에 적절한 용매 속에서 약 0 °C 내지 약 실온에서 수행될 수 있다. 예를 들어 R¹ 및 R²가 모두 수소인 경우, 적절한 염기는 1,8 - 디아자비시클로[5.4.0]운데크 - 7 - 엔이고, 적절한 용매는 디클로로메탄이다. 별법으로, 상기 염기는 나트륨 이미다졸리드일 수 있다. 다른 방법은 화학식 (III)의 N - 트리알킬실릴 유도체를 제조하고 실온의 테트라히드로푸란(THF) 중에서 촉매량의 벤젠술폰산(BSA)의 존재하에 화학식 (IV)의 화합물과 혼합하는 것이다.

화학식 (II, Z는 C₁₋₃ 알킬옥시)(여기서 R¹ 및 R²의 하나 이상은 수소가 아니다)의 특정 에스테르들은 화학식 (II)의 에스테르의 α - 카르브아니온(여기서 R¹ 및 R²의 하나 이상은 수소이다)으로부터 화학식 (VA) 또는 (VB)의 알킬화제를 사용하는 종래의 C - 알킬레이션 방법에 의해 편리하게 얻을 수 있다.

화학식 VA

R¹ Z¹ 또는 R² Z¹

화학식 VB

Z² (CH₂)_q Z³

상기 식에서, 화학식 (VB)의 $(CH_2)_q$ 잔기는 임의적으로 O, S, SO, SO_2 및 NR^6 기로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 임의적으로 보호된 OH 하나 이상에 의해 임의적으로 치환되고, NR^6 기는 임의적으로 보호될 수 있고, 여기서 R^1 및 R^2 는 수소가 아니고, Z^2 및 Z^3 은 동일하거나 상이하며 적절한 이탈기[예: 클로로, 브로모, 요오도, $C_1 - C_4$ 알칸술포닐옥시, 트리플루오로메탄술포닐옥시 또는 아릴술포닐옥시 (예: 벤젠술포닐옥시 또는 p-톨루엔술포닐옥시)]이고, q는 3, 4, 5, 6 또는 7이다. 다른 조건들은 하기 vii) 및 x) 부분에 요약하였다.

바람직하게는, Z^2 및 Z^3 은 브로모, 요오도 및 p-톨루엔술포닐옥시로부터 선택된다.

상기 카르브아니온은 적절한 염기를 사용하여 적절한 용매 중에서, 임의적으로 상 전이 촉매(PTC)의 존재하에서 생성될 수 있다. 적절한 염기-용매 조합은 리튬, 나트륨 또는 칼륨 히드라이드, 리튬, 나트륨 또는 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 리튬 디이소프로필아미드 및 부틸리튬, 칼륨 카르보네이트, 나트륨 또는 칼륨 t-부톡시드와 함께 톨루엔, 에테르, DMSO, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 1-메틸피롤리딘-2-온 및 이들의 임의의 혼합물이다.

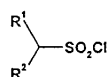
바람직하게는 상기 염기는 나트륨 히드라이드이고 상기 용매는 디메틸포름아미드(임의적으로 공용매로서 테트라히드로푸란과 함께) 또는 1-메틸피롤리딘-2-온이다. 모노알킬레이션의 경우, 약 10% 이하의 과량 염기를 사용하고, 한편 디알킬레이션의 경우, 약 2 내지 약 3 몰 당량이 일반적으로 적당하다.

전형적으로, 상기 카르브아니온은 약 실온에서, 질소 하에서 생성되고, 이어서 요구되는 알킬화제를 사용하여 같은 온도에서 처리된다. 확실히, 디알킬레이션을 해야 하고, R^1 및 R^2 가 상이한 경우, 치환기들을 단일 반응기 반응(one-pot reaction) 또는 별도의 단계에서 순서대로(in tandem) 도입할 수 있다.

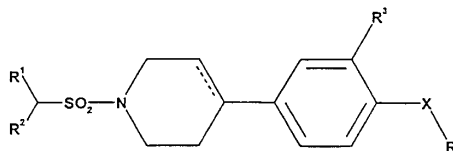
화학식 (III)의 아민은 표준 화학 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 화학식 (III)의 상업적으로 입수할 수도 없고 하기 에 기술되지도 않은 다른 아민은, 하기 제조에 부분에 기술된 방법을 유추하거나, 유기 화학 분야의 표준 교과서 또는 선행 문헌에 따라서 종래의 합성 방법에 의해, 용이하게 입수할 수 있는 출발 물질로부터 적절한 반응물 및 반응 조건을 사용하여 제조할 수 있다.

화학식 (II)의 화합물(ZCO 는 에스테르 잔기)을 제조하는 다른 방법은 다음의 반응 순서[(V) - -> (VI)]를 통한 것이다.

화학식 V



화학식 VI



적절한 술포닐 클로라이드 (V)를 임의적으로 염기의 존재 하에 적절한 용매 중에서 화합물 (III - 상기 참조)과 반응시킨다. 생성된 술포아미드 (VI)를 적절한 염기(예: n-부틸리튬, 나트륨 히드라이드 또는 칼륨 t-부톡시드)와 적절한 무수 비양성자성 용매 속에서 반응시켜서 술포아미드 잔기에 카르브아니온 α를 생성하고, 이어서 적절한 조건하에서

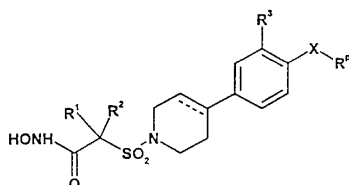
예를 들어 디메틸 카르보네이트 또는 메틸 클로로포르메이트와 반응시키면, 어느 반응물을 사용하더라도 Z가 메톡시인 화합물 (II)를 얻게된다.

R이 유리 NH, NH₂ 및/또는 OH 기를 함유하는(히드록삼산 잔기 위에는 제외) 화학식 (I)의 화합물은 상응하는 N - 또는 O - 보호된 종(하기 VII)으로부터 편리하게 제조할 수 있다. 그 자체로서, R^p가 상응하는 화학식 (I)의 화합물의 O - 및/또는 N - 보호된 형태인 화학식 (VII)의 화합물은 본 발명의 A, B, C 및 D 측면 그리고 본원에서 언급된 화학식 (I)의 구체적인 화합물(예: 적절한 하기 제조예에서 언급된 것들)과 관련하여 본 발명의 범위에 포함된다. 적절한 보호/탈보호 방식은 문헌에 공지되어 있으며, 예를 들면 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999)]에 언급된 것들이 있다.

적절한 OH - 보호기 및 방식(regime)들은 Greene 및 Wuts의 상기 문헌 제2장에 언급된 에테르(예: t - 부틸옥시, 트리(C₁₋₄)실릴옥시 등) 그리고 에스테르(예: 카르보네이트, 술포네이트, C₁₋₄ 아실레이트 등)를 포함한다. 적절한 NH - 보호기 및 방식은 Greene 및 Wuts의 상기 문헌 제7장에서 찾을 수 있으며, 아마이드(예: Boc), 아민(예: 벤질) 등을 포함한다.

화학식 (VII)의 화합물은 본원에 기술된 방법 및/또는 당업자가 평범한 변형이라고 생각할 만한, 본원에 기술된 방법의 변형에 의해 제조될 수 있다.

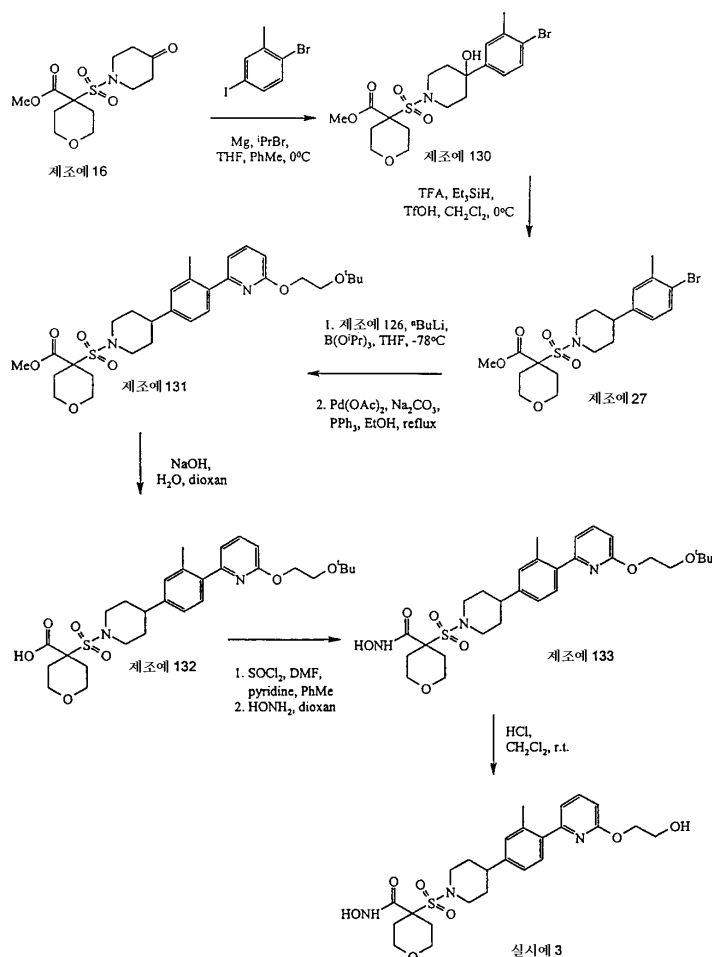
화학식 VII



적절한 OH - 보호기의 예는 트리메틸실릴 (TMS) 기이고 상기 보호반응, 반응, 탈보호 반응 순서는 하기 a) 내지 c) 단계로 요약될 수 있다:

- ClSiMe₃ (OH 당 1.1 당량), WSCDI (1.1 내지 1.2 당량), HOBT 또는 HOAT (1 내지 1.1 당량),
- 실온에서 4 내지 20 시간 동안 DMF/피리딘 또는 CH₂Cl₂/피리딘 (3/1 내지 1/1) 중의 NH₂OH·HCl (3 당량)
- 산 후처리에 의한 TMS 기 제거.

적절한 OH - 보호기의 다른 예는 t - 부틸 (tBu) 기인데, 합성 과정을 통해서 유지되고 과정의 마지막 단계에서 제거될 수 있다. 반응 경로 예는 하기 언급된 제조예의 화합물을 통한 실시예 3의 화합물의 합성과 관련하여 하기 반응식에 요약된다.



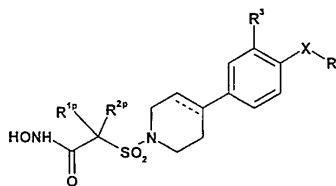
적절한 NH - 보호기의 예는 t - 부톡시카르보닐 (Boc) 기 이다. 이 기는 표준 방법, 예를 들어 하기 실시예 및 제조예 부분에서 정확히 기술된 방법들을 사용하여 도입될 수 있다. 히드록삼산 단위를 도입한 후, 상기 Boc 기를, 예를 들면, HCl 기체로 포화된 메탄올 또는 디클로로메탄 속에서 실온에서 2 내지 4 시간 동안 상기 N - Boc 화합물을 처리하는 것에 의하여 제거할 수 있다.

R^1 및/또는 R^2 가, 독립적으로 또는 함께 유리 NH, NH_2 및/또는 OH 기를 포함 (히드록삼산 잔기 위에는 제외)하는, 화학식 (I)의 화합물은 상응하는 N - 또는 O - 보호된 중(하기 XII)으로부터 편리하게 제조할 수 있다. 그 자체로서, R^{1p} 및/또는 R^{2p} 가 상응하는 화학식 (I)의 화합물의 O - 및/또는 N - 보호된 형태인 화학식 (XII)의 화합물은 본 발명의 A, B, C 및 D 측면 그리고 본원에 언급된 화학식 (I)의 구체적인 화합물(예: 적절한 하기 제조예에서 언급된 것들)과 관련하여 본 발명의 범위에 포함된다. 적절한 보호/탈보호 방식은 문헌에 공지되어 있으며, 예를 들면 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999)]에 언급된 것들이 있다.

적절한 OH - 보호기 및 방식(regime)들은 Greene 및 Wuts의 상기 문헌 제2장에 언급된 에테르(예: t - 부틸옥시, 트리(C_{1-4})실릴옥시 등) 그리고 에스테르(예: 카르보네이트, 술포네이트, C_{1-4} 아실레이트 등)를 포함한다. 적절한 NH - 보호기 및 방식은 Greene 및 Wuts의 상기 문헌 제7장에서 찾을 수 있으며, 아마이드(예: Boc), 아민(예: 벤질) 등을 포함한다.

화학식 (XII)의 화합물은 본원에 기술된 방법 및/또는 당업자가 평범한 변형이라고 생각할 만한, 본원에 기술된 방법의 변형에 의해 제조될 수 있다.

화학식 XII



적절한 OH - 보호기의 예는 트리메틸실릴 (TMS) 기이고 상기 보호반응, 반응, 탈보호 반응 순서는 하기 a) 내지 c) 단계로 요약될 수 있다:

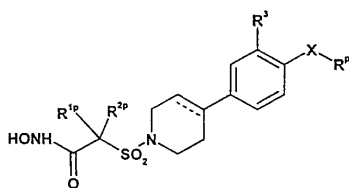
- ClSiMe₃ (OH 당 1.1 당량), WSCDI (1.1 내지 1.2 당량), HOBT 또는 HOAT (1 내지 1.1 당량),
- 실온에서 4 내지 20 시간 동안 DMF/피리딘 또는 CH₂Cl₂/피리딘 (3/1 내지 1/1) 중의 NH₂OH·HCl (3 당량)
- 산 후처리에 의한 TMS 기 제거.

적절한 OH - 보호기의 다른 예는 t - 부틸 (^tBu) 기인데, 합성 과정을 통해서 유지되고 과정의 마지막 단계에서 제거될 수 있다. 반응 경로 예는 하기 언급된 제조예의 화합물을 통한 실시예 3의 화합물의 합성과 관련하여 하기 반응식에 요약된다.

적절한 NH - 보호기의 예는 t - 부톡시카르보닐 (Boc) 기 이다. 이 기는 표준 방법, 예를 들어 하기 실시예 및 제조예 부분에서 정확히 기술된 방법들을 사용하여 도입될 수 있다. 히드록삼산 단위를 도입한 후, 상기 Boc 기를, 예를 들면, HCl 기체로 포화된 메탄올 또는 디클로로메탄 속에서 실온에서 2 내지 4 시간 동안 상기 N - Boc 화합물을 처리하는 것에 의하여 제거할 수 있다.

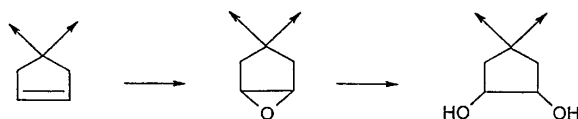
상기의 경우의 확장은 화학식 (I)의 화합물이 유리 OH, NH 및/또는 NH₂ 기를 R¹, R² 및 R 중에 포함하는 경우(예: 하기 몇몇 실시예). 이러한 경우에 적절한 전구체는 하기 화학식 (XIII)의 화합물일 수 있다.

화학식 XIII



상기 식에서 치환기들은 앞서 정의된 바와 같다.

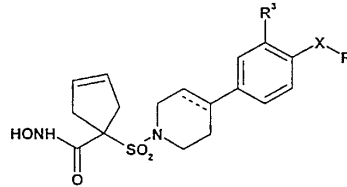
R¹ 및 R²가 함께 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴인 경우의 화학식 (I)의 화합물 및 그에 적합한 중간체는 상응하는 시클로펜트 - 3 - 에닐리덴 잔기의 상응하는 중간체를 통하여 제조할 수 있다. 즉,



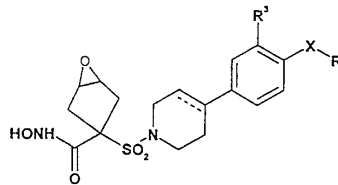
시클로펜틸리덴 중간체들을 표준 방법을 사용하여 에폭시화하여 상응하는 에폭시드를 제조할 수 있다. 상기 에폭시드를 수많은 상이한 방법으로 반응시켜서 디올 산물을 제조할 수 있다. 반응물, 조건 등을 적절히 선택하고 공지된 방법을 사용하여 당업자는 임의의 원하는 입체 화학 구조를 갖는 디올을 제조할 수 있다.

그 자체로서, 하기 화학식 (VIII) 및 (IX)의 화합물은 본 발명의 A, B, C 및 D 측면 그리고 본원에서 언급된 화학식 (I)의 적절한 개별적 화합물에 대한 중간체와 관련하여 본 발명의 범위에 포함된다.

화학식 VIII

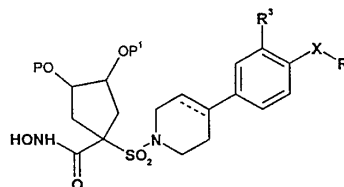


화학식 IX

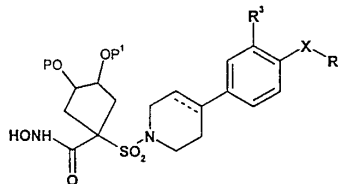


화학식 (X) 및 화학식 (XI, R^p가 상기 화학식 (VII)의 화합물에 대해서 정의된 바와 같다)의 중간체(여기서 P 및 P¹은 Greene 및 Wuts의 상기 문헌 제2장에 언급된 표준 OH 및 1,2 - 디올 보호기를 나타낸다)도 본 발명에 포함된다. P 및 P¹은 함께 아세토니드 잔기를 형성하는 것이 바람직하다.

화학식 X



화학식 XI

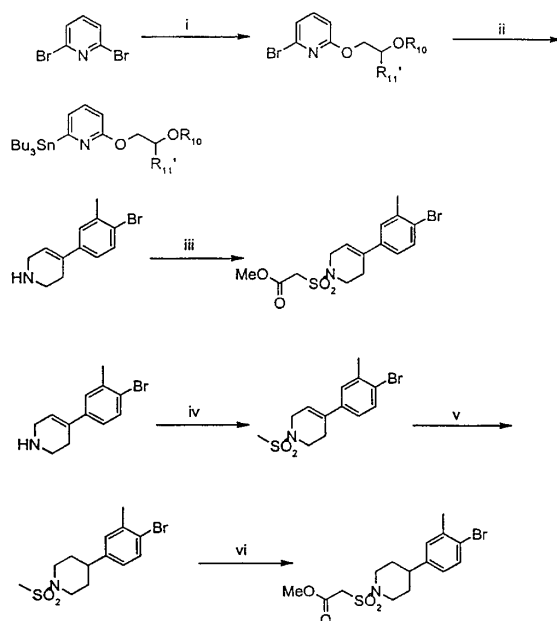


화학식 (VIII), (IX), (X) 및 (XI)의 구체적인 화합물들은 하기 제조예에 언급된다.

나아가, 당업자는 본원(실시에 및 제조예 부분 포함)에 기술된 방법의 변형 및 대안을 알 것이고, 그리하여 화학식 (I)의 화합물들을 상이한 순서로 특정 결합 형성 또는 기능기 상호 전환을 수행하여 얻을 수 있다.

수많은 중간체들 및 최종 화합물들의 제조에는 하기 합성도에 요약하였으며, 여기서 사용된 약어들은 표준적이며 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 반응 경로를 약간 변형하면 본 발명의 모든 원하는 화합물을 얻을 수 있다.

반응 경로 1 (피리딜 알콜)



i = 톨루엔 중 NaH (1.1 당량), HOCH₂CHR_{11'}OR₁₀ (1 당량), 2 내지 5 시간 동안 환류

ii = n - BuLi (1.1 당량), Bu₃SnCl (1.1 당량), THF, - 70 °C 내지 실온.

또는 Pd(PPh₃)₄ (0.01 내지 0.05 당량), [SnMe₃]₂ (1.1 당량), 디옥산, 2 내지 5 시간 동안 환류.

iii = BSA (0.5 당량), MeCO₂CH₂SO₂Cl (1.2 당량), THF, 실온에서 18 시간.

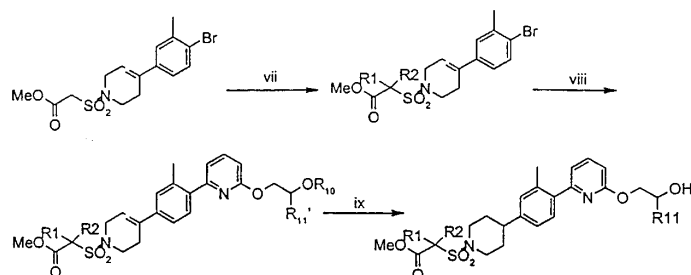
iv = MeSO₂Cl (1.2 당량), Et₃N (1.4 당량), CH₂Cl₂, 실온에서 1 시간.

v = Et₃SiH (3 당량), CF₃SO₃H (0.1 당량), TFA:CH₂Cl₂ (1:1), 실온, 1 내지 24 시간.

vi = NaH (2 당량), Me₂CO₃ (4 당량), 톨루엔, 2 시간 동안 환류.

R₁₀ - 알콜 보호기 - 예를 들어 벤질 또는 디옥살란 (디올의 경우)

R_{11'} - H 또는 보호된 알콜



vii = (VB), (1.3 당량), K_2CO_3 (3 당량), DMSO, 실온, 18 - 24 시간,

또는 KOtBu (2.5 당량), (VA) 또는 (VB) (과량), THF 중에서, 실온에서 72 시간 동안.

viii = 스틸(Stille) 커플링 - $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 당량), 스타난(stannane) (1.5 당량), 톨루엔, 4 내지 20 시간 동안 환류.

또는 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 당량), 스타난 (1.1 당량), THF, 17 시간 동안 환류.

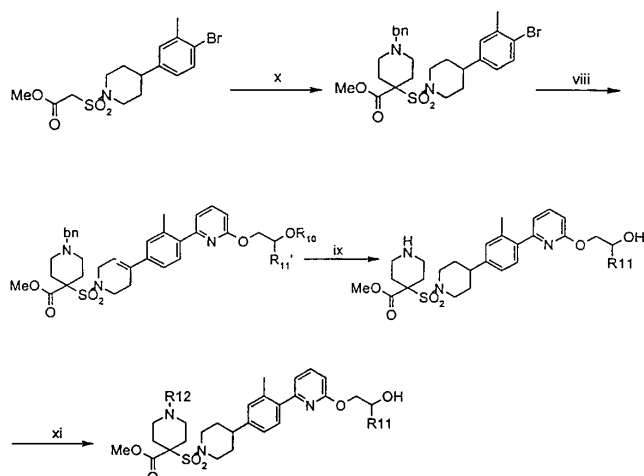
ix = $NH_4^+ HCO_3^-$ (과량) $Pd(OH)_2/C$, AcOH, MeOH, 20 시간 동안 환류,

또는 MeOH 또는 EtOH 중의 10% Pd/C , 3.3 기압, 실온에서 6 내지 17 시간 - 두 방법 모두 임의의 벤질 기를 탈보호시킨다 (2N HCl, 디옥산 (3:1), 실온, 실온에서 75 분 - 상기 디옥산란을 탈보호시킨다).

또는 MeOH:디옥산 (2.5:1) 중에서 $Pd(OH)_2/C$, $NH_4^+ HCO_3^-$ (과량), 2 시간 동안 60 °C.

R11 = H 또는 탈보호된 알콜

유사하게, R1 R2가 함께 피페리딘 기인 경우,

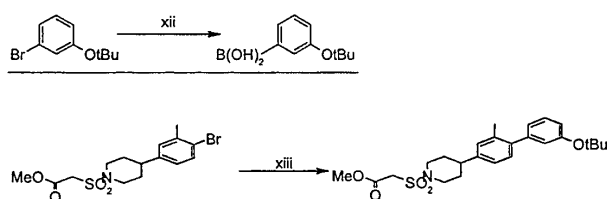


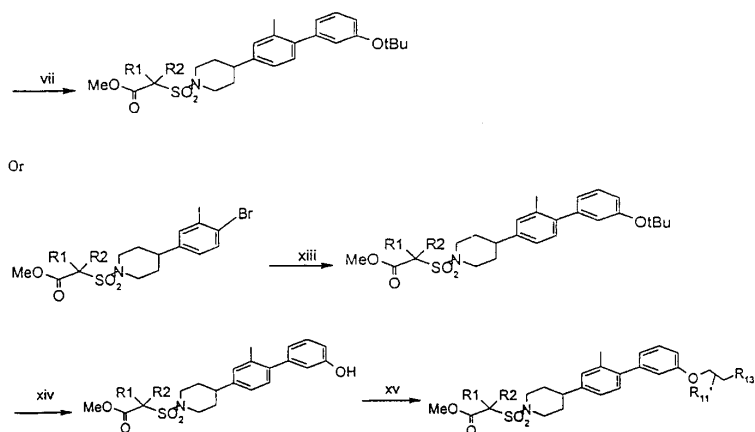
x = NaH (3 당량), 테트라 - nBuNH₄ Br(1 당량), BnN (CH₂CH₂Cl)₂ (0.95 당량), NMP, 6 시간 동안 60 °C.

xi = R₁₂ 가 Me인 경우, 포름알데히드 (4 당량), Na(OAc)₃BH (2 당량), CH₂Cl₂, 실온에서 20 시간.

R₁₂ 가 Boc인 경우, (Boc)₂O (1.05 당량), Et₃N (1.1 당량), CH₂Cl₂, 실온에서 1 시간.

반응경로 2 (페닐 알콜)





xii = nBuLi (1.1 당량), B[OCH(CH₃)₂]₃ (1.5 당량), THF, -70 °C 내지 실온.

xiii = 스즈끼 커플링 - 아릴보론산 (1.2 내지 1.5 당량), CsF (2 내지 2.6 당량), P(o-tol)₃ (0.1 당량), Pd₂(dba)₃ (0.005 당량), DME, 6 내지 50 시간 동안 환류.

xiv = Et₃SiH (3 당량), TFA:CH₂Cl₂ (1:1), 실온에서 2 내지 24 시간.

xv = R/S 글리시돌 (1 당량), Et₃N (촉매적), MeOH, 20 시간 동안 환류.

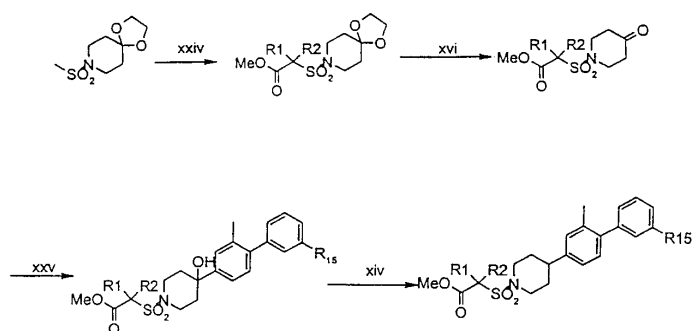
또는 미츠노부 반응 - THF 중 DEAD (1.5 당량), PPh₃ (1.5 당량), HOCH(R_{11'})CH₂OR_{13'} (1.5 당량), 실온에서 3 시간.

R_{11'} 은 H 또는 임의적으로 보호된 알콜이고

R_{13'} 은 임의적으로 보호된 알콜이다.

제조예 50 및 51은 ix에 기술한 조건을 사용하여 Bn 탈보호를 요구한다.

별도의 반응 경로



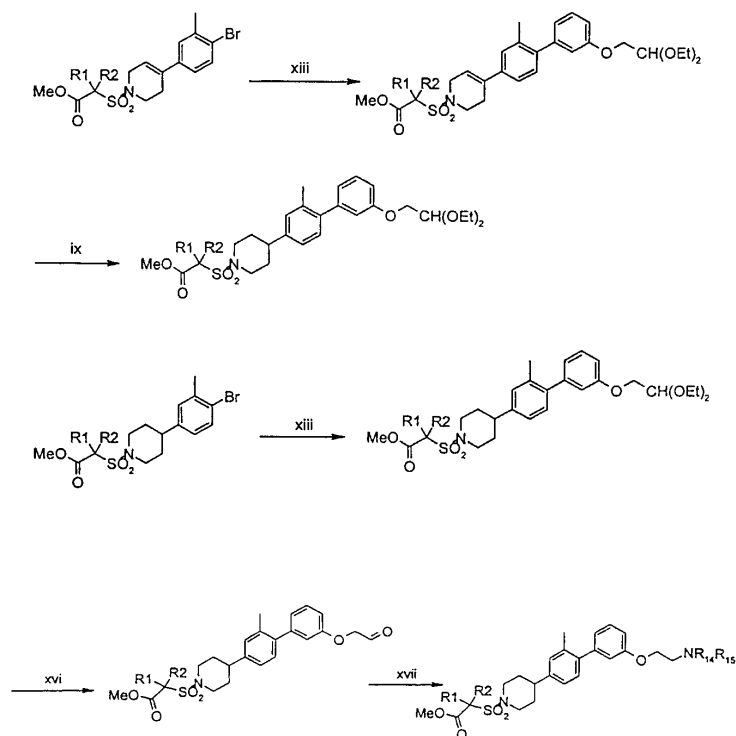
xxiv = i - NaH (2.2 당량), Me₂CO₃ (5 당량), 톨루엔, MeOH (촉매적), 밤새 90 °C. ii - O(CH₃CH₂Br)₂ (1.3 당량), NMP, 90 °C, 20 시간.

xxv = 그리나르(Grignard) 반응물 (1.1 당량), THF, - 78 °C 내지 실온에서 약 1 시간 동안.

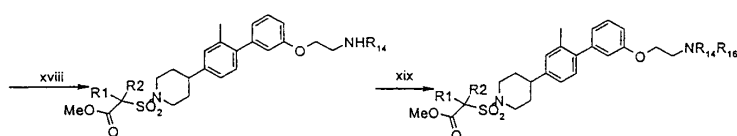
R15' - 임의적으로 보호된 알콜이고 제조예 48에서는 t- 부틸 에테르이다.

R15 - OH(제조예 48의 경우).

반응 경로 3 (페닐 아미노알콜)



R15가 보호기(예: 벤질)인 경우, 탈보호하고 이어서 별도의 기(예: Boc)를 사용한 보호를 하기와 같이 할 수 있다.



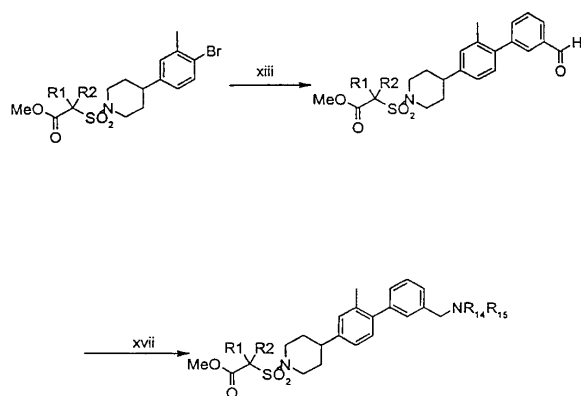
xvi = 1N HCl (1 내지 2.3 당량), 아세톤:디옥산 (1:1), 70 °C에서 2 내지 6 시간.

xvii = 환원적 아민화 - 아민 (5.5 당량), Na(OAc)₃BH (3 내지 4 당량), CH₂Cl₂, 밤새 실온.

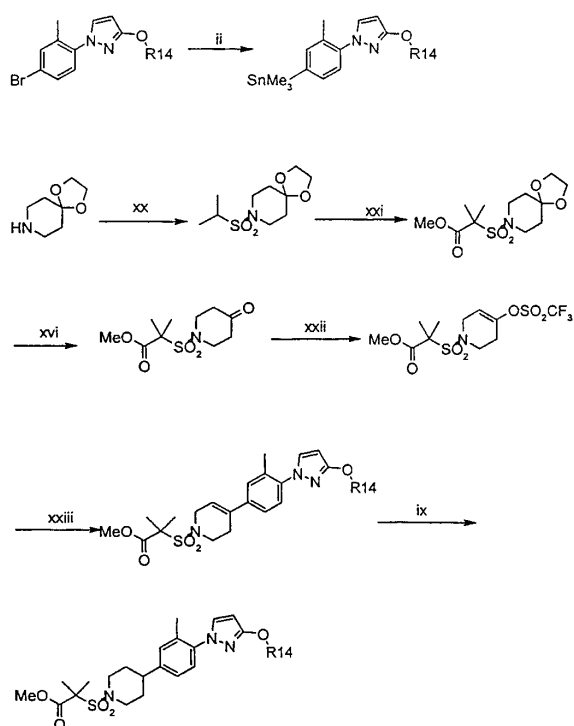
xviii = Pd(OH)₂/C, MeOH, 50 psi, 실온, 18 시간.

xix = R16이 Boc인 경우, (Boc)₂O (1 내지 1.1 당량), Et₃N (임의적, 1 당량), DMAP (임의적, cat), CH₂Cl₂, 실온, 3 시간.

반응 경로 4 (아미노알킬 페닐)



반응 경로 5 (헤테로사이클)



xx = iso - PrSO₂Cl (1 당량), Et₃N (1.1 당량), CH₂Cl₂, 실온에서 3 시간.

xxi = n - BuLi (1.1 당량), MeOCOCl (1.2 당량), THF - 78 °C 내지 실온.

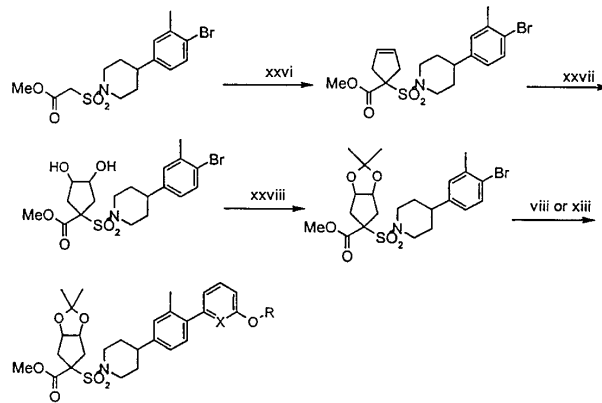
xxii = 2,6 - 디 - t - Bu - 4 - Me 피리딘 (2.5 당량), (CF₃SO₂)₂O (2.5 당량), CH₂Cl₂, 4 °C 내지 실온, 5 일.

xxiii = Pd₂(dba)₃ (0.02 당량), 비닐 트리플레이트 (1.1 당량), Ph₃As (0.21 당량), NMP 중 CuI (0.1 당량), 75 °C에서 5 시간.

티아졸



반응 경로 6 (시클로펜탄디올)



xxvi = NaH (1.1 당량), 테트라 - nBuNH₄ Br (1 당량), ClCH₂CHCHCH₂Cl (1.1 당량), NMP, 실온에서 3 시간, 이어서 NaH (1.1 당량), 2 일.

xxvii = NMO (1.1 당량), OsO₄ (3 mol%), 디옥산/물, 실온, 18 시간

또는

(a) AgOAc (2.3 당량), AcOH, 실온에서 18 시간 (b) 1N NaOH, 디옥산/물

xxviii = 2,2 - 디메톡시프로판 (2 당량), TsOH (0.1 당량), DMF, 50 °C에서 4.5 시간.

생물학적 테스트 방법

본 발명의 화합물들의 생물학적 활성을 하기 테스트 방법에 의해 결정했다. 이 방법들은 상기 화합물들이 MMP 1, 2, 3, 9, 13 및 14에 의해 여러가지 형광발색소(fluorogenic) 펩티드의 균열을 억제하는 능력에 근거한다.

MMP 2, 3, 9 및 14에 대한 분석은 문헌[Fed. Euro. Biochem. Soc., 1992, 296, 263]에 기술된 원안에 근거하여 하기의 약간의 변형을 하였다.

MMP - 1의 억제

효소 제조

촉매적 도메인 MMP - 1을 화이자사(Pfizer Central Research laboratories)에서 당업자에게 공지된 문헌(일부는 본원에 참고로 언급되어 있다)의 표준 방법으로 제조하였다. MMP - 1의 재고 용액 (1 μM)을 아미노페닐머큐리 아세테이트 (APMA)를 가하여 활성화시켰다(최종 농도는 1 mM이고 37 °C에서 20 분 동안). 이어서 MMP - 1을 트리스 - HCl 분석 완충액(50 mM 트리스, 200 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 20 μM ZnSO₄ 및 0.05% Brij 35, pH 7.5) 중에 희석시켜서 농도가 10 nM 되게 하였다. 분석에 사용된 효소의 최종 농도는 1 nM이었다.

기질

본 분석에서 사용된 상기 형광발색소 기질은 문헌[Anal. Biochem., 1993, 212, 58]에 원래 기술된 바와 같이 Dnp - Pro - β - 시클로헥실 - Ala - Gly - Cys(Me) - His - Ala - Lys - (N - Me - Ala) - NH₂ 이었다. 본 분석에서 사용된 최종 기질 농도는 10 μM이었다.

효소 억제의 측정

상기 테스트 화합물을 디메틸 술폭시드 중에 용해시키고 분석 완충액으로 희석시켜서 디메틸 술폭시드가 1 % 이하로 존재하게 하였다. 테스트 화합물 및 효소를 96 웰 플레이트의 각 웰에 가하고 오비탈 셰이커에서 37 °C에서 15 분 동안 평형에 도달하도록 하고, 이어서 기질을 가하였다. 이어서 플레이트들을 37 °C에서 1 시간 동안 배양하고, 이어서 영국 소재 플루오스타사의 형광계(Fluostar; BMG LabTechnologies, Aylesbury, UK)를 사용하여 여기 파장 335 nm, 방출 파장 440 nm에서 형광(기질 분열)을 측정하였다. 상기 억제능을, 테스트 화합물 농도의 범위를 사용하여, 얻어진 기질 분열 양으로부터 측정하고, 생성된 투여량 - 반응 곡선으로부터 IC₅₀ 값(효소 활성을 50 % 억제하기 위해 요구되는 농도)을 계산하였다.

MMP - 2, MMP - 3 및 MMP - 9의 억제

효소 제조

촉매적 도메인 MMP - 2, MMP - 3 및 MMP - 9을 화이자사(Pfizer Central Research laboratories)에서 당업자에게 공지된 문헌(일부는 본원에 참고로 언급되어 있다)의 표준 방법으로 제조하였다. MMP - 2, MMP - 3 및 MMP - 9의 재고 용액 (1 μM)을 APMA를 가하여 활성화시켰다. MMP - 2 및 MMP - 9의 경우, 최종 농도 1 mM APMA를 가하고, 37 °C에서 1 시간 동안 배양하였다. MMP - 3는 2 mM APMA를 가하여 활성화시키고, 37 °C에서 3 시간 동안 배양하였다. 이어서 효소들을 트리스 - HCl 분석 완충액(100 mM 트리스, 100 mM NaCl, 10 mM CaCl₂ 및 0.16 % Brij 35, pH 7.5) 중에 희석시켜서 농도가 10 nM 되게 하였다. 분석에 사용된 효소의 최종 농도는 1 nM이었다.

기질

본 스크리닝에서 사용된 상기 형광발색소 기질은 문헌[J. Biol. Chem., 1994, 269, 20952]에 원래 기술된 바와 같이 Mca - Arg - Pro - Lys - Pro - Tyr - Ala - Nva - Trp - Met - Lys(Dnp) - NH₂ (Bachem Ltd., Essex, UK)이었다. 이 기질을 선택한 이유는 그 기질이 MMP 2, 3 및 9에 대하여 균형잡힌 가수분해 속도를 갖기 때문이다(각각의 k_{cat}/k_m은 54,000, 59,400 및 55,300 s⁻¹ M⁻¹ 이다). 본 분석에서 사용된 최종 기질 농도는 5 μM이었다.

효소 억제의 측정

상기 테스트 화합물을 디메틸 술폭시드 중에 용해시키고 분석 완충액으로 희석시켜서 디메틸 술폭시드가 1 % 이하로 존재하게 하였다. 테스트 화합물 및 효소를 96 웰 플레이트의 각 웰에 가하고 오비탈 셰이커에서 37 °C에서 15 분 동안 평형에 도달하도록 하고, 이어서 기질을 가하였다. 이어서 플레이트들을 37 °C에서 1 시간 동안 배양하고, 이어서 영국 소재 플루오스타사의 형광계(Fluostar; BMG LabTechnologies, Aylesbury, UK)를 사용하여 여기 파장 328 nm, 방출 파장 393 nm에서 형광(기질 분열)을 측정하였다. 상기 억제능을, 테스트 화합물 농도의 범위를 사용하여, 얻어진 기질 분열 양으로부터 측정하고, 생성된 투여량 - 반응 곡선으로부터 IC₅₀ 값(효소 활성을 50 % 억제하기 위해 요구되는 농도)을 계산하였다.

MMP - 13의 억제

효소 제조

인간 재조합 MMP - 13을 판베라사(PanVera Corporation, Madison, Wisconsin)에서 제조하고 화이자사(Pfizer Central Research laboratories)에서 분석하였다. 1.9 mg/ml 재고 용액을 37 °C에서 2 시간 동안 2 mM APMA로 활성화시켰다. 이어서 MMP - 13을 분석 완충액(50 mM 트리스, 200 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 20 μM ZnCl₂ 및 0.02% Brij 35, pH 7.5) 중에 희석시켜서 농도가 5.3 nM 되게 하였다. 분석에 사용된 효소의 최종 농도는 1.3 nM이었다.

기질

본 스크리닝에서 사용된 상기 형광발색소 기질은 Dnp - Pro - Cha - Gly - Cys(Me) - His - Ala - Lys(NMA) - NH₂ 이었다. 본 분석에서 사용된 최종 기질 농도는 10 μM이었다.

효소 억제제의 측정

상기 테스트 화합물을 디메틸 술폭시드 중에 용해시키고 분석 완충액으로 희석시켜서 디메틸 술폭시드가 1 % 이하로 존재하게 하였다. 테스트 화합물 및 효소를 96 웰 플레이트의 각 웰에 가하였다. 96 웰 플레이트 형광계(Cytofluor II ; PerSeptive Biosystems, Inc., Framingham, MA)를 사용하여 여기 파장 360 nm, 방출 파장 460 nm에서 형광 강도를 측정하였다. 상기 억제능을, 테스트 화합물 농도의 범위를 사용하여, 얻어진 기질 분열 양으로부터 측정하고, 생성된 투여량 - 반응 곡선으로부터 IC₅₀ 값(효소 활성을 50 % 억제하기 위해 요구되는 농도)을 계산하였다.

MMP - 14의 억제

효소 제조

촉매적 도메인 MMP - 14를 화이자사(Pfizer Central Research laboratories)에서 당업자에게 공지된 문헌(일부는 본원에 참고로 언급되어 있다)의 표준 방법으로 제조하였다. 10 μ M 효소 재고 용액을 5 μ g/ml의 트립신(Sigma, Dorset, UK)을 가한 후 25 °C에서 20 분 동안 활성화시켰다. 이어서 50 μ g/ml의 소야빈(soyabean) 트립신 억제제(Sigma, Dorset, UK)를 가하여 상기 트립신 활성을 중화시키고, 이어서 트리스 - HCl 분석 완충액(100 mM 트리스, 100 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 0.16% Brij 35, pH 7.5) 중에 이 효소 재고 용액을 희석시켜서 농도가 10 nM 되게 하였다. 분석에 사용된 효소의 최종 농도는 1 nM이었다.

기질

본 스크리닝에서 사용된 상기 형광발색소 기질은 문헌[J. Biol. Chem., 1996, 271, 17119]에 기술된 바와 같이 Mca - Pro - Leu - Gly - Leu - Dpa - Ala - Arg - NH₂ (Bachem Ltd., Essex, UK)이었다.

효소 억제제의 측정

이것은 MMP 2, 3 및 9에 대해서 기술된 것과 동일한 방식으로 수행하였다.

사람을 포함하는 포유류에서 사용하는 경우, 화학식 (I)의 화합물 또는 그들의 염, 또는 이러한 화합물 또는 염의 용매 화합물을 단독으로 투여할 수 있지만 일반적으로 의도하는 투여 경로 및 표준 약학 관행과 관련하여 선택된 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 희석제 또는 캐리어와 혼합물로 투여하게 된다. 예를 들면, 그들은 혀 아래를 포함하는 경구 투여, 녹말 또는 락토스와 같은 부형제를 함유하는 정제의 형태로, 또는 캡슐 또는 질좌제(ovule)의 형태로 단독으로 또는 부형제와 혼합하여, 또는 향료 또는 색소를 함유하는 엘릭시르, 용액 또는 현탁액의 형태로 투여할 수 있다. 상기 화합물 또는 염은, 경구 투여 후 특정 시간 동안 상기 캡슐 또는 정제를 지연 용해시켜서 결장 또는 십이지장을 목표로 하는 캡슐 또는 정제에 포함될 수 있다. 위장관의 목표 영역에 도달하기 전에 실질적으로 용해되지 않도록 하기 위해서, 십이지장 또는 결장에서 발견되는 박테리아에 대한 상기 포물레이션의 민감성에 의해 용해를 조절할 수 있다. 상기 화합물 또는 염을 주사 투여할 수 있는데, 예를 들면 정맥 주사, 근육내 주사 또는 피하 주사이다. 주사 투여의 경우, 혈액과 등장 용액이 되도록 다른 물질들 예를 들어 충분한 염 또는 글루코스를 포함할 수 있는 무균 수용액 또는 현탁액의 형태의 형태로 사용하는 것이 가장 좋다. 이들을 무균 크림, 젤, 현탁액, 로션, 연고, 파우더, 스프레이, 약물 함유 드레싱 또는 스킨 패치 형태로 국부 투여할 수 있다. 예를 들어 상기 화합물을 폴리에틸렌 글리콜의 수성 또는 유성 유화액 또는 액상 파라핀으로 구성되는 크림 중에 포함될 수 있으며, 또는 그들은 화이트 왁스 소프트 파라핀 베이스로 구성되는 연고 중에 포함될 수 있으며 또는 셀룰로스와 하이드로젤로서, 또는 폴리아크릴레이트 유도체 또는 다른 점도 개선제, 또는 파우더, 액상 스프레이 또는 부탄/프로판, HFA 또는 CFC 추진제를 사용하는 에어로졸 또는 약물 함유 드레싱(화이트 소프트 파라핀 또는 폴리에틸렌 글리콜 함침된 거즈 드레싱을 사용하는 튜(tulle) 드레싱 또는 하이드로젤, 하이드로콜로이드, 알지네이트 또는 필름 드레싱과 함께 사용될 수 있다. 상기 화합물 또는 염은

적절한 완충액, 점도 개선제(예: 셀룰로스 유도체), 방부제[예: 벤즈알코늄 클로라이드(BZK)] 및 살조충성(tenicity)을 조절하기 위한 제제(예: 염화나트륨)와 함께 점안제(eye drop)로서 눈 안에 투여할 수 있다. 이러한 포물레이션 기술은 공지되어 있다. 몇몇 경우에 상기 포물레이션은 항생제를 포함하는 것이 유리할 수 있다. 모든 이러한 포물레이션은 또한 적절한 안정화제 및 방부제를 포함할 수 있다.

수의학적 사용의 경우, 화학식 (I)의 화합물 또는 수의학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 수의학적으로 허용가능한 이들의 용매화물을 보통의 수의학적 관행에 따른 적절하게 허용가능한 포물레이션의 형태로 투여하며, 수의사는 특정 동물에게 가장 적합한 투여량 및 투여 경로를 결정할 것이다.

치료(treatment)는 확립된 상태 또는 그의 증상의 예방, 경감을 포함한다.

동물(사람 포함) 환자에게 경구 및 주사 투여할 경우, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 일일 투여량 수준은 0.001 내지 20, 바람직하게는 0.01 내지 20, 더 바람직하게는 0.1 내지 10, 그리고 가장 바람직하게는 0.5 내지 5 mg/kg (1 회 투여 또는 수 회 나누어 투여)이다. 따라서 상기 화합물들의 정제 또는 캡슐은 1 회 투여 또는 2 회 이상 투여하는 경우 적절하게 0.1 내지 500, 바람직하게는 50 내지 200 mg의 활성 화합물을 포함한다.

만성 질환이 있는 동물(사람 포함) 환자에게 국부 투여하는 경우 현탁액 또는 다른 포물레이션 중의 상기 화합물의 일일 투여량 수준은 0.001 내지 30mg/ml, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/ml이다.

언제나 의사 또는 수의사가 개개의 환자에게 가장 적절한 실제 투여량을 결정하게 되고, 그것은 특정 환자의 나이, 체중 및 반응에 따라서 변한다. 상기 투여량들은 평균적인 경우의 예이다. 따라서 물론 더 높은 투여량 또는 더 낮은 투여량이 유리한 경우가 있을 수 있으며 이런 경우도 본 발명의 범위에 포함된다.

따라서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 그의 용매화물 그리고 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 캐리어를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 사람에 대한 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 그의 용매화물, 또는 이들 중 임의의 조합을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 1 이상의 MMP에 의해 매개되는 상태를 치료하기 위한 사람에 대한 의약을 제조하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도를 제공한다.

나아가, 본 발명은 죽상경화성 플라크 파열, 심근경색, 심장 마비, 재발협착증(restenosis), 뇌졸중(stroke), 치주질환(periodontal disease), 조직 궤양(tissue ulceration), 상처(wound), 피부질환, 암 전이, 종양 혈관형성(angiogenesis), 노년기 황반 변성(age - related macular degeneration), 섬유성 질병, 류마티드 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis) 및 이동성 염증 세포에 의존하는 염증성 질병의 치료를 위한 사람에 대한 의약을 제조하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도를 제공한다.

추가적으로, 본 발명은 동물(예: 사람을 포함한 포유류)에게 있어서 MMP 억제제가 필요한 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 상기 동물에게 치료적 효과량의 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 약학적으로 허용가능한 이들 둘의 용매화물, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

더 나아가, 본 발명은 동물(사람 포함)에게서 죽상경화성 플라크 파열, 심근경색, 심장 마비, 재발협착증(restenosis), 뇌졸중(stroke), 치주질환(periodontal disease), 조직 궤양(tissue ulceration), 상처(wound), 피부질환, 암 전이, 종양 혈관형성(angiogenesis), 노년기 황반 변성(age - related macular degeneration), 섬유성 질병, 류마티드 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis) 및 이동성 염증 세포에 의존하는 염증성 질병을 치료하는 방

법을 제공하며, 이 방법은 상기 동물에게 치료적 효과량의 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 그의 염 또는 약학적으로 허용가능한 이들 둘의 용매화물, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

생물학적 데이터

상기 언급된 테스트에서 실시예 3, 4, 5, 6, 7, 10 및 14의 화합물들의 IC₅₀ 값은 nM 농도 단위로 다음과 같다:

MMP - 3 MMP - 2 MMP - 1 MMP - 14 MMP - 9

< 10 > 100 > 1000 > 2000 > 70

본 발명의 화합물들의 합성 및 거기서 사용하기 위한 중간체들의 합성을 하기 실시예 및 제조예로 설명하였다.

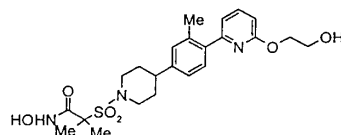
실시예

실시예 및 제조예

실온(rt)은 20 내지 25 °C를 의미한다. 플래쉬 크로마토그래피는 실리카 겔(Kieselgel 60, 230 - 400 mesh) 상의 칼럼 크로마토그래피를 지칭한다. 녹는점은 보정하지 않았다. 분광계[Bruker AC300, Varian Unity Inova - 300 또는 Varian Unity Inova - 400]를 사용하여 ¹H 핵자기공명 (NMR) 스펙트럼을 기록하였고, 모든 경우에 제안된 구조와 일치하였다. 특성 화학적 쉬프트의 단위는 ppm이고 테트라메틸실란으로부터 다운필드로 나타냈는데, 주된 피크들에 대하여 전통적인 약어들을 사용하였다. 예를 들어 다음과 같다: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. 장치[Finnigan Mat. TSQ 7000 또는 Fisons Instruments Trio 1000 mass spectrometer]를 사용하여 질량 스펙트럼을 기록하였다. LRMS는 저해상도 질량 스펙트럼(low resolution mass spectrum)을 의미하며, 인용된 계산된 이온 및 실측한 이온은 가장 낮은 질량의 동위원소 조성을 지칭한다. 헥산은 b.p. 65 - 70 °C인 헥산들(HPLC 등급)의 혼합물을 지칭한다. 에테르는 디에틸 에테르를 의미한다. 아세트산은 글레이셜 아세트산을 의미한다. 1 - 히드록시 - 7 - 아자 - 1H - 1,2,3 - 벤조트리아졸 (HOAt), N - [(디메틸아미노) - 1H - 1,2,3 - 트리아졸로[4,5 - b]피리딘 - 1 - 일메틸렌] - N - 메틸메타니늄 헥사플루오로포스페이트 N - 옥사이드 (HATU) 및 7 - 아자벤조트리아졸 - 1 - 일옥시트리스(피롤리디노) 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyAOP)를 퍼셉티브 바이오시스템즈사[PerSeptive Biosystems U.K. Ltd]로부터 구매하였다. " Me" 는 메틸, " Bu" 는 부틸, " Bn" 은 벤질이다. 다른 약어 및 용어들은 표준 화학 관행과 연계하여 사용된다.

실시예 1

N - 히드록시 2 - [(4 - {4 - [6 - (2 - 히드록시에톡시)피리딘 - 2 - 일] - 3 - 메틸페닐}피페리딘 - 1 - 일)술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드



N,N - 디메틸포름아미드 (10ml)를 피리딘 (5ml) 중의 제조예 70의 산 (430mg, 0.93mmol) 용액에 가하고, 이어서 클로로트리메틸실란 (130μl, 1.03mmol)을 가하고 이 용액을 1.5 시간 동안 교반하였다. 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 염산염 (215mg, 1.1mmol) 및 1 - 히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (130mg, 0.93mmol)

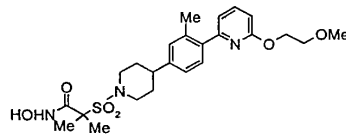
을 가하고, 이 반응계를 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 히드록실아민 염산염 (195mg, 2.8mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 2N 염산을 사용하여 이 반응 혼합물을 산성화하여 pH를 1로 맞추고, 1 시간 동안 교반하고, 이어서 pH를 다시 4로 조정하였다. 물 (50ml)를 가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공하에서 건조시켰다. 이 고형분을 용출제로서 디클로로메탄: 메탄올: 0.88 암모니아 (90:10:1)을 사용하여 실리카 겔상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(220mg, 49%).

mp 137-140°C

¹H nmr (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 1.50 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 4.79 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

실시예 2

N - 히드록시 2 - {[4 - (4 - {6 - [2 - (메톡시)에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 2 - 메틸프로판아미드



O - (7 - 아자벤조트리아졸 - 1 - 일) - N,N,N',N' - 테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (425mg, 0.95mmol) 및 N - 에틸디이소프로필아민 (150μl, 0.70mmol)을 N,N - 디메틸포름아미드 (10ml) 중의 제조예 71의 산(300mg, 0.63 mmol) 용액에 가하고, 이 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 히드록실아민 염산염 (158mg, 1.9mmol) 및 추가적인 N - 에틸디이소프로필아민 (410 μl, 1.9mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물 (20ml) 및 pH 7 완충 용액 (20ml)으로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x30ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 간수(3x) 및 물(2x)로 세척하고, 이어서 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 디이소프로필 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 회백색 고체로 얻었다(220mg, 71%).

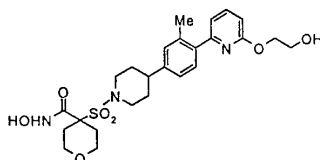
mp 134-138°C

¹H nmr (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 1.48 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.76 (m, 1H).

실측치 : C, 59.65; H, 7.12; N, 7.69. C₂₄H₂₃N₇O₆S·0.2i-Pr₂O 계산치 C, 59.59; H, 7.04; N, 8.04%.

실시예 3

N - 히드록시 4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드



클로로트리메틸실란 (2.1ml, 16.46mmol)을 N,N - 디메틸포름아미드 (150ml) 및 피리딘 (150ml) 중의 제조예 72의 산(7.55g, 14.96mmol) 용액에 가하고, 이 용액을 실온의 질소 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3-에틸카르보다이미드 염산염 (3.44g, 17.95mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (2.04g, 14.96mmol)을 가하고, 추가 45 분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 히드록실아민 염산염 (3.12g, 44.8mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 72 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 염산을 사용하여 산성화하여 pH 2가 되게 하고, 30 분 간 교반하고, 이어서 1N 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 4가 되도록 다시 조정하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고(3x), 이 합쳐진 유기 추출물을 간수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(3.75g, 48%).

mp 193-194°C

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.61 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.36 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.75 (br, t, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).

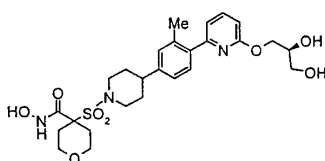
LRMS : m/z 520 (M+1)⁺

실측치 : C, 57.73; H, 6.39; N, 7.99. C₂₂H₂₃N₇O₇S 계산치 C, 57.79; H, 6.40; N, 8.09%.

다른 반응 경로: 무수 트리플루오로아세트산 (30ml) 및 디클로로메탄 (30ml) 중의 제조예 133의 tert - 부틸 에테르 (3.0g, 5.22mmol)의 용액을 통해 염화수소 기체를 10 분 동안 버블링시키고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물에 질소 기체를 1 시간 동안 버블링시키고, 이어서 이 용액의 pH가 6이 될 때까지 5N NaOH 용액을 가하였다. 생성된 침전물을 0 °C까지 냉각시키고, 여과하고, 찬물로 세척하였다. 생성된 고체를 고온의 에틸 아세테이트 (500ml) 중에 용해시키고, 유기층을 물 (3x250ml) 및 간수 (250ml)로 세척하고 이어서 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 밤새 0 °C까지 냉각시켜서, 고체가 형성되었고 여과하고, 차가운 에틸 아세테이트로 세척하고 건조시켰다. 표제 화합물을 베이지색 고체로 얻었다 (1.6g, 60%).

실시예 4

N - 히드록시-4 - {[4 - (4 - {6 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드



클로로트리메틸실란 (168μl, 1.32mmol)을 디클로로메탄 (6ml) 및 피리딘 (2ml) 중의 제조예 73의 산(318mg, 0.60mmol) 용액에 가하고, 이 용액을 실온, 질소 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보다이미드 염산염 (138mg, 0.72mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (90mg, 0.66mmol)을 가하고, 추가 1 시간 동안 계속 교반하였다. 히드록실아민 염산염 (124mg, 1.80mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 이 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 염산 (2M)을 이용하여 이 용액을 산성화하여 pH 1 되게하고, 이어서 10 분 동안 교반하였다. 이 용액을 물로 희석하고, pH를 6으로 조정하고, 생성된 침전물을 여과하고 건조시켰다. 용출제로 디클로로메탄:메탄올 (90:10)을 사용하여 이 고체를 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 메탄올/디이소프로필 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(200mg, 60%).

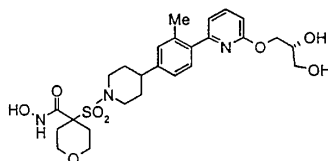
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.61 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.36 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.08-3.31 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.68-3.89 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.56 (br, s, 1H), 4.80 (br, s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).

LRMS : m/z 550 (M+1)⁺

실측치 : C, 50.70; H, 6.00; N, 6.93. C₂₆H₃₂N₂O₆S·0.6H₂O 계산치 C, 50.97; H, 6.21; N, 6.86%.

실시예 5

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {6 - [(2R) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시] 피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐) 피페리딘 - 1 - 일] 술폰일} 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드



실시예 4에 기술된 방법을 따라서 표제 화합물을 제조예 74의 산으로부터 제조하였다. 이 조생성물을 에틸 아세테이트로부터 결정화하여 정제하여 회백색 고체를 얻었다(180mg, 58%).

mp 125-130°C

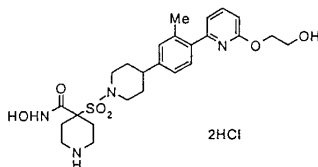
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.36 (m, 5H), 2.64 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

LRMS : m/z 572 (M+23)⁺

실측치 : C, 55.32; H, 6.57; N, 7.28. C₂₆H₃₃N₃O₈S·H₂O 계산치 C, 55.02; H, 6.57; N, 7.40%.

실시예 6

N - 히드록시 - 4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시] 피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐) 피페리딘 - 1 - 일] 술폰일} - 피페리딘 - 4 - 카르복스아미드 2염산염



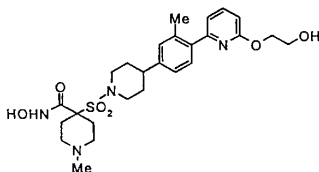
염화수소 기체를 메탄올 (20ml) 중의 제조예 87의 히드록삼산 (135mg, 0.22mmol)의 얼음처럼 차가운 용액에 버블링시키고, 이 용액을 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 이 잔류물을 메탄올과 공비증류시켰다. 이 고체를 메탄올/에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(88mg, 64%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.63 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.56-2.72 (m, 5H), 2.08 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.24 (t, 2H), 4.44-4.67 (br, s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.97 (m, 1H), 9.18 (m, 1H).

LRMS : m/z 519 (M+1)⁺

실시예 7

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 1 - 메틸 - 피페리딘 - 4 - 카르복사아미드



실시예 1에 기술된 방법과 유사한 방법을 따라서, 제조예 75의 산 그리고 히드록실아민 염산염으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 염산을 사용하여 이 반응 혼합물을 산성화하여 pH 2가 되도록 하고, 이 혼합물을 45 분 동안 교반하고, 이어서 수산화나트륨 용액 (2N)을 사용하여 염기화하여 pH를 8로 하였다. 이 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(3x), 이 합쳐진 유기 추출물을 물, 이어서간수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류 물을 60 °C에서 진공중에 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(39mg, 8%).

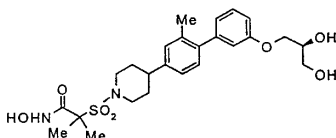
^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 4.75 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 9.06 (br, s, 1H), 10.88 (br, s, 1H).

LRMS : m/z 533 (M+1)⁺

실측치 : C, 57.91; H, 6.82; N, 10.24. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 계산치 C, 58.04; H, 6.86; N, 10.41%.

실시예 8

N - 히드록시2 - [4 - (4 - {3 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드



실시예 3에 기술된 방법과 유사한 방법을 따라서, 제조예 77의 산으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 이 조생성물을 메탄올/다이소프로필 에테르로부터 재결정화하여, 원하는 산물을(75mg, 24%) 백색 고체로 얻었다. 모액을 진공 중에서 증발시키고, 디클로로메탄: 메탄올 (98:2 내지 95:5)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토 그래피로 정제하여 원하는 산물을 추가로 얻었다 (38mg, 12%).

mp 152-154°C

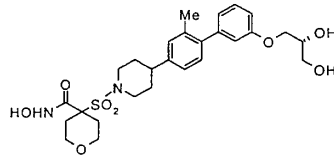
^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.44 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.71 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.69 (s, 1H).

LRMS : m/z 529 (M+23)⁺

실측치 : C, 58.10; H, 6.70; N, 5.09. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 0.5\text{MeOH}$ 계산치 C, 58.60; H, 6.94; N, 5.36%.

실시예 9

N - 히드록시-4 - {4 - [4 - (3 - [(2R) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]페닐) - 3 - 메틸페닐] - 피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 테트라히드로 - (2H) - 피란 - 4 - 카르복스아미드



클로로트리메틸실란 (45 μ l, 0.37mmol)을 디클로로메탄 (2ml) 및 피리딘 (1ml) 중의 제조예 79의 산 (90mg, 0.17 mmol) 용액에 가하고, 이 용액을 실온, 질소 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보다이미드 염산염 (40mg, 0.21mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (26mg, 0.19mmol)을 가하고, 추가로 1 시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 히드록실아민 염산염 (36mg, 0.51 mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 메탄올 (5ml)로 희석하고 염산을 사용하여 산성화하여 pH를 1로 하고, 이 혼합물을 1 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고(3x30ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 디클로로메탄:메탄올 (9 0:10)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로 얻었다(40mg, 43%).

mp 141-145°C

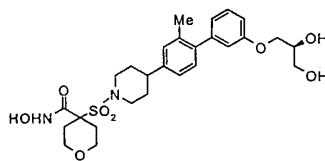
^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.66-3.90 (m, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.84 (m, 3H), 7.14 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.98 (1H, s).

LRMS : m/z 571 (M+23) $^+$

실측치 : C, 59.22; H, 6.80; N, 5.11. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ 계산치 C, 59.11; H, 6.61; N, 5.11%.

실시예 10

N - 히드록시-4 - {4 - [4 - (3 - {(2S) - 2 - 히드록시 - 2 - 히드록시메틸}에톡시페닐) - 3 - 메틸페닐] - 피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드



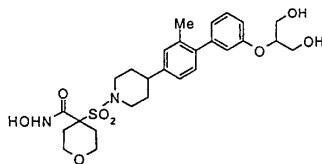
실시예 9에 개시된 방법과 유사한 방법에 따라, 제조예 80의 산으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 이 조생성물을 메탄올/디이소프로필 에테르로 분쇄하고, 생성된 침전물을 여과하고 건조하여 표제 화합물을 황갈색 고체로 얻었다(158 mg, 45%).

mp 132-134°C

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.42 (dd, 2H), 3.68-3.90 (m, 6H), 4.00 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.97 (d, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).

실시예 11

N - 히드록시4 - {4 - [4 - (3 - {1,3 - 디히드록시 - 2 - 프로폭시페닐) - 3 - 메틸페닐] - 피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드



실시예 9에 개시된 방법과 유사한 방법에 따라, 제조예 78의 산 및 히드록실아민 염산염으로부터 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(25%).

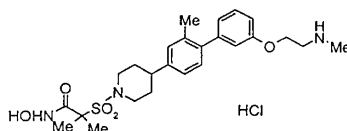
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 9.18 (br, s, 1H).

LRMS : m/z 570 (M+23)⁺

실측치 : C, 56.98; H, 6.65; N, 5.15. C₂₇H₃₆N₂O₈S₂H₂O 계산치 C, 57.22; H, 6.76; N, 4.94%.

실시예 12

N - 히드록시2 - {[4 - (4 - {3 - [2 - (메틸아미노)에톡시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 2 - 메틸프로판아미드 염산염



염화수소로 포화된 디클로로메탄 (12ml)을 디클로로메탄 (1ml) 중의 제조예 88의 히드록삼산 (120mg, 0.2mmol) 용액에 가하고, 이 반응계를 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 이어서 디클로로메탄, 에테르로 세척하고, 이어서 진공하에서 60 °C에서 건조시켜서 표제 화합물을 고체로 얻었다 (90mg, 85%).

mp 180 - 184 °C

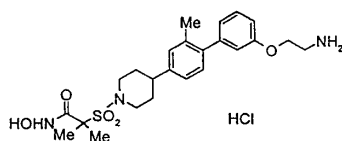
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.44 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.59 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 8.83 (br s, 2H), 10.80 (s, 1H).

LRMS : m/z 490 (M+1)⁺

실측치 : C, 54.25; H, 6.93; N, 7.44. C₂₅H₃₃N₃O₈S₂HCl₂H₂O;0.1CH₂Cl₂ 계산치 C, 54.56; H, 6.97; N, 7.60%.

실시예 13

N - 히드록시2 - [4 - (4 - {3 - (2 - 아미노에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드 염산염



실시예 12에 기술된 방법을 따라서 제조예 89의 히드록삼산으로부터 표제 화합물을 고체로 얻었다 (76%).

mp 204 - 206 °C

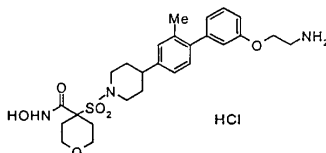
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.48 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.12 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H).

LRMS : m/z 476 (M+1)⁺

실측치 : C, 55.21; H, 6.74; N, 7.83. C₂₄H₃₃N₃O₅S·HCl;0.5H₂O 계산치 C, 55.32; H, 6.77; N, 8.06%.

실시예 14

N - 히드록시4 - {[4 - (-4 - {6 - [2 - 아미노에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드 염산염



디클로로메탄 중의 염화수소 포화 용액 (250ml)을 디클로로메탄 (30ml) 중의 제조예 90의 히드록삼산(4.5g, 7.28mmol) 용액에 가하고, 이 반응계를 실온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과하고, 디클로로메탄, 이어서 에테르로 세척하였다. 이어서 상기 고체를 진공하에서 70 °C에서 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다 (3.1g, 77%).

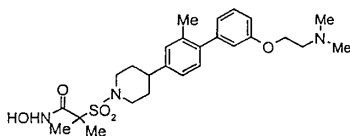
mp 208-210°C

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.19 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.92 (m, 3H), 7.06 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 9.12 (s, 1H).

LRMS : m/z 518 (M+1)⁺

실시예 15

N - 히드록시2 - [4 - (4 - {3 - (2 - N,N - 디메틸아미노에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드



질소 분위기 하에서 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 염산염 (130mg, 0.68mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (80mg, 0.59mmol)을 피리딘 (6ml) 및 디클로로메탄 (6ml) 중의 제조예 83의 산 (270mg, 0.55mmol) 용액에 가하고, 이 현탁액을 30 분 동안 교반하였다. N,N - 디메틸포름아미드 (5ml)를 가하고, 이 반응계를 50 °C까지 가열하여 용액을 얻었다. 히드록실아민 염산염 (115mg, 1.65mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100ml) 및 pH 7 완충 용액 (30ml) 사이에 분배하고 상들이 분리되었다. 유기층을 물 (2x30ml), 간수 (30ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 톨루엔 (3x), 및 에틸 아세테이트 (2x)로 공비증류시키고, 진공하에서 60 °C에서 건조시켜서 표제 화합물을 고체로 얻었다(180mg, 65%).

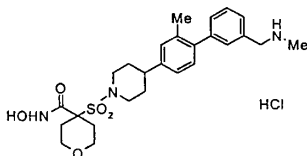
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.48 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.19 (s, 9H), 2.60 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.28 (m, 1H).

LRMS : m/z 504 (M+1)⁺

실측치 : C, 60.43; H, 7.50; N, 8.08. C₂₆H₂₇N₃O₅S·0.75H₂O 계산치 C, 60.38; H, 7.50; N, 8.12%.

실시예 16

N - 히드록시-4 - {[4 - (4 - {3 - (메틸)아미노메틸} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드 염산염



염화수소로 포화된 디클로로메탄 용액(20ml)을 디클로로메탄(10ml) 중의 제조예 91의 히드록삼산(347mg, 0.58mmol) 용액에 가하고, 이 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 이 잔류물을 뜨거운 메탄올/디이소프로필 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (202mg, 64%).

mp 213-214°C

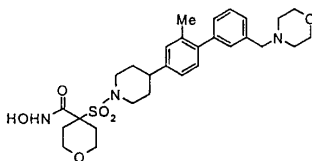
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 9.10 (br, s, 1H), 10.92 (s, 1H).

LRMS : m/z 502 (M+1)⁺

실측치 : C, 57.16; H, 6.72; N, 7.64. C₂₆H₂₇N₃O₅S·HCl·0.5H₂O 계산치 C, 57.08; H, 6.82; N, 7.68%.

실시예 17

N - 히드록시4 - {[4 - (3 - 메틸 - 4 - {3 - [4 - 모르폴리닐메틸]}페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복사미드



질소 분위기 하에서 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 염산염 (265mg, 1.38mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (157mg, 1.15mmol)을 피리딘 (6ml) 및 N,N - 디메틸포름아미드 (6ml) 중의 제조에 86의 산 (625mg, 1.15mmol)의 용액에 가하고, 이 현탁액을 1 시간 동안 교반하였다. 히드록실아민 염산염 (210mg, 3.45mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 pH 7 완충 용액 중에 분배하고, 상들을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 용액을 물, 간수로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 조생성물을 용출제로 디클로로메탄:메탄올 (9:5:5)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 원하는 산물을 백색 고체로 얻었다(398mg, 62%).

mp 177 - 179 °C

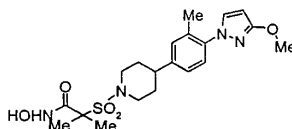
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 7.06 (m, 7H), 9.10 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

LRMS : m/z 558 (M+1)⁺

실측치 : C, 62.15; H, 7.01; N, 7.40. C₂₉H₃₉N₇O₆S 계산치 C, 62.46; H, 7.05; N, 7.53%.

실시예 18

N - 히드록시2 - ({4 - [4 - (3 - 메톡시 - 1H - 피라졸 - 1 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일} 술포닐) - 2 - 메틸프로판아미드



질소 분위기 하에서 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 염산염 (129mg, 0.67mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (76mg, 0.56mmol)을 피리딘 (1.5ml) 및 디클로로메탄 (3ml) 중의 제조에 103의 산 (235mg, 0.56mmol)의 용액에 가하고, 이 현탁액을 30 분 동안 교반하였다. 히드록실아민 염산염 (78mg, 1.12mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100ml)에 붓고, pH 7 완충 용액 (2x50ml)으로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 증발시켰다. 잔류 백색 고체를 고온의 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (156mg, 64%).

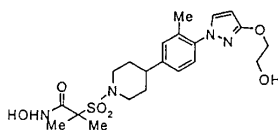
mp 172-173°C

¹H nmr (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.58 (s, 6H), 1.74 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.87 (m, 5H), 5.84 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (s, 1H).

실측치 : C, 55.04; H, 6.42; N, 12.77. C₂₆H₃₂N₄O₃S 계산치 C, 55.03; H, 6.47; N, 12.83%.

실시예 19

N - 히드록시-2 - [(4 - {4 - [3 - (2 - 히드록시에톡시) - 1H - 피라졸 - 1 - 일] - 3 - 메틸페닐}피페리딘 - 1 - 일)술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드



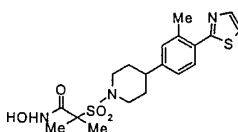
디클로로메탄 (6ml) 중의 제조예 104의 산(325mg, 0.72mmol)의 현탁액에 피리딘 (6ml)를 가하고, 이 용액을 질소로 퍼징하였다. 클로로트리메틸실란 (858mg, 0.79mmol)을 가하고, 이 용액을 1 시간 동안 교반하고, 이어서 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (98mg, 0.72mmol)을 가하고, 이어서 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 염산염 (166.8mg, 0.87mmol)을 가하고, 이 용액을 추가 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 히드록실아민 염산염 (150mg, 2.16mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. 이 반응계를 에틸 아세테이트 및 pH 7 완충 용액 사이에 분배하고, 이 혼합물의 pH를 조심스럽게 염산 (2N)을 이용하여 3으로 맞추었다. 층들을 분리하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 증발시키고, 이 잔류물을 에테르로 분쇄하였다. 생성된 백색 고체를 여과하고, 이어서 아세트산 (10ml), 물 (10ml) 및 메탄올 (10ml)의 용액 중에 용해시키고, 이 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 이 용액을 pH 7 완충액 (300ml)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고 (3x100ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 톨루엔 및 에틸 아세테이트로 공비증류시키고, 에테르로 수 회 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (141mg, 42%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.43 (s, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.66 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 4.72 (br, t, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).

실측치 : C, 53.85; H, 6.49; N, 11.86. C₂₁H₃₀N₄O₆S 계산치 C, 54.06; H, 6.48; N, 12.01%.

실시예 20

N - 히드록시-2 - 메틸 - 2 - ({4 - [3 - 메틸 - 4 - (1,3 - 티아졸 - 2 - 일)페닐]피페리딘 - 1 - 일} 술포닐) 프로판아미드



실시예 18에 기술된 방법에 따라서, 제조예 105의 산으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 이 조생성물을 최소 부피의 메탄올로부터 결정화하여 원하는 산물을 백색 고체로 얻었다(58mg, 35%).

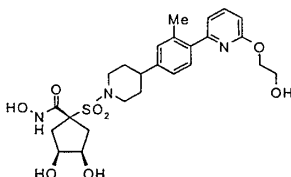
mp 199 - 201 °C

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.45 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.82 (br, s, 1H), 10.60 (s, 1H).

실측치 : C, 53.51; H, 5.92; N, 9.75. C₁₉H₂₃N₃O₅S₂ 계산치 C, 53.88; H, 5.95; N, 9.92%.

실시예 21

(1 α ,3 α ,4 α) - N,3,4 - 트리히드록시 - 1 - [(4 - {4 - [6 - (2 - 히드록시에톡시)피리딘 - 2 - 일] - 3 - 메틸페닐}피페리딘 - 1 - 일)술포닐] 시클로펜탄카르복사미드



트리플루오로아세트산 (10ml) 및 디클로로메탄 (10ml) 중의 제조예 121의 tert - 부틸 에테르 (260mg, 0.412mmol)의 용액에 5 분 동안 염화수소 기체를 버블링하고, 이 반응계를 5.5 시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 생성된 오일을 톨루엔으로 공비증류시키고 (x2) 이어서, 에틸 아세테이트 (50ml) 및 pH 7 포스페이트 완충 용액 (40ml) 사이에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x50ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 생성된 고체를(출발 물질을 약간 함유하고 있음) 다시 반응 조건에 두었다. 주위 온도에서 5 시간 후, 이 반응 혼합물에 15 분 동안 질소 기체를 버블링시켰다. 이어서 이 반응 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 생성된 오일을 톨루엔으로 공비증류시키고 (x2), 에틸 아세테이트 (50ml) 및 pH 7 포스페이트 완충 용액 (40ml) 중에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x50ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 생성된 고체를 용출제로서 디클로로메탄/메탄올 (98:2 내지 93:7)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물을 백색 고체로 단리하였다 (30mg, 15%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.59 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.69 (s, 1H).

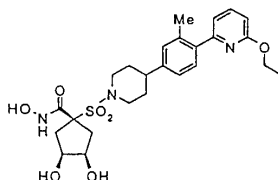
LRMS :m/z 536 (M+1) $^+$.

mp 215-218°C

실측치 : C, 49.73; H, 5.67; N, 6.45. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$;TFA, 0.5MeOH 계산치 C, 49.62; H, 5.45; N, 6.31%.

실시예 22

(1 α ,3 α ,4 α) - 1 - ({4 - [4 - (6 - 에톡시피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일} 술포닐) - N,3,4 - 트리히드록시시클로펜탄카르복사미드



2N 염산 (2ml)을 디옥산 (2ml) 및 테트라히드로푸란 (2ml) 중의 제조예 122의 디옥솔란 용액에 가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 생성된 고체를 pH 7 포스페이트 완충 용액 (20ml) 및 에틸 아세테이트 (20ml) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고 (2x 20ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄) 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (95mg, 70%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).

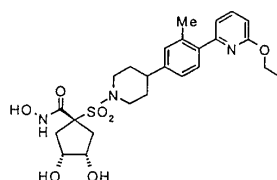
LRMS :m/z 520 (M+1)⁺.

mp 204-205°C

실측치 : C, 57.42; H, 6.36; N, 7.98. C₂₃H₃₃N₃O₅S; 0.25 H₂O 계산치 C, 57.29; H, 6.44; N, 8.02%.

실시예 23

(1 α ,3 β ,4 β) - 1 - ({4 - [4 - (6 - 에톡시피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐] 피페리딘 - 1 - 일}술포닐) - N,3,4 - 트리히드록시시클로펜탄카르복스아미드



실시예 22에 기술된 방법과 유사하게, 제조예 123의 디옥솔란으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (50mg, 55%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.27 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.69 (m, 4H), 4.29 (q, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

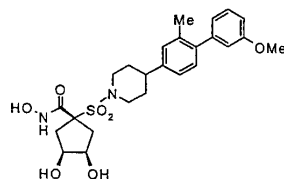
LRMS :m/z 520 (M+1)⁺.

mp 196-197°C

실측치 : C, 56.83; H, 6.32; N, 7.83. C₂₃H₃₃N₃O₅S; 0.5 H₂O 계산치 C, 56.80; H, 6.48; N, 7.95%.

실시예 24

(1 α ,3 α ,4 α) - N,3,4 - 트리히드록시 - 1 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐] 피페리딘 - 1 - 일}술포닐}시클로펜탄카르복스아미드



2N 염산 (2ml)를 디옥산 (3ml) 및 테트라히드로푸란 (2ml) 중의 제조예 124의 디옥솔란의 용액에 가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중에서 증발시키고 생성된 고체를 물 (20ml) 및 에틸 아세테이트 (20ml) 중에 분배하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고 (2x20ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄) 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (60mg, 46%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.58 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 3.71 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.11 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

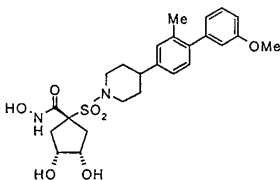
LRMS :m/z 527 (M+23)⁺.

mp 201-202°C

실측치 : C, 58.85; H, 6.36; N, 5.51. C₂₃H₃₂N₂O₇S; 0.25 H₂O 계산치 C, 58.98; H, 6.43; N, 5.50%.

실시예 25

(1 α ,3 β ,4 β) - N,3,4 - 트리히드록시 - 1 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일술포닐}시클로펜탄 카르복스아미드



실시예 24에 기술된 방법과 유사하게, 제조예 125의 디옥솔란으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (55mg, 50%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.59 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.70 (m, 7H), 4.61 (s, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.12 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

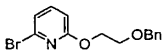
LRMS :m/z 503 (M-1)⁺.

mp 188-189°C

실측치 : C, 58.97; H, 6.50; N, 5.49. C₂₃H₃₂N₂O₇S; 0.25 H₂O 계산치 C, 58.98; H, 6.43; N, 5.50%.

제조예 1

2 - [2 - (벤질옥시)에톡시] - 6 - 브로모피리딘

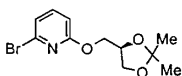


나트륨 히드라이드 (900mg, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 22.5mmol)을 일부분씩 톨루엔(100ml) 중의 2 - (벤질옥시) 에탄올(3.0g, 20.0mmol)의 얼음처럼 차가운 용액에 가하고, 이 용액을 30 분 동안 교반했다. 2,6 - 디브로모피리딘 (4.75g, 20.0mmol)을 가하고, 이 반응계를 환류하에 2 시간 동안 가열하였다. 이 냉각된 혼합물을 물 (100ml)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x100ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켜서 표제 화합물을 노란색 오일로 얻었다(정량적).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 3.82 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.22-7.46 (m, 6H).

제조예 2

2 - 브로모 - 6 - {[(4R) - 2,2 - 디메틸 - 1,3 - 디옥솔란 - 4 - 일]메톡시}피리딘

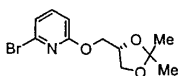


나트륨 히드라이드 (1.62g, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 40.5mmol)을 일부분씩 톨루엔(100ml) 중의 (R) - (-) - 1, 2 - O - 이소프로필리덴글리세롤 (4.86g, 36.8mmol)의 얼음으로 냉각된 용액에 가하고, 첨가가 완료된 후 이 용액을 실온까지 오르도록 놓아 두고 30 분 동안 교반했다. 2,6 - 디브로모피리딘(8.72g, 36.8mmol)을 가하고, 이 반응계를 환류하에 5 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석하고, 층들을 분리하고, 수성상을 에테르로 추출하였다. 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켜서 표제 화합물을 노란색 오일로 얻었다 (정량적).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.39 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H).

제조예 3

2 - 브로모 - 6 - {[(4S) - 2,2 - 디메틸 - 1,3 - 디옥솔란 - 4 - 일]메톡시}피리딘

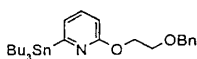


제조예 2에 기술된 방법에 따라서, (S) - (-) - 1,2 - O - 이소프로필리덴글리세롤 및 2,6 - 디브로모피리딘으로부터 표제 화합물을 노란색 오일로 얻었다(정량적).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.40 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.41 (m/dd, 1H).

제조예 4

2 - [2 - (벤질옥시)에톡시] - 6 - (트리부틸스탄닐)피리딘

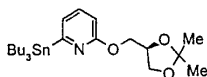


내부 온도를 < - 70 °C로 유지하기 위하여 n - 부틸리튬(13.8ml, 헥산 중 1.6M 용액, 22.0mmol)을 냉각된(- 78°C) 무수 THF(100ml) 중의 제조예 1의 브롬화물(20.0mmol)의 용액에 적가하고, 이 용액을 20 분 동안 교반하였다. 온도를 < - 70 °C로 유지하기 위하여 트리 - n - 부틸틴 클로라이드(6.0ml, 22.0mmol)을 서서히 가하고, 이어서 이 반응계를 1 시간에 걸쳐서 실온까지 오르도록 놓아 두었다. 이 반응계를 물로 희석하고, 이 혼합물을 Et₂O(2x100ml)로 추출하고, 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 펜탄 :Et₂O (98 :2)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로 얻었다(7.0 g, 67%).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.88 (t, 9H), 1.06 (m, 6H), 1.35 (m, 6H), 1.58 (m, 6H), 3.83 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H).

제조예 5

2 - {[(4R) - 2,2 - 디메틸 - 1,3 - 디옥솔란 - 4 - 일]메톡시} - 6 - (트리부틸스탄닐)피리딘

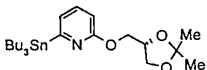


제조예 4에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 2의 브롬화물로부터 표제 화합물을 오일로 제조하였다(정량적).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.88 (t, 9H), 1.06 (t, 6H), 1.25-1.40 (m, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.50-1.70 (m, 6H), 3.83 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H).

제조예 6

2 - {[(4S) - 2,2 - 디메틸 - 1,3 - 디옥솔란 - 4 - 일]메톡시} - 6 - (트리부틸스탄닐)피리딘

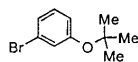


제조예 5에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조예 3의 브롬화물로부터 표제 화합물을 무색의 오일로 제조하였다(71%).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.89 (t, 9H), 1.07 (t, 6H), 1.35 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.58 (m, 6H), 3.83 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H).

제조예 7

3 - 브로모 - 1 - (tert - 부톡시)벤젠

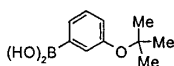


응축된 이소부틸렌(100ml)을 드라이 아이스/아세톤 콜드 핑거를 통하여 - 30 °C에서 디클로로메탄(70ml)에 가하고, 이어서 디클로로메탄(30ml) 중의 3 - 브로모페놀 (21.5g, 125mmol)을 가하였다. 트리플루오로메탄술폰산 (1.5g, 10.0mmol)을 적가하고, 이 반응계를 - 75°C까지 냉각시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 트리에틸아민 (1.4ml, 10.0mmol)을 가하고, 이 용액이 실온까지 오르도록 놓아두고 이어서 진공중에서 농축시켜서 이소부틸렌을 제거하였다. 잔류 용액을 물로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 증발시켜서 원하는 산물을 연한 노란색 오일로 얻었다 (33g, 약간 순도가 떨어짐).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.37 (s, 9H), 6.89 (d, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H).

제조예 8

3 - (tert - 부톡시) - 페닐보론산

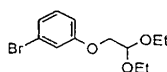


내부 온도를 < - 70 °C로 유지하기 위하여 n - 부틸리튬(40ml, 헥산 중 2.5M 용액, 100mmol)을 냉각된 (- 78°C) THF(300ml) 중의 제조예 7의 브롬화물(23.9 g, 90mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 1 시간 동안 교반하고, 트리에틸프로필 보레이트 (30.6ml, 135mmol)를 10 분에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응계를 실온까지 오르도록 놓아 두고, 에테르 (150ml)로 희석하고 이어서 수산화나트륨 용액(1N)으로 추출하였다. 합쳐진 수성층을 에테르로 세척하고 이어서 염산(2N)을 사용하여 다시 산성화하여 pH 2가 되게 하였다. 이 수성 혼합물을 디클로로메탄 (3x200ml)으로 추출하고, 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 생성된 백색 고체를 펜탄 중에서 격렬히 교반하고, 여과하고(2 회), 이어서 진공중에서 건조시켜서 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (13.1g, 75%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.39 (s, 9H), 7.19 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.88 (m, 1H).

제조예 9

1 - 브로모 - 3 - (2,2 - 디에톡시에톡시)벤젠

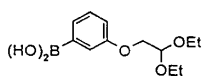


디메틸술폭시드(10ml) 중의 칼륨 카르보네이트(1.5g, 10.9mmol), 3 - 브로모페놀(1.73g, 10.0mmol) 및 브로모아세트알데히드 디에틸 아세탈 (1.5ml, 9.67mmol)의 혼합물을 160°C에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응계를 물 (50ml) 및 에틸 아세테이트(100ml) 중에 분배하고, 상들을 분리하였다. 상기 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고(50ml), 합쳐진 유기 용액들을 연속하여 1N 수산화나트륨 용액, 물(2x), 간수로 세척하고, 이어서 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 에테르:펜탄(0:100 내지 5:95)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 중간 압력 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (2.01g, 72%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.22 (t, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.07 (m, 3H).

제조예 10

3 - (2,2 - 디에톡시에톡시)페닐보론산

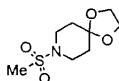


내부 온도를 < -70°C로 유지하기 위해 n - 부틸리튬(18.5ml, 헥산 중 2.5M, 46.25mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (100ml) 중의 제조예 9의 브롬화물 (11.4g, 39.6mmol)의 냉각된(-78°C) 용액에 적가하였다. 이 용액을 1 시간 동안 교반하고, 이어서 트리이소프로필 보레이트 (1.13g, 6.0mmol)를 서서히 가하고, 이 반응계를 3 시간에 걸쳐 실온까지 오르도록 놓아 두었다. 이 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 2N 염산으로 산성화하여 pH 4 되도록 하고, 급히 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x500ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 물 및 간수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 잔류 오일을 에테르:펜탄 (0:100 내지 50:50)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 중간 압력 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (8.24g, 82%).

^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 1.14 (t, 6H), 3.58 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.00 (s, 2H).

제조예 11

1 - 메틸술포닐 - 피페리딘 - 4 - 온 에틸렌 케탈



메탄술포닐 클로라이드(24.8g, 0.217mol)를 에테르(280ml) 중의 4 - 피페리돈 에틸렌 케탈(28.2g, 0.197mol) 및 트리에틸아민(30.2ml, 0.217mol)의 용액에 적가하고, 이 반응계를 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 연속하여 물(2x), 염산 (1N) 및 포화 나트륨 비카르보네이트 용액으로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 헥산으로 분쇄하고, 여과하고 건조시켜서 원하는 산물을 회백색 고체로 얻었다(41.6g, 95%).

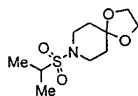
mp 107-109°C

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.78 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.92 (s, 4H).

실측치: C, 43.23; H, 6.85; N, 6.23. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 계산치 C, 43.42; H, 6.83; N, 6.33%.

제조예 12

1 - 이소프로필술포닐 - 피페리딘 - 4 - 온 에틸렌 케탈



이소프로필술포닐 클로라이드(5.6ml, 50mmol)를 디클로로메탄(100ml) 중의 4 - 피페리돈 에틸렌 케탈(6.4ml, 50mmol) 및 트리에틸아민(7.7ml, 55mmol)의 얼음으로 냉각한 용액에 적가하고, 이 반응계를 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 세척하고 (2x), 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 에테르/펜탄으로부터 결정화하여 표제 화합물을 고체로 얻었다 (10.55g, 85%).

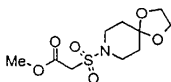
mp 66-67°C

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.34 (d, 6H), 1.77 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.98 (s, 4H).

실측치 : C, 48.19; H, 7.74; N, 5.50. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ 계산치 C, 48.15; H, 7.75; N, 5.56%.

제조예 13

메틸 2 - (1,4 - 디옥사 - 8 - 아자스피로[4.5]dec - 8 - 일술포닐)아세테이트



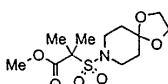
칼륨 tert - 부톡시드 (24.6g, 219mmol)을 일부분씩 테트라히드로푸란(200ml) 중의 제조예 11의 에틸렌 케탈 (32.3g, 146mmol) 및 디메틸 카르보네이트(61ml, 730mmol)의 용액에 가하고, 첨가가 완료된 후, 이 반응계를 실온에서 질소 분위기하에서 밤새 교반하였다. 이 반응계를 염산(1N) 및 에테르의 혼합물 속에 붓고, 층들을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합쳐진 유기 용액들을 간수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 디이소프로필 에테르 중에 현탁시키고, 이 혼합물을 환류하기까지 가열하고, 냉각시키고, 여과하여 표제 화합물을 고체로 얻었다(26.7g, 65%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.77 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.95 (s, 4H).

실측치 : C, 42.69; H, 6.16; N, 4.93. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ 계산치 C, 43.00; H, 6.14; N, 5.02%.

제조예 14

메틸 2 - (1,4 - 디옥사 - 8 - 아자스피로[4.5]dec - 8 - 일술포닐) - 2 - 메틸프로판오에이트



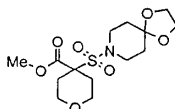
온도를 -45°C 미만으로 유지하기 위하여, 테트라히드로푸란(100ml) 중의 제조예 12의 술폰아미드(10g, 40.1mmol)의 냉각된(-78°C) 용액에 N-부틸 리튬(28ml, 헥산 중 1.6M, 44.1mmol)을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 이 용액을 0°C까지 오르도록 놓아 두었고, 이어서 다시 -78°C까지 냉각시켰다. 온도를 -45°C 미만으로 유지하기 위하여, 메틸 클로로포르메이트(3.7ml, 48.1mmol)를 적가하고, 이 반응계를 30 분 동안 교반하고, 이어서 실온까지 오르도록 놓아 두었다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 유기상을 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 조생성물을 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 고체로 얻었다(9.88g, 80%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.60 (s, 6H), 1.76 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (s, 4H).

실측치 : C, 46.80; H, 6.87; N, 4.49. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ 계산치 C, 46.89; H, 6.89; N, 4.56%.

제조예 15

메틸 4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]dec-8-일술포닐)테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트



나트륨 히드라이드(880mg, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 22mmol)을 드라이 톨루엔(40ml) 중의 제조예 11의 술폰아미드(2.21g, 10mmol) 및 디메틸 카르보네이트(4.2ml, 50mmol)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 90°C에서 90 분 동안 가열하였다. Tlc 분석 결과 출발 물질이 존재하였기 때문에, 메탄올(20:1)을 가하고, 이 반응계를 90°C에서 밤새 교반하였다. 1-메틸-2-피롤리디논(10ml) 및 비스(2-브로모에틸) 에테르(1.63ml, 13mmol)을 가하고, 이 반응계를 추가로 90 °C에서 20 시간, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N 시트르산 용액 및 에테르 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 유기상을 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(1.05g, 30%).

별법

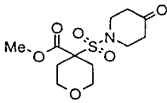
칼륨 tert-부톡시드(220ml, 테트라히드로푸란 중 1M, 220mmol)을 테트라히드로푸란(200ml) 및 1-메틸-2-피롤리디논(20ml) 중의 제조예 13의 아세테이트(27.9g, 100mmol) 및 비스(2-브로모에틸)에테르(16.3ml, 130mmol)의 용액에 적가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. Tlc 분석 결과 출발 물질이 남아 있기 때문에, 테트라부틸 암모늄 요오다이드(3.7g, 10mmol) 및 나트륨 히드라이드(2.0g, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 50mmol)을 가하고, 이 반응계를 추가로 72 시간 동안 교반하였다. 추가적인 1-메틸-2-피롤리디논(100ml), 나트륨 히드라이드(4.0g, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 100mmol) 및 비스(2-브로모에틸) 에테르(12.6ml, 100mmol)를 가하고, 이 반응이 추가 24 시간 동안 계속되었다. 이 반응계를 에테르 및 10% 시트르산 용액의 혼합물에 붓고, 층들을 분리하였다. 수성상을 에테르로 추출하고, 합쳐진 유기 용액들을 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 에테르 중에 현탁시키고, 이 혼합물을 환류하기까지 가열하고, 냉각하여 생성된 침전물을 여과하고, 에테르로 세척하고 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(7.2g, 21%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.70 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (m, 6H).

LRMS : m/z 372 ($\text{M}+23$) $^+$

제조예 16

메틸 4 - (4 - 옥소 - 피페리딘 - 1 - 일술포닐)테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



염산 (20ml, 1N)을 아세톤 (20ml) 및 1,4 - 디옥산 (20ml) 중의 제조예 15의 에틸렌 케탈 (7.1g, 20.3mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 60 °C에서 6 시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 밤새 방치하였다. 나트륨 비카르보네이트를 일부분씩 가하여 이 반응계를 중화시키고, 이 혼합물을 진공중에서 농축하였다. 이 잔류물을 물로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x). 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 조생성물을 에테르/다이소프로필 에테르로 분쇄하여 원하는 산물을 고체로 얻었다 (4.1g, 66%).

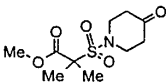
mp 158-160°C

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.18 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.60 (br, m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.98 (m, 2H).

실측치 : C, 47.14; H, 6.28; N, 4.54. C₁₂H₁₉NO₆S 계산치 C, 47.20; H, 6.27; N, 4.59%.

제조예 17

메틸 2 - 메틸 - 2 - (4 - 옥소 - 피페리딘 - 1 - 일술포닐)프로판오에이트



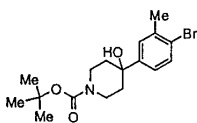
제조예 16에 기술된 방법과 유사한 방법에 따라서, 제조예 14의 에틸렌 케탈로부터, 펜탄으로 분쇄한 후 표제 화합물을 고체로 얻었다 (98%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.67 (s, 6H), 2.57 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.80 (s, 3H).

실측치 : C, 45.51; H, 6.52; N, 5.14. C₁₆H₁₇NO₆S 계산치 C, 45.61; H, 6.51; N, 5.32%.

제조예 18

tert - 부틸 4 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 4 - 히드록시피페리딘 - 1 - 카르복실레이트



질소 분위기, -75 °C에서, 헥산 (38ml, 94mmol) 중의 n - 부틸 리튬 2.5M 용액을 약 10 분에 걸쳐서 무수 에테르 (500ml) 중의 2 - 브로모 - 5 - 요오도 - 톨루엔 (28g, 94mmol)의 교반되는 혼합물에 가하였다. 추가로 15 분 후, 무수 테트라히드로푸란 (50ml) 중 t - 부틸 4 - 옥소 - 피페리딘 - 1 - 카르복실레이트 (17 g, 85 mmol)의 용액을 반응 온도가 -60 °C 미만으로 유지되는 속도로 가하였다. 이 반응 혼합물을 약 -75 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 0 °C까지 오르도록 놓아 두고, 암모늄 클로라이드 수용액으로 급냉시켰다. 유기상을 분리하고, 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 펜탄 중에 용해시키고 0 °C까지 냉각시켜서 표제 화합물을 결정화시켰고, 이것을 여과하여 무색 고체로 회수하였다 (20.1 g, 64%).

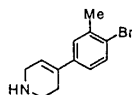
¹H nmr (CDCl₃) δ: 1.48 (s, 9H), 1.51 (s, 1H), 1.70 (d, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 4.02 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (d, 1H).

LRMS :m/z 369/371 (M+1)⁺

실측치 : C, 55.14; H, 6.58; N, 3.76. C₁₇H₂₂BrNO₃ 계산치 C, 55.14; H, 6.53; N, 3.78%.

제조예 19

4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘



트리플루오로아세트산 (100ml)을 실온에서 디클로로메탄 (100 ml) 중의 제조예 18의 브롬화물(20g, 54mmol)의 교반되는 용액에 가하였다. 추가 18 시간 후, 이 반응 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 이 잔류물을 2M 수산화나트륨 수용액으로 염기화시켜서 pH > 12 되게 하였다. 생성된 혼합물을 에테르로 추출하고, 합쳐진 합쳐진 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 저비점 고체로 얻었다(13.6 g, 100%).

¹H nmr (CDCl₃) δ: 1.60 (br, s, 1H), 2.40 (m, 5H), 3.10 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 6.10 (br, s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.46 (d, 1H).

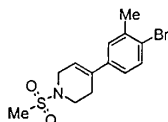
LRMS :m/z 251/253 (M+1)⁺.

별법

Para - 톨루엔술포산 (10.27g, 54mmol)을 실온에서 톨루엔 (130ml) 중의 제조예 18의 브롬화물(10g, 27mmol)의 교반되는 용액에 가하였다. 상기 젤라틴성 혼합물을 딥 - 스타크(Dean - Stark) 장치 안에서 90 분 동안 가열하여 환류시키고, 이어서 실온까지 냉각시키고, 결국 진한(thick) 백색 침전물을 얻었다. 이 혼합물을 2M 수산화나트륨 용액으로 염기화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고(3x), 이어서 합쳐진 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 감압하에 증발시켜서 표제 화합물을 저비점 고체로 얻었다 (6.8 g, 100%).

제조예 20

4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 1 - 메틸술포닐 - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘



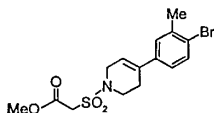
메탄술포닐 클로라이드 (17.5ml, 227mmol)을 디클로로메탄 (400ml) 중의 트리에틸아민 (34.4ml, 247mmol) 및 제조예 19의 아민 (51.8g, 206mmol)의 얼음으로 냉각된 용액에 적가하고, 이어서 이 반응계를 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 추가로 메탄술포닐 클로라이드 (1.75ml, 22.7mmol) 및 트리에틸아민 (5ml, 35.9mmol)을 가하고 추가 1 시간 동안 계속 교반하였다. 이 반응계를 염산 (200ml, 2N) 및 물 (300ml)로 희석하고, 상들을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄 (2x250ml)으로 추출하고, 이 합쳐진 유기 추출물을 간수 (200ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 잔류 고체를 이소프로필 에테르로 분쇄하고, 여과하고 건조시켜서 표제 화합물을 연노란색 고체로 얻었다 (65.1g, 96%).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 2.40 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.50 (d, 1H).

LRMS m/z 347, 349 (M+18)⁺

제조예 21

메틸 2 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐] 아세테이트



질소 분위기, 실온에서 N,O - 비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (0.9ml, 4.0mmol)를 무수 테트라히드로푸란 (40ml) 중의 제조예 19의 아민 (2.0g, 7.9mmol)의 교반되는 용액에 가하였다. 무수 테트라히드로푸란 (15ml) 중의 메틸 클로로술포닐아세테이트 (1.64g, 9.5mmol)의 용액을 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 에틸 아세테이트 및 나트륨 비카르보네이트 수용액 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물을 무색의 고체로 얻었다 (1.65 g, 55%).

m.p. 110-112°C.

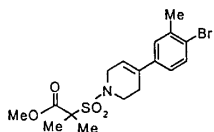
¹H nmr (CDCl₃) δ: 2.40 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 6.02 (br, s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.50 (d, 1H).

LRMS :m/z 404/406 (M+18)⁺

실측치 : C, 46.32; H, 4.62; N, 3.55. C₁₅H₁₆BrNO₃S 계산치 C, 46.40; H, 4.67; N, 3.61%.

제조예 22

메틸 2 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



질소 분위기, 실온에서 요오도메탄 (2ml, 32.1mmol)을 무수 디메틸설폭시드(50ml) 중의 제조예 21의 아세테이트 (5g, 12.9mmol) 및 칼륨 카르보네이트(5.4g, 39.1mmol)의 교반되는 용액에 가하였다. 24 시간 후, 이 반응 혼합물을 에테르 및 물 사이에 분배하고, 분리하고, 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 디에틸 에테르:펜탄 (40:60 내지 100:0)을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르로부터 결정화하여, 표제 화합물을 무색의 고체로 얻었다 (4.7 g, 87%).

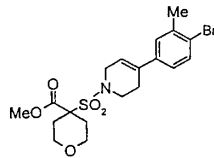
m.p. 100 - 101 °C

^1H nmr (CDCl_3) δ : 1.67 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 6.00 (br, s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).

실측치: C, 49.00; H, 5.33; N, 3.28. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4\text{S}$ 계산치 C, 49.04; H, 5.33; N, 3.36%.

제조예 23

메틸 4 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일설포닐] 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카복실레이트



질소 분위기, 실온에서 비스 - 2 - 요오도에틸 에테르 (3.9g, 12.0mmol)를 무수 디메틸설폭시드 (50ml) 중의 제조예 21의 아세테이트 (3.6 g, 9.3mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (3.8g, 27.8mmol)의 교반되는 혼합물에 가하였다. 18 시간 후, 이 반응 혼합물을 디에틸 에테르 및 물 사이에 분배하고, 분리하고 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 디클로로메탄 및 메탄올 (99:1)의 혼합물을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하고, 이어서 디이소프로필 에테르로부터 결정화하여, 표제 화합물을 무색의 고체로 얻었다 (3.43 g, 80%).

m.p. 128-130°C.

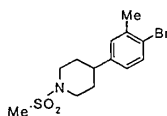
^1H nmr (CDCl_3) δ : 2.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 4H), 6.00 (br, s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).

LRMS :m/z 477 ($\text{M}+18$)⁺

실측치: C, 49.92; H, 5.40; N, 2.90. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNO}_6\text{S}$ 계산치 C, 49.78; H, 5.28; N, 3.06%.

제조예 24

4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 1 - (메틸설포닐)피페리딘



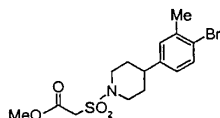
트리에틸실란(47.2ml, 296mmol), 이어서 트리플루오로메탄술포산 (1.73ml, 19.7mmol)을 디클로로메탄 (300ml) 및 트리플루오로아세트산(300ml) 중의 제조예 20의 술포아미드(65.0g, 197mmol) 용액에 가하고, 이 반응계를 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 추가적으로 트리에틸실란 (75.2ml, 471mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 (0.86ml, 9.8mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 추가 20 시간 동안 교반하였다. 이 반응계를 진공중에 농축시키고, 이 잔류물을 포화 칼륨 카르보네이트 수용액에 붓고, 이 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x650ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 간수로 세척하고(500ml), 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 조생성물을 고온의 메탄올/헥산으로 분쇄하고, 여과하고 건조시켜서 표제 화합물을 황갈색 고체로 얻었다 (52.43g, 80%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.77 (m, 5H), 3.94 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (m, 1H).

LRMS : m/z 354, 356 (M+23)⁺

제조예 25

메틸 2 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] 아세테이트



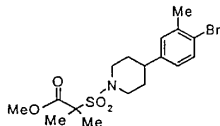
나트륨 히드라이드 (12.2g, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 305mmol)를 톨루엔 (600ml) 중의 제조예 24의 술포아미드 (50.61g, 152mmol) 및 디메틸카르보네이트 (63.8ml, 760mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 환류하에 1.5 시간 동안 가열하였다. 이 반응계를 에틸 아세테이트 (1000ml) 및 냉각된 염산 (600ml, 1N) 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고(500ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 간수로 세척하고 (3x300ml), 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 헥산으로 분쇄하고, 고체를 여과하였다. 이것을 디이소프로필 에테르로부터 재결정화하고, 진공중에 건조시켜서 표제 화합물을 황갈색 결정으로 얻었다 (40.9g, 69%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.77 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (m, 4H), 6.84 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (d, 1H).

LRMS m/z 412, 414 (M+23)⁺

제조예 26

메틸 2 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



트리에틸실란 (1.43ml, 9.0mmol), 이어서 트리플루오로메탄술포산 (0.02ml, 0.3mmol)을 디클로로메탄(15ml) 중의 제조예 22의 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 (1.25g, 3.0mmol) 및 트리플루오로아세트산(15ml)의 용액에 가하고, 이 반응계를 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중에서 농축하고, 이 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하고(25ml), 이어서 에틸 아세테이트 (150ml) 및 포화 나트륨 비카르보네이트 용액(150ml) 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x35ml), 합쳐진 유기 용액들을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 잔류 고체를 디이소프로필 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (963mg, 77%).

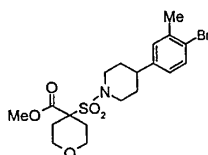
mp 103 - 106 °C

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.52 (m, 8H), 1.77 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.70 (m, 5H), 6.98 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H).

실측치 : C, 48.42; H, 5.74; N, 3.27. $C_{17}H_{24}BrNSO_4$ 계산치 C, 48.81; H, 5.78 N, 3.35%.

제조예 27

메틸 4 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐]테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



질소 분위기, 주위 온도에서 나트륨 히드라이드(미네랄 오일 중 60 % 분산, 1.16g, 29.0mmol)를 N - 메틸 피롤리디논 (60ml) 중의 제조예 25의 아세테이트(10.14g, 26.0mmol)의 교반되는 용액에 가하였다. 45 분 후, 비스 - 2 - 브로모 에틸 에테르(4.26ml, 33.8mmol)를 이 교반되는 혼합물에 가하고, 추가 150 분 후, 추가적으로 나트륨 히드라이드 (미네랄 오일 중 60 % 분산; 1.16g, 29mmol)를 가하고, 이 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 이 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 회수하고, 간수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 감압하에 증발시켰다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트 및 디이소프로필 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물을 무색의 고체로 얻었다 (7.34g, 61%). 상기 여액을 증발시키고, 디클로로메탄으로 용출시켜서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하고, 에틸 아세테이트 및 디이소프로필 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물의 추가 배치를 무색의 고체로 얻었다 (1.86g, 15%). 추가의 특성 분석을 위해서 샘플 소량을 에틸 아세테이트로부터 재결정화하였다.

m.p. 162-163°C.

^1H nmr ($CDCl_3$) δ : 1.65-1.83 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.87-4.00 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.41 (d, 1H).

LRMS :m/z 460/462 ($M+1$) $^+$.

실측치 : C, 49.49; H, 5.68; N, 2.93. $C_{19}H_{26}BrNO_5S$ 계산치 C, 49.57; H, 5.69; N, 3.04%.

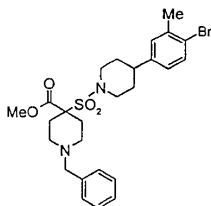
대체 반응 경로

0 °C, 질소 분위기에서, 트리에틸실란 (50ml, 0.30mol)을 2 분에 걸쳐서 디클로로메탄(150ml) 및 트리플루오로아세트산(150ml) 중의 제조예 130의 카르비놀(60g, 0.12mol)의 용액에 적가하였다.

트리플산(Triflic acid)(0.53ml, 6.0mmol)을 10 분에 걸쳐서 적가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(300ml) 및 탈염수 (300ml)를 가하고, 수성상을 분리하였다. 유기상을 물(200ml), 포화 나트륨 비카르보네이트 용액(2x200ml) 및 탈염수(200ml)로 세척하고, 이어서 진공중에 농축하여 무색의 고체를 얻었다. 이 고체를 고온의 에틸 아세테이트 (300ml) 중에 20 분 동안 슬러리화하고, 이 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 이어서 여과하였다. 이 잔류물을 진공중에 건조시켜서 표제 화합물을 무색의 고체로 얻었다 (53g, 92%).

제조예 28

메틸 1 - 벤질 - 4 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 4 - 피페리딘카르복실레이트



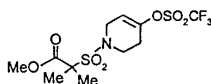
제조예 25의 아세테이트 (4.17g, 10.7mmol)를 일부분씩 1 - 메틸 - 2 - 피롤리디논(40ml) 중의 나트륨 히드라이드(994mg, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 33.1mmol)의 현탁액에 가하고, 생성된 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 테트라 - 부틸 암모늄 브롬화물 (3.44g, 10.7mmol) 및 N - 벤질비스 - (2 - 클로로에틸)아민 (2.73g, 10.1mmol)을 일부분씩 가하고, 첨가가 완료된 후, 반응계를 60 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응계를 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 층들을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 합쳐진 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂ SO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 조생성물을 디클로로메탄:에테르 (100:0 내지 90:10)의 용출 그래디언트를 이용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 2 회 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (3.04g, 52%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.63-1.81 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.82 (m, 5H), 6.83 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.40 (d, 1H).

LRMS m/z 549, 551 (M+1)⁺

제조예 29

메틸 2 - 메틸 - 2 - {4 - [트리플루오로메탄술포닐옥시] - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐} 프로판오에이트



2,6 - 디 - tert - 부틸 - 4 - 메틸피리딘(3.7g, 18mmol)을 디클로로메탄(50ml) 중의 제조예 17의 케톤(3.8g, 14.5mmol)의 용액에 가하고, 이어서 이 용액을 4 °C까지 냉각시켰다. 트리플루오로메탄 술포산 무수물 (2.95ml, 17.5mmol)을 적가하고, 이어서, 이 반응계를 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 추가적으로 2,6 - 디 - tert - 부틸 - 4 - 메틸피리딘(3.7g, 18mmol) 및 트리플루오로메탄 술포산 무수물 (2.7ml, 16mmol)을 일부분씩 상기 교반되는 반응계에 4 일에 걸쳐서 가하였다. 이어서 이 혼합물을 여과하고, 이 여액을 진공중에서 농축시키고, 이 잔류물을 에테르로 분쇄하였다. 생성된 고체를 여과하고, 이 여액을 진공중에서 증발시켰다. 이 조생성물을

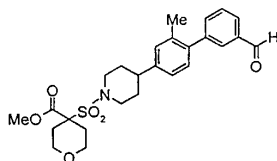
헥산:에틸 아세테이트(91:9 내지 50:50)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (4.25g, 74%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.64 (s, 6H), 2.56 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 5.80 (m, 1H).

실측치 : C, 33.62; H, 4.03; N, 3.43. C₁₁H₁₆F₃NO₂S₂ 계산치 C, 33.42; H, 4.08; N, 3.54%.

제조예 30

메틸2 - [4 - (4 - {3 - 포르밀페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



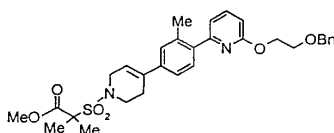
1,2 - 디메톡시에탄(70ml) 중의 제조예 27의 브롬화물(4.02g, 8.73mmol), 3 - 포르밀페닐보론산(1.83g, 11.56mmol), 세슘 플루오라이드 (3.46g, 22.8mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) (430mg, 0.47mmol) 및 트리(o-톨릴)포스핀 (284mg, 0.93mmol)의 혼합물을 환류하에 6 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응계를 물로 희석하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x). 이 합쳐진 유기 추출물을 간수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 감압하에 농축시켰다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트:헥산 (25:75 내지 40:60)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 디이소프로필 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 고체로 얻었다 (2.69g, 63%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.75-1.95 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.82-4.02 (m, 7H), 7.07 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 10.02 (s, 1H).

LRMS : m/z 508 (M+23)⁺

제조예 31

메틸2 - [4 - (4 - {6 - [2 - 벤질옥시]에톡시피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐) - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



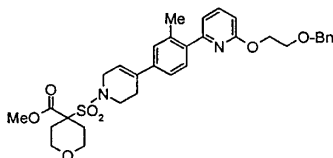
톨루엔(35ml) 중의 제조예 4의 스탄(stannane) (2.8g, 5.4mmol), 제조예 22의 브롬화물 (1.5g, 3.62mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (205mg, 0.18mmol)의 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공중에서 증발시키고 이 잔류물을 용출제로 펜탄:에틸 아세테이트 (75:25)를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로 얻었다 (1.7g, 83%).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.69 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.82 (m, 5H), 4.14 (m, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.22-7.42 (m, 8H), 7.62 (m, 1H).

LRMS : m/z 565 (M+1)⁺

제조예 32

메틸 4 - [4 - (4 - {6 - [2 - 벤질옥시]에톡시피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐) - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐]테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



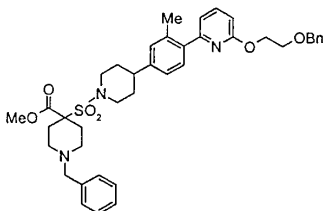
톨루엔 (16ml) 중의 제조예 4의 스타(1.74g, 3.36mmol), 제조예 23의 브롬화물 (1.1g, 2.4mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (138mg, 0.14mmol)의 혼합물을 환류하에 4 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응계를 물로 희석하고, 이 혼합물을 에테르로 추출하였다 (3x). 이 합쳐진 유기 추출물을 간수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), Arbocel (E) 을 통해 여과하고 진공중에서 증발시켰다. 잔류 황색 오일을 펜탄:에테르 (50:50 내지 25:75)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연노란색 오일로 얻었다 (1.18g, 81%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.22 (m, 2H), 2.42 (m, 5H), 2.62 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.05 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.21-7.41 (m, 78H), 7.61 (m, 1H).

LRMS : m/z 607 (M+1)⁺

제조예 33

메틸 1 - 벤질 - 4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 벤질옥시]에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 피페리딘 - 4 - 카르복실레이트



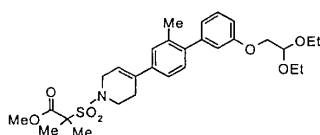
제조예 4의 스탠(4.05g, 7.8mmol), 이어서 트리스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (410mg, 0.35mmol)을 톨루엔 (50ml) 중의 제조예 28의 브롬화물(3.91g, 7.1mmol)의 용액에 가하고, 반응계를 탈기하고, 이어서 질소 분위기 환류하에서 7 시간 동안 가열하였다. 칼륨 플루오라이드 수용액 (20ml, 25%)을 냉각된 반응계에 가하고, 이 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하고, 이어서 Arbocel (F) 을 통해 여과하였다. 이 여액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 간수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트:헥산 (40:60 내지 60:40)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 2 회 정제하여 원하는 산물을 노란색 결정성 고체로 얻었다 (2.77g, 56%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.74-1.95 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.88 (m, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.18-7.37 (m, 11H), 7.58 (m, 1H).

LRMS : m/z 699 ($\text{M}+1$)⁺

제조예 34

메틸 2 - [4 - (4 - {3 - [2,2 - 디에톡시에톡시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



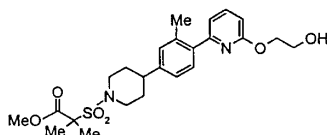
무수 1,2 - 디메톡시에탄 (60ml) 중의 세슘 플루오라이드 (1.81g, 11.92mmol), 트리 - o - 톨릴 포스핀 (180mg, 0.59mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) (280mg, 0.31mmol), 제조예 10의 보론산 (1.83g, 7.2mmol) 및 제조예 22의 브롬화물(2.5g, 6.0mmol)의 혼합물을 환류하에 5.5 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 이 혼합물을 Arbocel (F) 을 통해 여과하였다. 이 여액을 분리하고, 유기상을 물, 이어서 간수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 잔류 녹색 오일을 펜탄:에틸 아세테이트 (100:0 내지 85:15)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 중간 압력 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (3.04g, 93%).

^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.24 (t, 6H), 1.69 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.80 (m, 5H), 4.04 (d, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.84 (t, 1H), 6.06 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 7.14-7.38 (m, 4H).

LRMS : m/z 563 ($\text{M}+18$)⁺

제조예 35

메틸 2 - [(4 - {4 - [6 - (2 - 히드록시에톡시)피리딘 - 2 - 일] - 3 - 메틸페닐} - 피페리딘 - 1 - 일)술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



메탄올(30ml) 중의 제조예 31의 벤질 에테르 (1.7g, 3.0mmol), 암모늄 포르메이트 (3.0g, 50.0mmol), 탄소상의 팔라듐 히드록사이드 (500mg) 및 아세트산(10ml)의 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 추가적으로 암모늄 포르메이트 (1.5g, 25.0mmol) 및 탄소상의 팔라듐 히드록사이드(1.5g)를 가하고, 이 반응계를 환류하에 추가로 72 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 Arbocel (F) 을 통해 여과하고, 필터 패드를 에틸 아세테이트로 잘 세척하였다. 포화 나트륨 비카르보네이트 용액을 사용하여 합쳐진 여액을 중화시키고, 상들을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x100ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켜서 표제 화합물을 무색의 고체로 얻었다 (1.2g, 84%).

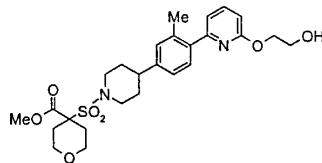
mp 108-111°C

^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.64 (s, 6H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (m, 4H), 4.50 (t, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (m, 1H).

LRMS : m/z 477 ($\text{M}+1$)⁺

제조예 36

메틸4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



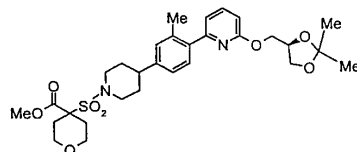
표제 화합물을, 제조예 35에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 32의 벤질 에테르로부터 93 % 수율로 제조하였다.

^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.70-1.95 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.64 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.92 (m, 7H), 4.00 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (m, 1H).

LRMS : m/z 519 ($\text{M}+1$)⁺

제조예 37

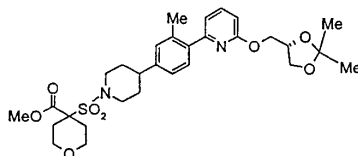
메틸4 - ({4 - [4 - (6 - ((4R) - 2,2 - 디메틸 - 1,3 - 디옥솔란 - 4 - 일)메톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



톨루엔(50ml) 중의 제조예 5의 스탠 (2.0g, 4.97mmol), 제조예 27의 브롬화물(1.76g, 3.82mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(242mg, 0.21mmol)의 혼합물을 환류하에 7 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 감압하에 농축시키고, 이 잔류물을 에테르:펜탄(66:34 내지 34:66)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 2 회 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (1.29g, 57%).

제조예 38

메틸4 - ({4 - [4 - (6 - {(4S) - 2,2 - 디메틸 - 1,3 - 디옥솔란 - 4 - 일}메톡시}피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐)테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



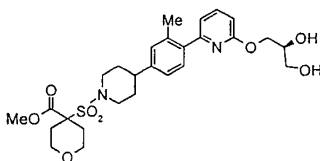
제조예 37에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 6의 스탠 및 제조예 27의 브롬화물로부터, 메탄올로부터 재결정화한 후, 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (65%).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.42 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.81-4.05 (m, 8H), 4.14 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (m, 1H).

LRMS : m/z 589 (M+1)⁺

제조예 39

메틸4 - {[4 - (4 - {6 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일}술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트

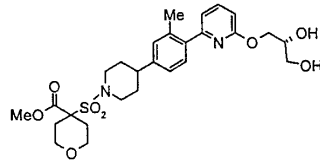


1,4 - 디옥산(10ml) 중의 제조예 37의 디옥솔란 (799mg, 1.36mmol)의 용액을 얼음으로 냉각된 염산 용액(30ml, 2 N)에 가하고, 이 반응계를 75 분 동안 교반하였다. 이 용액을 포화 나트륨 비카르보네이트 용액(200ml)에 붓고, 생성된 침전물을 여과하고 건조시켰다. 이 고체를 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 재결정화하여 원하는 산물을 백색 분말로 얻었다 (642mg, 86%).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.70-2.42 (m, 12H), 2.64 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.63 (m, 6H), 3.84-4.19 (m, 5H), 4.50 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.68 (m, 1H).

제조예 40

메틸4 - {[4 - (4 - {6 - [(2R) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술폰닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



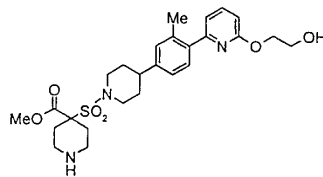
제조예 39에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 38의 디옥솔란으로부터 표제 화합물을 백색 결정성 고체로 얻었다 (86%)

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.76-1.92 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.50 (t, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.72 (m, 5H), 4.00 (m, 3H), 4.12 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.68 (m, 1H).

LRMS : m/z 571 (M+23)⁺

제조예 41

메틸4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술폰닐} - 피페리딘 - 4 - 카르복실레이트



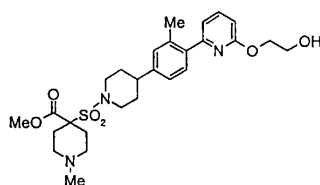
아세트산: 메탄올: 테트라히드로푸란 (2:2:1, 30ml)의 용액 중의 제조예 33의 벤질 피페리딘 (3.32g, 4.76mmol), 암모늄 포르메이트 (3.0g, 47.6mmol) 및 탄소상의 팔라듐 히드록사이드 (3.32g)의 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응계를 Arbocel (F) 를 통해 여과하고, 테트라히드로푸란을 통해 세척하고, 이 여액을 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 유기상을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 조생성물을 디클로로메탄:메탄올 (90:10 내지 85:15)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (1.28g, 52%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.73-1.88 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.42-2.64 (m, 5H), 3.02 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.85 (m, 7H), 4.46 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.60 (m, 1H).

LRMS : m/z 518 (M+1)⁺

제조예 42

메틸4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술폰닐} - 1 - 메틸피페리딘 - 4 - 카르복실레이트



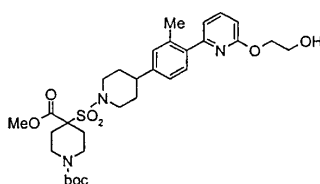
포름알데히드 (0.49ml, 물 중의 37 wt%, 4.9mmol)를 디클로로메탄 (30ml) 중의 제조예 41의 피페리딘(634mg, 1.22mmol)의 용액에 가하고, 이 용액을 실온에서 30 분 동안 격렬하게 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (519mg, 2.45mmol)를 가하고, 이 반응계를 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 이 반응계를 물로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 조생성물을 용출제로서 디클로로메탄: 메탄올 (95:5)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (559mg, 86%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.76-1.95 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.94 (m, 4H), 4.48 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.63 (m, 1H).

LRMS : m/z 554 ($\text{M}+23$)⁺

제조예 43

메틸 1 - (tert - 부톡시카르보닐) - 4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 4 - 피페리딘카르복실레이트



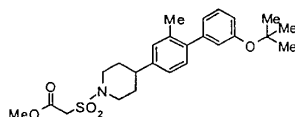
디클로로메탄(100ml) 중의 제조예 41의 아민 (594mg, 1.15mmol)의 용액에 트리에틸아민(175 μl , 1.26mmol)을 가하고, 이어서 일부분씩 디 - tert - 부틸디카르보네이트(262mg, 1.20mmol)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 부피가 20 ml 될 때까지 진공중에서 농축시켰다. 이 용액을 에테르로 희석하고(150ml), 염산 (0.5N), 간수로 세척하고, 이어서 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로 디클로로메탄: 메탄올(95:5)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체 (foam)로 얻었다 (653mg, 92%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.42 (s, 9H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.87 (m, 7H), 4.17 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.62 (m, 1H).

LRMS : m/z 640 ($\text{M}+23$)⁺

제조예 44

메틸 2 - [4 - (4 - {3 - tert - 부톡시페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐]아세테이트



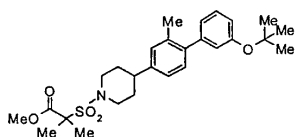
질소를 무수 1,2 - 디메톡시에탄(40ml) 중의 세슘 플루오라이드 (3.71g, 24.44mmol), 트리 - o - 톨릴 포스핀 (34mg, 0.11mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (50mg, 0.05mmol), 제조예 25의 브롬화물(4.27g, 11.0mmol) 및 제조예 8의 보론산 (3.2g, 16.5mmol)의 혼합물에 버블링시켰다. 이어서, 이 반응계를 질소 분위기, 90 °C에서 50 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 이 혼합물을 물로 세척하고(3x), 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 헥산: 에틸 아세테이트 (95:5 내지 50:50)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일로 얻었고, 이것은 방치하여 결정화하였다 (3.15g, 62%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.83 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.98 (m, 4H), 6.94 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.23 (m, 1H).

LRMS : m/z 582 (M+23)⁺

제조예 45

메틸 2 - [4 - (4 - {3 - tert - 부톡시페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



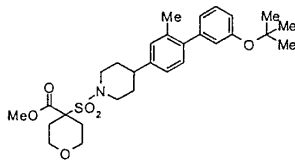
칼륨 tert - 부톡사이드(13.63ml, 테트라히드로푸란 중 1M, 13.63mmol)을 테트라히드로푸란 중의 제조예 44의 아세테이트 (2.5g, 5.45mmol) 및 메틸 요오다이드 (3.4ml, 54.5mmol)의 용액에 적가하고, 첨가가 완료된 후, 이 반응계를 실온에서 72 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켜서, 표제 화합물을 조생성물 상태로 얻었고, 이것을 추가 정제하지 않고 사용하였다(3.1g).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.63 (s, 6H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 7.24 (m, 1H).

LRMS : m/z 488 (M+1)⁺

제조예 46

메틸 4 - [4 - (4 - (3 - tert - 부톡시페닐) - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



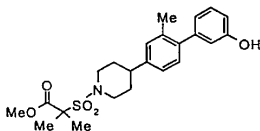
질소를 무수 1,2 - 디메톡시에탄(40ml) 중의 세슘 플루오라이드 (2.19g, 14.43mmol), 트리 - o - 톨릴 포스핀 (20mg, 0.065mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (0) (30mg, 0.032mmol), 제조예 27의 브롬화물(2.9g, 6.5mmol) 및 제조예 8의 보론산 (1.78g, 9.75mmol)의 혼합물에 버블링시켰다. 이어서 이 반응계를 질소 분위기, 환류하에 24 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응계를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 디이소프로필 에테르로 분쇄하고, 이 고체를 여과하고 진공하에 건조시켜서 원하는 산물을 크림색 고체로 얻었다 (2.0g, 58%). 이 여액을 진공중에서 농축하고, 잔류 오일을 헥산: 디클로로메탄: 메탄올 (50:50:0 내지 0:100:0 내지 0:99:1)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 추가의 표제 화합물을 제공하였다 (630mg, 18%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.37 (s, 9H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.86 (m, 5H), 3.98 (m, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.22 (m, 1H).

LRMS : m/z 552 (M+23)⁺

제조예 47

메틸 2 - [4 - (4 - {3 - 히드록시페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



트리플루오로아세트산 (25ml)을 디클로로메탄(50ml) 중의 제조예 45의 tert - 부톡시 에테르 (4.8g, 9.80mmol)의 용액에 가하고, 이 용액을 4 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄 : 메탄올 (10:0 내지 95:5)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 2 회 정제하여, 원하는 산물을 얻었다 (536mg, 13%).

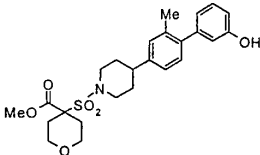
¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.62 (s, 6H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.21 (m, 1H).

LRMS : m/z 454 (M+23)⁺

실측치 : C, 63.70; H, 6.70; N, 3.20. C₂₃H₂₈NO₃S 계산치 C, 64.01; H, 6.77; N, 3.25%.

제조예 48

메틸 4 - [4 - (4 - {3 - 히드록시페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



트리에틸실란 (2ml, 13.05mmol), 이어서 트리플루오로아세트산 (5ml)을 얼음으로 냉각한, 디클로로메탄 (5ml) 중의 제조예 46의 tert - 부틸 에테르 (2.3g, 4.35mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공중에서 농축하고, 이 잔류물을 톨루엔으로 공비증류시켰다. 생성된 발포체를 디이소프로필 에테르로 분쇄하고, 여과하고 건조시켜서 표제 화합물을 고체로 얻었다 (1.94g, 94%).

별법

팔라듐 (II) 아세테이트 (300mg, 1.34mmol) 및 트리페닐포스핀 (708mg, 2.70mmol)을 아세톤 (90ml) 중에 현탁시키고, 2 분간 초음파처리하였다. 이어서 이 현탁액을 나트륨 카르보네이트 수용액 (42ml, 2N) 중 5 - 브로모 - 2 - 요오도톨루엔 (7.9g, 27mmol) 및 제조예 8의 보론산 (5.7g, 29.4mmol)의 혼합물에 가하였다. 이 반응 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열하고, 이어서 냉각시키고, 물로 희석하였다(300ml). 이 혼합물을 에테르로 추출하고 (2x250ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 헥산: 에테르 (99:1)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3 - (4 - 브로모 - 2 - 메틸페닐)페닐 tert - 부틸 에테르, 7.9g을 얻었다.

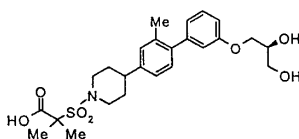
테트라히드로푸란 (2ml) 중의 상기 중간체 에테르 (480mg, 1.5mmol)의 용액, 이어서 요오드 결정을 마그네슘 (45mg, 1.8mmol)에 가하고, 이 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열하였다. 이 용액을 테트라히드로푸란으로 희석하고 (3ml), -78°C까지 냉각시키고, 테트라히드로푸란 (15ml) 중의 제조예 16의 케톤(425mg, 1.4mmol) 용액을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 -78°C에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 실온까지 오르도록 놓아두었다. 암모늄 클로라이드 수용액을 가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x50ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 펜탄: 에틸 아세테이트 (50:50)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4 - [4 - (4 - {3 - tert - 부톡시페닐} - 3 - 메틸페닐) - 4 - 히드록시피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트를 투명한 오일로 얻었다 280mg.

트리에틸실란 (0.5ml, 3.14mmol), 이어서 트리플루오로아세트산 (5ml)을 디클로로메탄 (5ml) 중의 상기 중간체 (350mg, 0.64mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중에서 농축하고, 이 잔류물을 톨루엔으로 공비증류시키고, 생성된 고체를 진공하에 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(300mg).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.74-1.90 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.87 (m, 5H), 3.98 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (m, 1H).

제조예 49

메틸 2 - [4 - (4 - {3 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



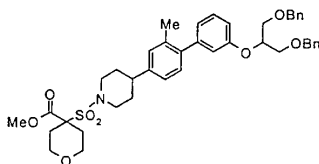
메탄올 (10ml) 중의 제조예 47의 알콜(800mg, 1.86mmol), S - 글리시돌 (0.12ml, 1.86mmol) 및 트리에틸아민 (10 μ l, 0.09mmol)의 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 이 혼합물을 저부피까지 농축시키고, 추가 4 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각된 반응계를 진공중에서 증발시키고, 이 잔류물을 헥산: 에틸 아세테이트 (91:9 내지 50:50)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 산물을 오일로 얻었고, 이것을 진공하에 건조시키자 백색 발포체가 되었다 (391mg, 42%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.50 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.83 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.26 (m, 1H).

LRMS: m/z 528 (M+23)⁺

제조예 50

메틸4 - [4 - (4 - {3 - [1,3 - 디벤질옥시 - 2 - 프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트

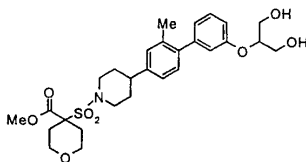


테트라히드로푸란 (6ml) 중의 제조예 48의 알콜 (300mg, 0.63mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트 (150μl, 0.95 mmol), 트리페닐포스핀 (250mg, 0.95mmol) 및 1,3 - 디벤질옥시 - 2 - 프로판올 (260mg, 0.95mmol)의 혼합물을 실 온에서 3 시간 동안 교반하였다. Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 추가적으로 1,3 - 디벤질옥시 - 2 - 프로판올 (80mg, 0.3mmol), 트리페닐 포스핀 (80mg, 0.3mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (50μl, 0.32mmol)을 가하 고, 1 시간 동안 계속 교반하였다. 이 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 이 잔류물을 용출제로서 펜탄: 에틸 아세테이트 (66:34)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로 얻었다 (400mg, 87%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.75-1.94 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.89 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.57 (m, 5H), 6.89 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.24 (m, 1H).

제조예 51

메틸4 - [4 - (4 - {3 - [1,3 - 디히드록시 - 2 - 프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트

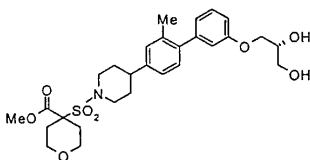


메탄올 (40ml) 중의 제조예 50의 디벤질 에테르 (770mg, 1.06mmol), 암모늄 포르메이트 (1.4g, 11.0mmol) 및 탄소상의 팔라듐 히드록사이드 (400mg)의 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열하였다. Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 추가적으로 팔라듐 히드록사이드 (300mg)를 가하고, 이 반응계를 환류하에 밤새 가열하였다. 냉각된 혼합물을 Arbocel F를 통해 여과하고, 이 여액을 진공중에서 증발시켰다. 이 조생성물을 용출제로서 에틸 아세테이트: 펜탄 (84:16)을 사용하여 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 발포체로 얻었다 (375mg, 65%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.76-1.94 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.90 (m, 10H), 3.99 (m, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.30 (m, 1H).

제조예 52

메틸 4 - [4 - (4 - {3 - [(2R) - 2,3 - 디히드록시프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



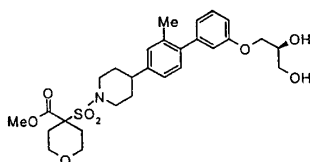
제조예 49에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 48의 화합물 및 R - 글리시돌로부터 표제 화합물을 얻었다(17%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.75-1.97 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.58-4.14 (m, 12H), 6.84 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.26 (m, 1H).

LRMS: m/z 570 (M+23)⁺

제조예 53

메틸 4 - [4 - (4 - {3 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



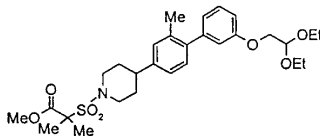
제조예 49에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 48의 화합물 및 R - 글리시돌로부터, 디이소프로필에테르로부터 재결정화한 후 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (52%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 1.50-1.66 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.19-2.34 (m, 5H), 2.70 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.70-3.98 (m, 9H), 4.00 (dd, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.90 (d, 1H), 6.80-6.95 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.31 (m, 1H).

LRMS: m/z 570 (M+23)⁺

제조예 54

메틸 2 - [4 - (4 - {3 - (2,2 - 디에톡시에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸프로판오에이트



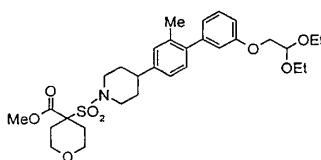
20% 탄소상의 팔라듐 히드록사이드 (250mg)를 메탄올 (70ml) 및 1,4 - 디옥산 (28ml) 중의 제조예 34의 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 (3.0g, 5.5mmol) 및 암모늄 포르메이트 (1.04g, 16.5mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 60 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 추가로 암모늄 포르메이트 (1.0g, 15.8mmol) 및 탄소상의 팔라듐 히드록사이드 (250mg)을 가하고, 추가 2 시간 동안 계속 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, Arbocel을 통해 여과하고, 필터 패드를 메탄올로 잘 세척하였다. 합쳐진 여액을 진공중에서 증발시키고 이 잔류물을 물 및 에테르 사이에 분배하였다. 층들을 분리하고, 유기상을 물, 간수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에서 증발시켜서 표제 화합물을 무색의 오일로 얻었다 (2.8g, 93%).

^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.22 (t, 6H), 1.68 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.60-3.82 (m, 7H), 3.94-4.05 (m, 4H), 4.84 (t, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.29 (d, 1H).

실측치: C, 63.43; H, 7.75; N, 2.46. $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ 계산치 C, 63.60; H, 7.55; N, 2.56%.

제조예 55

메틸 4 - [4 - (4 - {3 - (2,2 - 디에톡시에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카복실레이트



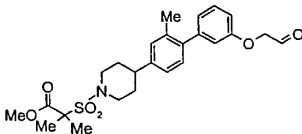
무수 1,2 - 디메톡시에탄 (70ml) 중의 세슘 플루오라이드 (4.3g, 28.3mmol), 트리 - o - 톨릴 포스핀 (352mg, 1.15mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (535mg, 0.59mmol), 제조예 10의 보론산 (3.89g, 14.95mmol) 및 제조예 27의 브롬화물 (5.0g, 10.86mmol)의 혼합물을 환류하에 4.5 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 진공중에서 부피가 반이 되도록 농축하고, 이어서 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고(3x), 합쳐진 유기 용액들을 Arbocel을 통해 여과하였다. 이 여액을 간수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 증발시켰다. 잔류 녹색 오일을 디클로로메탄: 메탄올 (100: 0 내지 97: 3)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 2 회 정제하고, 이어서 디이소프로필 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (2.38g, 37%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (t, 6H), 1.76-1.94 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.00 (m, 3H), 4.80 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (m, 2H).

LRMS: m/z 612 ($\text{M}+23$) $^+$

제조예 56

메틸 2 - 메틸 - 2 - [4 - (4 - {3 - (2 - 옥소에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] 프로판오에이트



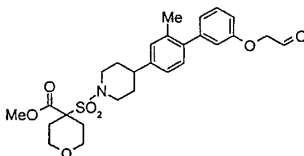
염산 (19ml, 1N, 19mmol)을 아세톤 (19ml) 및 1,4 - 디옥산 (22ml) 중의 제조예 54의 디에틸 케탈 (4.43g, 8.1mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 70°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 나트륨 비카르보네이트를 사용하여 중화시키고, 진공중에서 농축시키고, 이 잔류물을 에테르 및 물 사이에 분배하였다. 층들을 분리하고, 유기상을 물, 간수로 세척하고, 이어서 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트로 공비증류시켜서 표제 화합물을 얻었다 (정량적).

^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.67 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 9.90 (s, 1H).

LRMS : m/z 491 ($\text{M}+18$)⁺

제조예 57

메틸 4 - [4 - (4 - {3 - (2 - 옥소에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



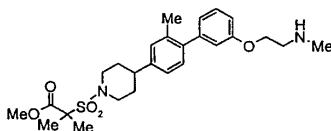
제조예 56에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 55의 디에틸 케탈로부터 표제 화합물을 백색 발포체로 얻었다 (정량적).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.77-1.93 (m, 4H), 2.21 (m, 5H), 2.40 (d, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 9.83 (s, 1H).

실측치 : C, 61.79; H, 6.66; N, 2.46. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_7 \cdot 0.25\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ 계산치 C, 61.72; H, 6.62; N, 2.57%.

제조예 58

메틸 2 - 메틸 - 2 - [4 - (4 - {3 - (2 - 메틸아미노에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] 프로판오에이트



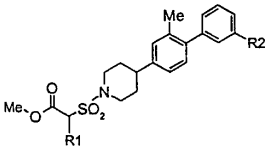
나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.5g, 7.08mmol)를 일부분씩 1 시간에 걸쳐서 디클로로메탄 (50ml) 중의 제조예 56의 알데히드 (1.0g, 2.1mmol) 및 메틸아민 (5.8ml, 테트라히드로푸란 중의 2N, 11.6mmol)의 용액에 가하고, 첨가가 완료된 후, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응계를 에틸 아세테이트 및 포화 나트륨 비카르보네이트 용액 사이에 분배하고, 층들을 분리하고, 유기상을 물, 간수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켜서 무색의 오일을 얻었다. 이것을 디클로로메탄: 메탄올 (100:0 내지 90:10)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 중간 압력 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 발포체로 얻었다 (650mg, 63%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.62 (s, 6H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.24 (m, 1H).

실측치 : C, 58.39; H, 6.90; N, 4.97. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.75\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 계산치 C, 58.17; H, 6.84; N, 5.07%.

제조예 59 내지 63

일반식의 화합물:



을 제조예 58에 기술된 것과 유사한 방법으로, 상응하는 알데히드 및 아민으로부터 제조하였다.

제조예 No.	알데히드	R1	R2	데이터
59	56	(Me) ₂		mp 83-85°C ^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.62 (s, 6H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (m, 1H). LRMS : m/z 503 (M+1) ⁺ 실측치 : C, 63.82; H, 7.52; N, 5.45. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 계산치 C, 63.68; H, 7.53; N, 5.48%.
60	56	(Me) ₂		^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.66 (s, 6H), 1.59-1.95 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.42 (d, 2H), 5.70 (br, s,

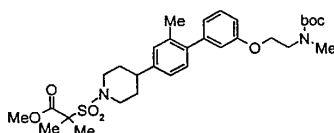
				1H), 6.85 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H). LRMS : m/z 565 (M+1) ⁺
61	57			^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (d, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.60 (br s, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.19-7.35 (m, 6H). LRMS : m/z 607 (M+1) ⁺
62 ¹	30			mp 119-120°C ^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.50 (s, br, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 5H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.75-4.01 (m, 9H), 7.01 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.24 (m, 3H). LRMS : m/z 501 (M+1) ⁺
63 ²	30			^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.75-1.94 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.87 (m, 7H), 7.02 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 3H). LRMS : m/z 557 (M+1) ⁺

1 = 에틸 아세테이트/디클로로메탄/다이소프로필 에테르로부터 결정화하여 정제함.

2 = 용출제로서 에틸 아세테이트: 펜탄 (75:25)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 에틸 아세테이트로부터 재결정화함.

제조예 64

메틸 2 - [4 - (4 - {3 - (2 - [(N - tert - 부톡시카르보닐)(N - 메틸)아미노]에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



디클로로메탄 (10ml) 중의 제조예 58의 화합물 (640mg, 1.31mmol), 트리에틸아민 (180μl, 1.30mol), 디tert - 부틸 디카르보네이트 (290mg, 1.33mmol) 및 4 - 디메틸아미노피리딘 (촉매적)의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 (50ml), 물, 간수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 잔류 오일을 펜탄: 디클로로메탄: 메탄올 (100:0:0 내지 0:99.5:0.5)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 중간 압력 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 검으로서 얻었다 (590mg, 77%).

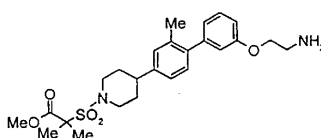
¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.62 (s, 6H), 1.77-1.90 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (m, 1H).

LRMS : m/z 611 (M+23)⁺

실측치 : C, 60.51; H, 7.19; N, 4.47. C₃₁H₄₄N₂O₇S;0.4CH₂Cl₂ 계산치 C, 60.56; H, 7.25; N, 4.50%.

제조예 65

메틸 2 - [4 - (4 - {3 - (2 - 아미노에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸프로판오에이트



메탄올 (75ml) 중의 제조예 60의 아민 (1.2g, 2.12mmol) 및 탄소상의 팔라듐 히드록사이드 20% (250mg)의 혼합물을 50psi, 실온에서 18 시간 동안 수소화반응시켰다. 이 반응 혼합물을 Arbocel ⑤ 을 통해 여과하고 필터 패드를 메탄올로 잘 세척하였다. 합쳐진 여액을 진공중에서 증발시켜서 오일을 얻었다. 이것을 디클로로메탄: 메탄올 (100:0 내지 90:10)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 중간 압력 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (610mg, 60%).

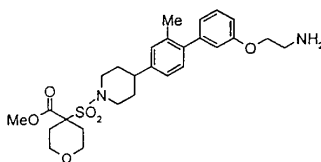
¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.66 (s, 6H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.99 (m, 4H), 6.88 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.30 (m, 1H).

LRMS : m/z 475 (M+1)⁺

실측치 : C, 61.26; H, 7.09; N, 5.63. C₂₇H₃₄N₂O₅S;0.25dichloromethane 계산치 C, 61.16; H, 7.01; N, 5.65%.

제조예 66

메틸 4 - [4 - (4 - { 3 - (2 - 아미노에톡시)페닐 } - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



제조예 65에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 61의 화합물로부터 표제 화합물을 고체로 얻었다 (65%).

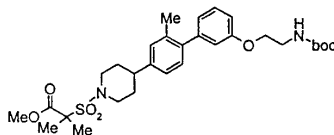
¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.76-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.98 (m, 4H), 6.82 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22 (m, 1H).

LRMS: m/z 517 (M+1)⁺

실측치 : C, 62.30; H, 6.98; N, 5.40. C₂₇H₃₆N₂O₆S; 0.05CH₂Cl₂ 계산치 C, 62.37; H, 6.99; N, 5.38%.

제조예 67

메틸 2 - [4 - (4 - { 3 - (2 - [(tert - 부톡시카르보닐)아미노]에톡시)페닐 } - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



제조예 64에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 65의 아민으로부터 표제 화합물을 백색 발포체로 얻었다 (69%).

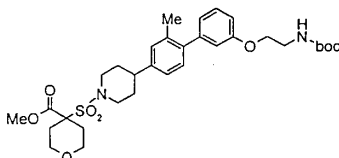
¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.44 (s, 9H), 1.65 (s, 6H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.99 (br, s, 1H), 6.80-6.94 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.32 (m, 1H).

LRMS : m/z 597 (M+23)⁺

실측치 : C, 62.49; H, 7.46; N, 4.78. C₃₉H₄₂N₂O₇S 계산치 C, 62.69; H, 7.37; N, 4.87%.

제조예 68

메틸 4 - [4 - (4 - { 3 - (2 - [(tert - 부톡시카르보닐)아미노]에톡시)페닐 } - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



디 - tert - 부틸 디카르보네이트 (300mg, 1.37mmol)를 디클로로메탄 (10ml) 중의 제조예 66의 아민 (650mg, 1.26 mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 반응계를 디클로로메탄으로 희석하고 (50ml), 이어서, 물 (2x), 간수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 디클로로메탄: 메탄올 (99.5:0.5 내지 99:1)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 중간 압력 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로 얻었다 (710mg, 91%).

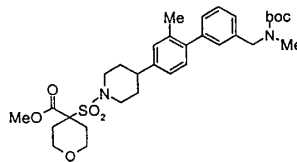
^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.40 (s, 9H), 1.78-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (d, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 4.00 (m, 4H), 4.86 (br s, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 1H).

LRMS: m/z 639 (M+23)⁺

실측치 : C, 62.15; H, 7.20; N, 4.47. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 계산치 C, 62.32; H, 7.19; N, 4.54%.

제조예 69

메틸4 - [4 - (4 - {3 - ([N - tert - 부톡시카르보닐 - N - 메틸아미노]메틸)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



제조예 64에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 62의 아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 이 조생성물을 에틸 아세테이트: 펜탄 (25:75 내지 50:50)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 디이소프로필 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (714mg, 65%).

mp 122-123°C.

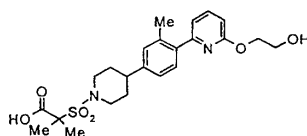
^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.42 (s, 9H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.85 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.35 (m, 1H).

LRMS : m/z 623 (M+23)⁺

실측치 : C, 63.92; H, 7.36; N, 4.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ 계산치 C, 63.98; H, 7.38; N, 4.66%.

제조예 70

2 - [4 - {4 - [6 - (2 - 히드록시에톡시)피리딘 - 2 - 일] - 3 - 메틸페닐} - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸프로판산



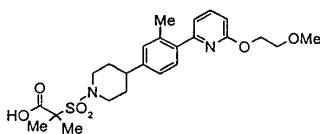
메탄올 (50ml) 중의 제조예 35의 메틸 에스테르 (4.1g, 8.6mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (17ml, 1N, 17.0 mmol)의 혼합물을 환류하에 30 분 동안 가열하고, 이어서 냉각하였다. 이 반응계를 진공중에서 농축하고, 잔류물을 물에 용해시키고(200ml), 이 용액을 pH 4가 되도록 산성화하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에서 건조시키고, 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (3.15g, 79%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 1.42-1.70 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.80 (br, s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 13.38 (br, s, 1H).

실측치 : C, 58.35; H, 6.38; N, 5.83. C₂₃H₃₀N₂O₆S;0.5H₂O 계산치 C, 58.85; H, 6.62; N, 5.94%.

제조예 71

2 - (4 - {4 - [6 - (2 - 메톡시에톡시)피리딘 - 2 - 일] - 3 - 메틸페닐} - 피페리딘 - 1 - 일술포닐) - 2 - 메틸프로판산



나트륨 히드라이드 (60mg, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 1.5mmol)을 테트라히드로푸란 (10ml) 중의 제조예 35의 메틸 에스테르 (300mg, 0.63mmol)의 용액에 가하고, 이 용액을 15 분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (2001,3.3mmol)를 가하고, 이 반응계를 환류하에 45 분 동안 가열하였다. 이어서 수산화나트륨 수용액 (2ml, 1N, 2.0mmol) 및 메탄올 (5ml)을 가하고, 이 혼합물을 추가 30 분 동안 환류하에 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 희석하고 (20ml), pH 4가 되도록 산성화하였다. 이 용액을 디클로로메탄으로 추출하고 (3x30ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 진공중에서 증발시켜서 표제 화합물을 연노란색 발포체로 얻었다 (정량적).

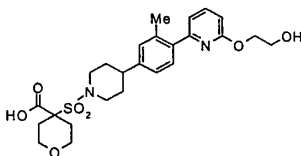
mp 142-146°C

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.68 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.52 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (d, 1H).

LRMS : m/z 433 (M-CO₂)⁺

제조예 72

4 - [4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐]테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실산



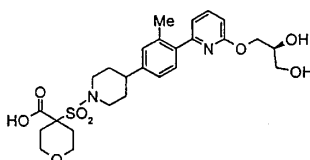
나트륨 히드록사이드 수용액(5.56ml, 1N, 5.56mmol)을 메탄올 (20ml) 중의 제조예 36의 메틸 에스테르 (720mg, 1.39mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 3 시간 동안 환류하에 가열하고, 추가 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 진공중에서 농축하여 메탄올을 제거하고, 아세트산 용액을 사용하여 이 용액을 pH 4가 되도록 산성화하였다. 이것을 에틸 아세테이트로 추출하고(3x), 이 합쳐진 유기 추출물을 간수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 잔류 고체를 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물을 고체로 얻었다 (517mg, 74%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 1.62 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.94 (dd, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.80 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 13.82 (br s, 1H).

LRMS : m/z 527 (M+18)⁺

제조예 73

4 - [4 - (4 - (6 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실산



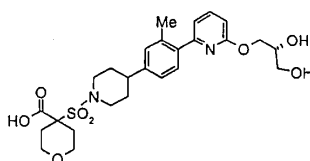
나트륨 히드록사이드 수용액(3.5ml, 1M, 3.5mmol)을 메탄올 (15ml) 및 1,4 - 디옥산 (15ml) 중의 제조예 39의 메틸 에스테르 (640mg, 1.17mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. Tic 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 추가로 나트륨 히드록사이드 (2ml, 1M, 2mmol)를 가하고, 이 반응계를 추가 3 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 이 잔류물을 물 속에 용해시키고, 염산 (2N)을 사용하여 pH를 4로 조절하였다. 생성된 침전물을 여과하고 건조시키고, 이 여액을 디클로로메탄으로 추출하였다 (2x). 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시키고, 산물을 여과된 고체와 합쳤다. 이것을 디클로로메탄/에틸 아세테이트로부터 2 회 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (579mg, 92%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.17-3.42 (m, 3H), 3.78 (m, 3H), 3.88 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H).

LRMS : m/z 557 (M+23)⁺

제조예 74

4 - [4 - (4 - {6 - [(2R) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실산



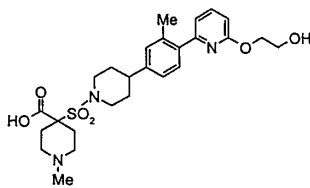
제조예 73에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 40의 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (87 %).

¹H nmr (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 1.61 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.14-3.44 (m, 4H), 3.78 (m, 3H), 3.93 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 13.80 (br, s, 1H).

LRMS : m/z 557 (M+23)⁺

제조예 75

4 - [4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 1 - 메틸피페리딘 - 4 - 카르복실산

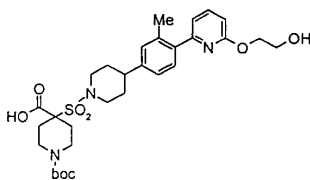


메탄올 (8ml) 및 1,4 - 디옥산 (8ml) 중의 제조예 42의 메틸 에스테르 (200mg, 0.38mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (1.5ml, 1N, 1.5mmol)의 혼합물을 밤새 환류하에 가열하였다. 이 냉각된 반응계를 진공중에서 농축하고, 잔류 물을 아세트산을 이용하여 pH 4 되도록 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출을 시도하였다. 침전물이 유기층에 형성되고, 이것을 여과하고, 분리 깔때기 (funnel)의 잔류 고체와 합쳐서 원하는 화합물을 백색 분말로 얻었다 (정량적).

LRMS : m/z 518 (M+1)⁺

제조예 76

1 - (tert - 부톡시카르보닐) - 4 - [4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 피페리딘 - 4 - 카르복실산



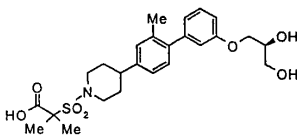
제조예 75에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 43의 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (87 %).

mp 148-149°C

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.80 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.58-2.79 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 3.92 (m, 5H), 4.44 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.65 (m, 1H).

제조예 77

2 - [4 - (4 - {3 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸 - 프로판산



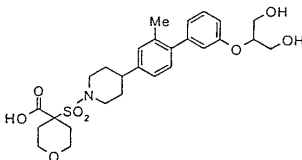
나트륨 히드록사이드 수용액 (1.55ml, 1M, 1.55mmol)을 메탄올 (5ml) 중의 제조예 49의 메틸 에스테르(391mg, 0.77mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염산 (2N) 사이에 분배하고, 상들을 분리하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 잔류 고체를 디이소프로필 에테르로 분쇄하고, 여과하고 진공하에 건조시켜서 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (320mg, 85%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.48 (s, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.57 (br, s, 1H), 4.82 (br, s, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 13.25 (br, s, 1H).

실측치 : C, 60.77; H, 6.89; N, 2.78. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$ 계산치 C, 61.08; H, 6.77; N, 2.85%.

제조예 78

4 - [4 - (4 - {3 - [2,3 - 디히드록시 - 2 - 프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실산

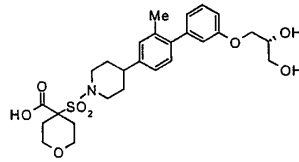


메탄올 (5ml) 및 1,4 - 디옥산 (5ml) 중의 제조예 51의 메틸 에스테르 (370mg, 0.68mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (3ml, 1M, 3mmol)의 혼합물을 6 시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 냉각된 반응계를 진공중에서 농축하고, 이어서 물로 희석하였다. 이 수용액을 염산 (2N)을 사용하여 pH 2까지 산성화하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공하에서 건조시켜서 원하는 산물을 얻었다(270mg, 74%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.60 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.19 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 3.02 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 6.78-6.95 (m, 3H), 7.08 (m, 3H), 7.25 (m, 1H).

제조예 79

4 - [4 - (4 - {3 - [(2R) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - (2H) - 피란 - 4 - 카르복실산



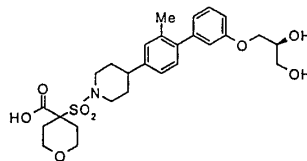
메탄올 (5ml) 및 1,4 - 디옥산 (5ml) 중의 제조예 52의 메틸 에스테르 (110mg, 0.20mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (1ml, 1M, 1mmol)을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 냉각된 반응계를 진공중에서 증발시키고, 이 잔류 물을 물에 용해시키고, 염산 (1N)을 이용하여 pH 1까지 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 이 고체를 물로 세척하고, 진공하여 건조시켜서 표제 화합물 (91mg, 85%)을 백색 고체로 얻었다.

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.20 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.18-3.48 (m, 4H), 3.77 (m, 3H), 3.88 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 1H).

LRMS : m/z 556 (M+23)⁺

제조예 80

4 - [4 - (4 - {3 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐]테트라히드로 - (2H) - 피란 - 4 - 카르복실산

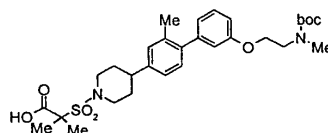


제조예 79에 기술된 방법에 따라서, 제조예 53의 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 고체로 얻었다 (66%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.22 (m, 5H), 2.68 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.42 (d, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.90 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H).

제조예 81

2 - [4 - (4 - {3 - (2 - [N - tert - 부톡시카르보닐 - N - 메틸아미노]에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸프로판산



1,4 - 디옥산 (2.3ml) 및 메탄올 (6ml) 중의 제조예 64의 메틸 에스테르 (540mg, 0.92mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (6ml, 1N, 6.0mmol)을 3.5 시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 냉각된 혼합물을 진공중에서 농축하여 유기 용매들을 제거하고, 잔류 수용액을 아세트산을 이용하여 pH 4까지 산성화하였다. 이것을 에틸 아세테이트로 추출하고 (2x), 이 합쳐진 유기 추출물을 물, 간수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류 물을 톨루엔, 이어서 에틸 아세테이트, 그리고 마지막으로 디클로로메탄으로 공비증류시켜서 표제 화합물을 백색 발포 체로 얻었다 (520mg, 98%).

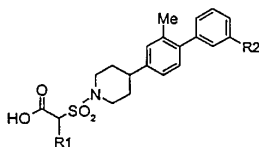
^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 9H), 1.64 (s, 6H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.26 (m, 1H).

LRMS : m/z 597 ($\text{M}+23$)⁺

실측치 : C, 61.17; H, 7.27; N, 4.65. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}; 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 계산치 C, 61.30; H, 7.22; N, 4.73%.

제조예 82 내지 86

일반식의 화합물:



을 제조예 81에 기술된 것과 유사한 방법으로, 상응하는 메틸 에스테르로부터 제조하였다.

제조예 No.	출발 에스테르	R1	R2	데이터
82	67	(Me) ₂		^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ : 1.36 (s, 9H), 1.50 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.80-6.99 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (m, 1H). LRMS : m/z 583 ($\text{M}+23$) ⁺ 실측치 : C 58.94; H, 7.02; N, 4.64. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}; 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 계산치 C, 59.02; H, 6.94; N, 4.68%.
83 ¹	59	(Me) ₂		mp 230-232°C ^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 1.46 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.64 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H). 실측치 : C, 62.70; H, 7.37; N, 5.53. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}; 0.5\text{H}_2\text{O}$ 계산치 C, 62.75; H, 7.49; N, 5.63%.

84	68			mp 194-196°C ¹ H nmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.22 (m, 5H), 2.38 (d, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.98 (m, 6H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.23 (m, 1H). 실측치 : C, 61.20; H, 7.05; N, 4.60. C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₅ S;0.25H ₂ O 계산치 C, 61.32; H, 7.05; N, 4.61%.
85 ²	69			mp 196-197°C ¹ H nmr (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ: 1.38 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.18 (m/t, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.12 (m, 6H), 7.37 (m, 1H). LRMS : m/z 609 (M+23) ⁺
86 ³	63			¹ H nmr (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ: 1.59 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 6H), 2.62-2.79 (m, 4H), 3.00-3.22 (m, 6H), 3.65 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.39 (m, 2H). LRMS : m/z 543 (M+1) ⁺

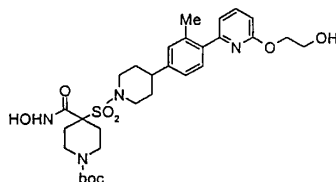
1 = 아세트산 수용액으로부터 여과하여 단리함.

2 = 에틸 아세테이트/메탄올로부터 재결정화함

3 = 디이소프로필 에테르로 분쇄함.

제조예 87

N - 히드록시1 - (tert - 부톡시카르보닐) - 4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 피페리딘 - 4 - 카르복사미드



클로로트리메틸실란 (70μl, 0.55mmol)을 디클로로메탄 (4ml) 및 피리딘 (2ml) 중의 제조예 76의 산 (300mg, 0.50 mmol)의 용액에 가하고, 이 용액을 질소 분위기에서 1 시간 동안 교반하였다. 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸 카르보디이미드 염산염 (115mg, 0.60mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (75mg, 0.55mmol)을 가하고, 추가 1 시간 동안 계속 교반하였다. 히드록실아민 염산염 (104mg, 1.50mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고, 이 용액을 염산 (2M)으로 pH 1까지 산성화시키고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 용액들을 간수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 증발시켰다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄하고, 생성된 침전물을 여과하고 이 여액을 진공중에서 증발시켰다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물을 (148mg, 48%) 백색 고체로 얻었다.

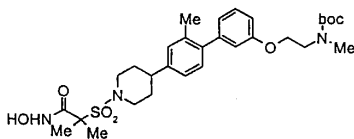
mp 180-181°C

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.39 (s, 9H), 1.55-1.81 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.62 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.78 (br, t, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

LRMS : m/z 617 (M-1)⁺

제조예 88

N - 히드록시2 - [4 - (4 - {3 - (2 - [(N - tert - 부톡시카르보닐 - N - 메틸)아미노]에톡시) 페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드



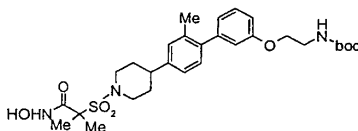
0 - (7 - 아자벤조트리아졸 - 1 - 일) - N,N,N',N' - 테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (540mg, 1.42mmol)을 N - 메틸피롤리디논 (10ml) 중의 제조예 81의 산 (520mg, 0.90mmol) 및 N - 에틸디소프로필아민 (193 μ l, 1.12mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 질소 분위기, 실온에서 40 분 동안 교반하였다. 히드록실아민 염산염 (210mg, 3.02 mmol) 및 추가의 N - 에틸디소프로필아민 (730 μ l, 4.23mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 및 pH 7 완충 용액 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 유기상을 연속적으로 물, 간수로 세척하고, 이어서 건조시키고(NaSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 조생성물을 디클로로메탄 : 메탄올 (99.5:0.5 내지 98:2 내지 80:20)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 중간 압력 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (180mg, 34%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.40 (s, 9H), 1.63 (s, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.64 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

실측치 : C, 60.96; H, 7.33; N, 7.11. $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ 계산치 C, 61.10; H, 7.35; N, 7.12%.

제조예 89

N - 히드록시2 - [4 - (4 - {3 - (2 - [(tert - 부톡시카르보닐)아미노]에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드



제조예 88에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 82의 산으로부터 표제 화합물을 얻었다 (49%).

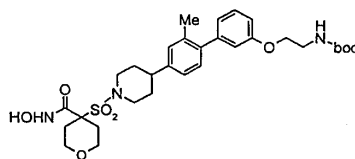
^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 1.37 (s, 9H), 1.48 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.80-6.98 (m, 4H), 7.10 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

LRMS : m/z 598 ($\text{M}+23$) $^+$

실측치 : C, 59.25; H, 7.09; N, 7.38. $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}\cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 계산치 C, 59.83; H, 7.11; N, 7.19%.

제조예 90

N - 히드록시4 - [4 - (4 - {3 - (2 - [(N - tert - 부톡시카르보닐)아미노]에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드



1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 염산염 (260mg, 1.36mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (150mg, 1.1mmol)을 피리딘 (2ml) 및 디클로로메탄 (6ml) 중의 제조예 84의 산 (620mg, 1.03mmol)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 히드록실아민 염산염 (155mg, 2.25mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 pH 7 완충 용액 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합쳐진 유기 용액들을 다시 pH 7 완충 용액으로 세척하고, 이어서 간수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 톨루엔으로 공비증류시키고, 이어서 디클로로메탄: 메탄올 (100:0 내지 90:10)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 중간 압력 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이 산물을 에틸 아세테이트/펜탄으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 고체로 얻었다 (340 mg, 53%).

mp 181-182°C

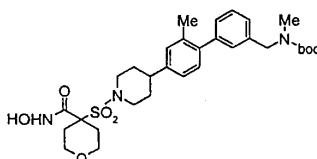
^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.35 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.79-6.95 (m, 4H), 7.08 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).

LRMS : m/z 640 (M+23)⁺

실측치 : C, 60.27; H, 7.04; N, 6.63. $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 계산치 C, 60.27; H, 7.02; N, 6.88%.

제조예 91

N - 히드록시4 - [4 - (4 - {3 - (N - tert - 부톡시카르보닐 - N - 메틸)아미노메틸)페닐} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드



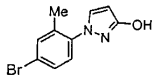
1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 염산염 (216mg, 1.12mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (128mg, 0.94mmol)을 피리딘 (2ml) 및 N,N - 디메틸포름아미드 (6ml) 중의 제조예 85의 산(550mg, 0.94mmol)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 히드록실아민 염산염 (195mg, 2.82mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 pH 7 완충 용액 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고(x2), 합쳐진 유기 용액들을 2N 염산으로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 메탄올/에틸 아세테이트로부터 결정화하여 표제 화합물을 고체로 얻었다 (393mg, 70%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.36 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.09 (m, 3H), 7.18 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

LRMS : m/z 624 (M+1)⁺

제조예 92

1 - (4 - 브로모 - 2 - 메틸페닐) - 1H - 피라졸 - 3 - 올



칼륨 tert - 부톡시드 (20ml, tert - 부탄올 중 1M, 20.0mmol)을 1 - (4 - 브로모 - 2 - 메틸페닐)히드라진(J. Chem. Soc. 109; 1916; 582)(2.01g, 10.0mmol)에 가하여 암갈색 현탁액을 만들었다. 이어서 에틸 프로피올레이트 (1.02ml, 10mmol)를, 냉각하면서, 10 분에 걸쳐서 적가하고, 첨가가 완료된 후, 이 반응계를 4 시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 반응계를 물로 희석하고 (200ml), 이 혼합물을 디클로로메탄으로 세척하였다 (2x50ml). 수성상을 염산 (2N)을 사용하여 산성화하고, 디클로로메탄으로 추출하고 (5x100ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 조생성물을 용출제로서 디클로로메탄:메탄올 (98:2)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 에테르/다이소프로필 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 (615mg, 24%)을 고체로 얻었다.

mp 208-210°C

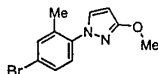
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 2.26 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

LRMS : m/z 253, 255 (M+1)⁺

실측치 : C, 47.31; H, 3.52; N, 10.99. C₁₀H₈BrN₂O 계산치 C, 47.46; H, 3.58; N, 11.07%.

제조예 93

1 - (4 - 브로모 - 2 - 메틸페닐) - 3 - 메톡시 - 1H - 피라졸



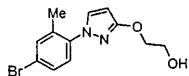
1 - 메틸 - 2 - 피롤리디논 (15ml) 중의 제조예 92의 피라졸 (1.52g, 6.0mmol), 칼륨 카르보네이트(828mg, 6.0mmol) 및 디메틸설파이트 (624ml, 6.6mmol)의 혼합물을 90 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 추가적으로 칼륨 카르보네이트 (828mg, 6.0mmol) 및 디메틸설파이드 (624 ml, 6.6mmol)를 가하고, 90 °C에서 추가 18 시간 동안 계속 교반하였다. 냉각된 반응계를 물 (200ml) 속에 붓고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x100ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 간수로 세척하고 (3x100ml), 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 산물을 연노란색 오일로 얻었다 (970mg, 61%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.30 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.43 (s, 1H).

LRMS : m/z 267, 269 (M+1)⁺

제조예 94

1 - (4 - 브로모 - 2 - 메틸페닐) - 3 - (2 - 히드록시에톡시) - 1H - 피라졸



2 - 브로모에탄올 (1.55ml, 21.8mmol)을 N,N - 디메틸포름아미드 (50ml) 중의 제조예 92의 알콜 (2.76g, 10.9mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (3.01g, 21.8mmol)의 혼합물에 가하고, 이 반응계를 80°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 진공중에서 농축하고, 이 잔류물을 에틸 아세테이트(250ml) 중에 현탁시키고, 이 혼합물을 물로 세척하였다 (5x50ml). 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 조생성물을 용출제로서 디클로로메탄: 에테르(80:20)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 디이소프로필 에테르로부터 결정화하여 원하는 산물을 황갈색 결정으로 얻었다 (1.61g, 50%).

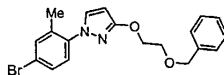
mp 104-105°C

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.24 (s, 3H), 2.58 (br, s, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.36 (t, 2H), 5.84 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (s, 1H).

실측치 : C, 48.38; H, 4.30; N, 9.34. C₁₂H₁₃BrN₂O₂ 계산치 C, 48.50; H, 4.41; N, 9.43%.

제조예 95

3 - (2 - 벤질옥시에톡시) - 1 - (4 - 브로모 - 2 - 메틸페닐) - 1H - 피라졸



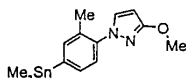
테트라히드로푸란 (12ml) 중의 제조예 94의 알콜(1.55g, 5.2mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (10ml) 중의 나트륨 히드라이드 (229mg, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 5.73mmol)의 현탁액에 가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기하에서 2 분 동안 교반하였다. 이어서, 벤질 브롬화물 (681μl, 5.73mmol)을 가하고, 이 반응계를 16 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 간수 속에 붓고 (70ml) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x50ml). 합쳐진 유기 용액들을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켜서 노란색 오일을 얻었다. 이 조생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 (90:10 내지 80:20)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로 얻었다 (1.93g, 96%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.24 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.40 (s, 1H).

LRMS : m/z 409, 411 (M+23)⁺

제조예 96

3 - 메톡시 - 1 - [(2 - 메틸 - 4 - 트리메틸스탄닐)페닐] - 1H - 피라졸

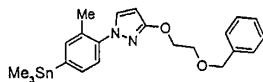


테트라키스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (30mg, 0.026mmol)을 1,4 - 디옥산 (8ml) 중의 제조예 93의 브롬화물 (659mg, 2.47mmol) 및 헥사메틸디틴 (889mg, 2.71mmol)의 용액에 가하고, 생성된 혼합물을 질소로 버블링시켰다. 이 반응계를 4.5 시간 동안 환류하에 가열하고, 이어서 tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있었다. 추가로 테트라키스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (48mg)을 가하고, 이 반응계를 추가로 16 시간 동안 환류하에 가열하였다. 50% 칼륨 플루오라이드 수용액 (5ml)을 이 냉각된 반응계에 가하고, 이 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 이어서 Arbocel (F 로 여과하고, 에테르로 세척하였다. 이 여액을 간수로 세척하고 (30ml), 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 조생성물을 용출제로서 펜탄: 에테르 (90:10)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연노란색 오일로 얻었다 (598mg, 69%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.27 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 2H).

제조예 97

3 - (2 - 벤질옥시에톡시) - 1 - [2 - 메틸 - 4 - (트리메틸스탄닐)페닐] - 1H - 피라졸



테트라키스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (286mg, 0.25mmol)을 1,4 - 디옥산 (18ml) 중의 제조예 95의 브롬화물 (1.92g, 4.96mmol) 및 헥사메틸디틴 (1.78g, 5.45mmol)의 용액에 가하고, 생성된 혼합물을 질소로 버블링시켰다. 이 반응계를 2 시간 동안 환류하에 가열하고, 이어서 냉각시켰다. 칼륨 플루오라이드 용액 (5ml, 50%)을 가하고, 이 혼합물을 30 분 동안 교반하고, Arbocel을 통해서 여과하고, 에틸 아세테이트로 잘 세척하였다 (150ml). 이 여액을 간수로 세척하고 (2x30ml), 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 헥산:에테르 (84:16)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 산물을 결정성 고체로 얻었다 (1.87g, 80%).

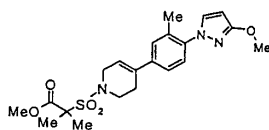
mp 50-52°C

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.28 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.33 (m, 6H).

실측치 : C, 56.21; H, 5.97; N, 5.95. C₂₂H₂₄N₂O₂Sn 계산치 C, 56.08; H, 5.99; N, 5.95%.

제조예 98

메틸2 - {4 - [4 - (3 - 메톡시 - 1H - 피라졸 - 1 - 일) - 3 - 메틸페닐] - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐} - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



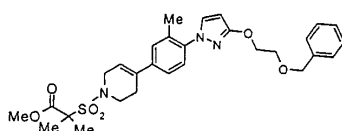
트리스 (디벤질리덴아세톤) 디팔라뎀 (0) (30.7mg, 0.034mmol)을 1 - 메틸 - 2 - 피롤리딘논 (4ml) 중의 제조예 29의 비닐 트리플레이트 (727mg, 1.84mmol), 제조예 96의 스타 (590mg, 1.68mmol) 및 트리페닐아르신 (104mg, 0.36mmol)의 용액에 가하고, 이 용액을 질소 분위기 하에서 교반하였다. 구리 (I) 요오다이드 (16mg, 0.17mmol)를 가하고, 이 용액을 탈기하고, 이어서 이 반응계를 60°C에서 30 분 동안 교반하고, 75°C에서 추가로 4.5 시간 동안 교반하였다. 칼럼 플루오라이드 용액 (3ml, 50%)을 이 냉각된 반응계에 가하고, 15 분 동안 계속 교반하고, 이 혼합물을 Arbocel을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다 (150ml). 이 여액을 물 (30ml), 간수 (30ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 잔류 오렌지색 발포체를 펜탄: 에테르 (50:50)를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 연노란색 겔으로 얻었다 (588mg, 81%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.63 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 5.81 (d, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.36 (s, 1H).

LRMS : m/z 434 (M+1)⁺

제조예 99

메틸2 - {4 - [4 - (3 - {2 - 벤질옥시에톡시} - 1H - 피라졸 - 1 - 일} - 3 - 메틸페닐] - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐} - 2 - 메틸 - 프로판오에이트



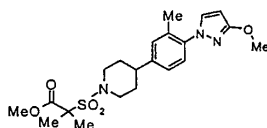
제조예 98에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 29의 트리플레이트로부터 표제 화합물을 노란색 오일로 얻었다 (75%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.64 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.34 (m, 5H).

LRMS : m/z 576 (M+23)⁺

제조예 100

메틸2 - {4 - [4 - (3 - 메톡시 - 1H - 피라졸 - 1 - 일} - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 2 - 메틸프로판오에이트



차콜 상의 10% 팔라뎀 (60mg)을 메탄올 (20ml) 중의 제조예 98의 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 (580mg, 1.38mmol)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 50 psi, 실온에서 6 시간 동안 수소화반응시켰다. Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 추가적으로 차콜 상의 10% 팔라뎀 (50mg)을 가하고, 이 혼합물을 추가로 18 시간 동안 수소화반응시켰다. 이 반응 혼합물을 Arbocel을 통해 여과하고, 이 여액을 디클로로메탄 (50ml) 중에 현탁시키고, 다시 Arbocel을 통해 여과하고, 이 여액을 진공중에서 증발시켜서 원하는 산물을 무색의 고체로 얻었다 (365mg, 61%).

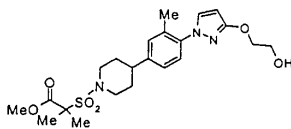
mp 109-110°C

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.61 (s, 6H), 1.75-1.86 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (m, 5H), 5.80 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.21 (m, 2H).

LRMS : m/z 458 (M+23)⁺

제조예 101

메틸 2 - {4 - [4 - (3 - {2 - 히드록시에톡시} - 1H - 피라졸 - 1 - 일} - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 2 - 메틸프로판오에이트



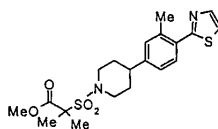
에탄올 (35ml) 중의 제조예 99의 벤질 에테르 (790mg, 1.42mmol) 및 차콜 상의 10% 팔라듐 (160mg)의 혼합물을 50 psi, 실온에서 17 시간 동안 수소화반응시켰다. Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 아세트산 (2ml) 그리고 추가의 차콜 상의 10% 팔라듐 (80mg)을 가하고, 이 반응을 추가 48 시간 동안 추가의 차콜 상의 10% 팔라듐 (160 mg)을 일부분씩 가하면서 계속하였다. 이 반응 혼합물을 Arbocel을 통해 여과하고, 에탄올로 세척하고, 이 여액을 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트 (100ml) 및 포화 나트륨 비카르보네이트 용액 (100ml) 사이에 분배하고, 층들을 분리하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공중에 증발시켜서 표제 화합물을 무색의 오일로 얻었다 (630mg, 95%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.46-1.62 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.62-3.79 (m, 5H), 4.10 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.69 (s, 1H).

LRMS : m/z 488 (M+23)⁺

제조예 102

메틸 2 - 메틸 - 2 - {4 - [3 - 메틸 - 4 - (1,3 - 티아졸 - 2 - 일)페닐]피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 프로판오에이트



비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드 (49mg, 0.07mmol)을 테트라히드로푸란 (3.5ml) 중의 제조예26의 브롬화물 (577mg, 1.38mmol) 및 2 - (트리메틸스탄닐) - 1,3 - 티아졸 (Synthesis, 1986, 757) (372mg, 1.5mmol)의 용액에 가하고, 생성된 혼합물을 탈기시키고, 아르곤 분위기 하에 두었다. 이 반응계를 17 시간 동안 환류하에 가열하였다.

Tlc 분석 결과, 출발 물질이 남아있어서, 추가적으로 2 - (트리메틸스탄닐) - 1,3 - 티아졸 (173mg, 0.8mmol) 및 비스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 클로라이드 (49mg, 0.07mmol)을 가하고, 이 혼합물을 탈기시키고, 이어서 추가로 17 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공중에서 농축하고, 이 잔류물을 헥산: 에틸 아세테이트 (91:9 내지 66:34)의 용출 그래디언트를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 이 산물을 용출제로서 에테르를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 다시 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체로 얻었다 (240mg, 40%).

mp 111-114°C

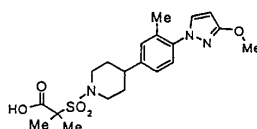
¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.52 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.74 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (d, 1H).

LRMS : m/z 445 (M+23)⁺

실측치 : C, 56.64; H, 6.19; N, 6.55. C₂₀H₂₈N₂S₂O₄ 계산치 C, 56.85; H, 6.20; N, 6.63%.

제조예 103

2 - {4 - [4 - (3 - 메톡시 - 1H - 피라졸 - 1 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 2 - 메틸프로판산



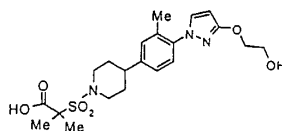
메탄올 (5ml) 및 1,4 - 디옥산 (5ml) 중의 제조예 100의 메틸 에스테르 (355mg, 0.82mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (5.9ml, 1M, 5.9mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각된 반응계를 물로 희석하고 염산 (2N)을 사용하여 pH 3까지 산성화하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 75°C, 진공하에 건조시켜서 표제 화합물 백색 분말로 얻었다 (281mg, 82%).

¹H nmr (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.63 (s, 6H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.32 (m, 1H).

실측치 : C, 56.78; H, 6.40; N, 9.71. C₂₀H₂₇N₂O₅S 계산치 C, 56.99; H, 6.46; N, 9.97%.

제조예 104

2 - {4 - [4 - (3 - {2 - 히드록시에톡시} - 1H - 피라졸 - 1 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 2 - 메틸프로판산



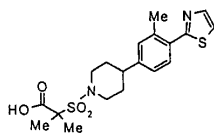
1,4 - 디옥산 (5ml) 중의 제조예 101의 메틸 에스테르(520mg, 1.2mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (3.6ml, 1 M, 3.6mmol)의 혼합물을 2.5 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각된 반응계를 물 (100ml) 및 에틸 아세테이트 (100ml) 사이에 분배하고, 염산 (2N)을 사용하여 pH 2까지 산성화하고, 상들을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x35ml), 합쳐진 유기 용액들을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 에테르로 2 회 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (338mg, 62%).

^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ : 1.47 (s, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.62 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 13.1 (br, s, 1H).

LRMS : m/z 474 ($\text{M}+23$)⁺

제조예 105

2 - 메틸 - 2 - {4 - [3 - 메틸 - 4 - (1,3 - 티아졸 - 2 - 일)페닐]피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 프로판산



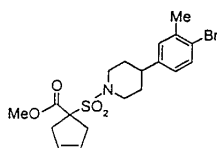
제조예 104에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 102의 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (92%).

^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 1.47 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 13.37 (br, s, 1H).

실측치 : C, 55.28; H, 5.90; N, 6.70. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ 계산치 C, 55.86; H, 5.92; N, 6.86%.

제조예 106

메틸 1 - {[4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 3 - 시클로펜텐 - 1 - 카르복실레이트

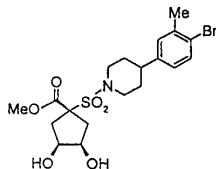


무수 N - 메틸 피롤리디논 (30ml) 중의 나트륨 히드라이드 현탁액(1.1g, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 28mmol)을 질소 분위기하에서 0°C까지 냉각시켰다. N - 메틸 피롤리디논 (70ml) 중의 제조예 25의 에스테르 (10g, 26mmol)의 용액을 교반하면서 적가하고, 이 반응 혼합물을 50 분에 걸쳐서 주위 온도까지 오르도록 놓아두었다. 1,4 - 디클로로부트 - 2 - 엔 (3.0ml, 28mmol) 및 테트라부틸암모늄 브롬화물 (8.3g, 26mmol)을 이 반응 혼합물에 가하고, 추가 3 시간 경과 후, 추가로 나트륨 히드라이드 (1.1g, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 28mmol)를 가하였다. 이 혼합물을 추가 2 일 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300ml) 및 물 (300ml) 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고 (300ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 디클로로메탄으로 용출시키면서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (7.4g, 65%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.45 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 3.14 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (d, 1H).
LRMS :m/z 464/466 (M+23)⁺.

제조예 107

메틸(1 α ,3 α ,4 α) - 1 - {[4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 3,4 - 디히드록시시클로펜탄카르복실레이트

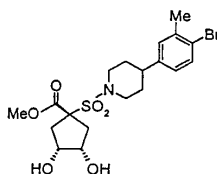


N - 메틸모르폴린 N - 옥사이드 (580mg, 4.97mmol) 및 오스뮴 테트록사이드(tert - 부탄올 중 2.5 wt%, 1.1ml, 0.136mmol)을 디옥산 (20ml) 및 물 (0.1 ml) 중의 제조예 106의 시클로펜텐 (2.0g, 4.52mmol)의 용액에 가하고, 이 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200ml) 및 물 (300ml) 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x200ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 디클로로메탄/메탄올 (100 : 0 내지 97:3)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (1.2g, 56%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.47 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.28 (m, 5H), 2.42 (s, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.75 (m, 5H), 3.85 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (d, 1H).
LRMS :m/z 498/500 (M+23)⁺.

제조예 108

메틸(1 α ,3 β ,4 β) - 1 - {[4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 3,4 - 디히드록시시클로펜탄카르복실레이트



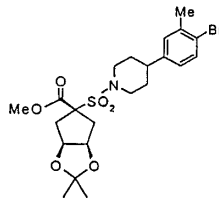
은 아세테이트 (2.1g, 12.46mmol) 및 요오드 (1.5g, 5.81mmol)를 글레이셜 아세트산 (125ml) 중의 제조예 106의 시클로펜텐(2.45g, 5.54mmol)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 습윤 아세트산 (1:25 물/글레이셜 아세트산 혼합물 2.5ml)을 가하고, 이 반응계를 95°C까지 3 시간 동안 가열하고, 이어서 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 나트륨 클로라이드를 이 혼합물에 가하고, 생성된 침전물을 Arbocel을 통해 여과하고 이어서 톨루엔으로 세척하였다. 생성된 여액을 진공중에서 농축하고, 톨루엔으로 공비증류시켜서 고체를 얻고, 이것을 디이소프로필 에테르로 분쇄하였다. 이 고형분을 추가로 디클로로메탄으로 용출시키면서 플래쉬 크로마토그래피하여 중간체 모노아세테이트 화합물을 베이지색 고체로 얻었다 (1.35g, 50%). 1N 나트륨 히드록사이드 (4ml)를 디옥산/메탄올 (12ml/8ml) 중의 모노아세테이트 중간체의 용액에 가하고, 이 반응계를 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 이 잔류물을 에틸 아세테이트 (50ml) 및 물 (75ml) 사이에 분배하고, 층들을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x50ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켜서 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (875mg, 70%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.55 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.63 (m, 3H), 2.98 (t, 2H), 3.72 (m, 7H), 4.68 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.43 (d, 1H).

LRMS :m/z 498/500($\text{M}+23$) $^+$.

제조예 109

메틸(3a α , 5a α , 6a α) - 5 - {[4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실레이트



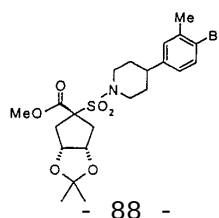
2,2 - 디메톡시프로판 (0.74ml, 6mmol) 및 p - 톨루엔술포산 (60mg, 0. 3mmol)을 질소 분위기하에서 무수 디메틸포름아미드 (10ml) 중의 제조예 107의 디올(1.43g, 3mmol)의 용액에 가하였다. 이 반응계를 50°C까지 4.5 시간 동안 가온하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 (50ml) 및 물 (40ml)로 희석하고 층들을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x50ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (1.05g, 70%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.17 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.72 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (d, 1H).

LRMS :m/z 538/540 ($\text{M}+23$) $^+$.

제조예 110

메틸(3a β , 5a α , 6a β) - 5 - {[4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실레이트



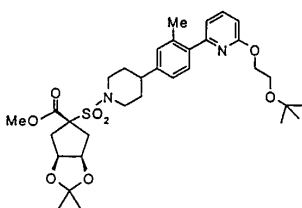
제조예 109에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 108의 디올로부터 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 연노란색 고체로 단리하였다(1.3g, 75%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.11 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.72 (m, 5H), 4.58 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.43 (d, 1H).

LRMS :m/z 538/540(M+23)⁺.

제조예 111

메틸(3aα,5α,6aα) - 5 - {[4 - (4 - {6 - [2 - (tert - 부톡시)에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실레이트



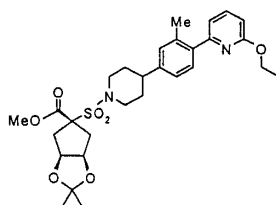
톨루엔 (25ml) 중의 제조예 127의 스탠 (2.3g, 4.78mmol), 제조예 109의 아릴 브롬화물(1.9g, 3.68mmol) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (213mg, 0.18mmol)의 혼합물을 질소하에서 10 시간 동안 환류하고, 이어서 주위 온도에서 7 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공중에서 증발시키고, 생성된 오일에 에틸 아세테이트 (30ml) 및 칼륨 플루오라이드 수용액 (20ml)을 가하고 10 분 동안 고속으로 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고 Arbocel상에서 에틸 아세테이트로 세척하면서 여과하였다. 이 여액을 분리도록 놓아두고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (30ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 펜탄: 에틸 아세테이트 (98:2 내지 60:40)를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (1.4g, 60%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.13 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (m, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.72 (m, 5H), 4.29 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.75 (t, 1H).

LRMS :m/z 654 (M+23)⁺.

제조예 112

메틸(3aα,5α,6aα) - 5 - ({4 - [4 - (6 - 에톡시피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐) - 2,2디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실레이트



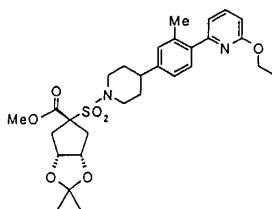
제조예 111에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 109의 아릴 브롬화물 및 제조예 129의 스타로부터 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고체로 단리하였다 (1.1g, 50%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.15 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.72 (m, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.66 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.72 (t, 1H).

LRMS :m/z 581 (M+23)⁺.

제조예 113

메틸(3aβ,5α,6aβ) - 5 - ({4 - [4 - (6 - 에톡시피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐] 피페리딘 - 1 - 일}술포닐) - 2,2 - 디메틸 테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실레이트



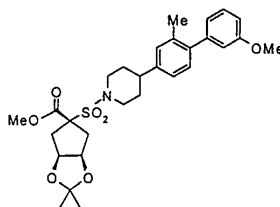
제조예 111에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 110의 아릴 브롬화물 및 제조예 129의 스타로부터 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 발포체로 단리하였다 (413mg, 60%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.21 (s, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.56 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.72 (t, 1H).

LRMS :m/z 559 (M+1)⁺.

제조예 114

메틸(3aα,5α,6aα) - 5 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐] 피페리딘 - 1 - 일}술포닐 - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실레이트

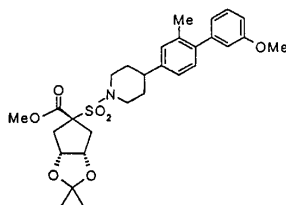


1,2 - 디메톡시에탄 (25ml) 중의 제조예 109의 아릴 브롬화물 (1.03, 1.99mmol), 3 - 메톡시페닐보론산 (364mg, 2.40mmol), 세슘 플루오라이드 (606mg, 4.00mmol), 트리스 (디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (0) (91mg, 0.1mmol) 및 트리(o-톨릴) 포스핀 (61mg, 0.2mmol)의 혼합물을 질소하에서 9 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각된 반응계를 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고, arboce를 통해 여과하고, 이것을 물 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 간수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 펜탄: 에틸 아세테이트 (95:5 내지 60:40)를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (630mg, 60%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.15 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.18 (m, 5H), 2.65 (m, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.65 (m, 8H), 4.64 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.29 (m, 1H).
LRMS :m/z 566 (M+23)*.

제조예 115

메틸(3aβ,5α,6aβ) - 5 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실레이트

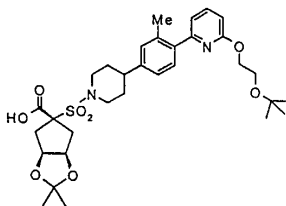


제조예 114에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 110의 아릴 브롬화물로부터 표제 화합물을 백색 발포체로 단리하였다 (310mg, 45%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.20 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.18 (m, 5H), 2.67 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.75 (m, 8H), 4.57 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.29 (m, 1H).
LRMS :m/z 566 (M+23)*.

제조예 116

(3aα,5α,6aα) - 5 - {[4 - (4 - {6 - [2 - (tert - 부톡시)에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실산

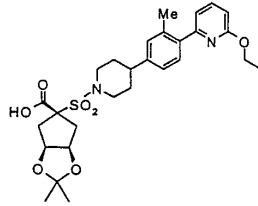


메탄올 (7ml) 및 디옥산 (7ml) 중의 제조예 111의 메틸 에스테르 (1.4g, 2.22mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (5.5ml, 2N, 11.1mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 환류하에 가열하고, 이어서 냉각되도록 놓아두었다. 이 반응계를 진공중에서 농축하고, 잔류물을 물 (20ml) 속에 용해시키고, 이 용액을 글레이셜 아세트산으로 pH 4까지 산성화하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x 50ml) 회수한 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 생성된 오일성 고체를 톨루엔으로 공비증류시키고, 이어서 차가운 에틸 아세테이트로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (1.0g, 75%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.13 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.26 (m, 5H), 2.59 (m, 3H), 3.05 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.72 (d, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.75 (t, 1H) 12.9 (s, 1H).
LRMS :m/z 617 (M+1)*.

제조예 117

(3a α ,5 α ,6a α) - 5 - ({4 - [4 - (6 - 에톡시피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐) - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실산



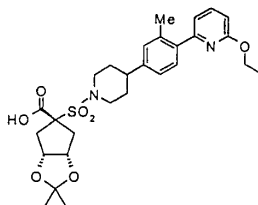
제조예 112의 메틸 에스테르 (780mg, 1.40mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (3.5ml, 2N, 6.98mmol)을 메탄올 (5ml) 및 디옥산 (5ml) 중에 용해시키고, 1.5 시간 동안 환류하에 가열하고, 이어서 냉각되도록 놓아두었다. 이 반응계를 진공중에서 농축하고, 잔류물을 물 (20ml) 속에 용해시키고, 이 용액을 글레이셜 아세트산으로 pH 4까지 산성화하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x 50ml), 회수된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이로서 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (240mg, 85%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 0.93 (s, 3H), 1.14 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.43 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.51 (m, 1H) 13.10 (s, 1H).

LRMS :m/z 545 (M+1) $^+$.

제조예 118

(3a β ,5 α ,6a β) - 5 - ({4 - [4(6 - 에톡시피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐) - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실산



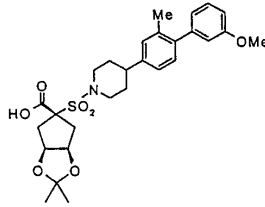
제조예 117에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 113의 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하고, 백색 발포체로 단리하였다(250mg, 65%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.21 (s, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.80 (d, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.56 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 13.65 (s, 1H).

LRMS :m/z 545 (M+1) $^+$.

제조예 119

(3a α ,5 α ,6a α) - 5 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐) - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실산



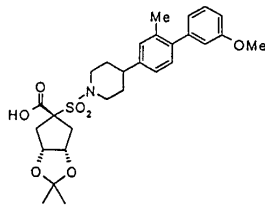
제조예 114의 메틸 에스테르 (630mg, 1.16mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (3.0ml, 2N, 5.80mmol)을 메탄올 (5ml) 및 디옥산 (5ml) 중에 용해시키고, 1시간 동안 환류하에 가열하고, 이어서 냉각되도록 놓아두었다. 이 반응계를 진공중에서 농축하고, 잔류물을 물 (20ml) 속에 용해시키고, 이 용액을 염산 (2N)으로 pH 1까지 산성화하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x50ml), 회수된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 이로서 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (500mg, 83%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.13 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.18 (m, 5H), 2.62 (m, 3H), 2.97 (t, 2H), 3.71 (m, 5H), 4.64 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.29 (t, 1H).

LRMS :m/z 528 (M-1).

제조예 120

(3a β ,5 α ,6a β) - 5 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복실산



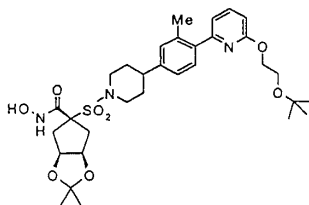
제조예 119에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 115의 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하고, 백색 발포체로 단리하였다(250mg, 85%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.20 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.77 (m, 5H), 4.56 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.29 (t, 1H), 13.78 (s, 1H).

LRMS :m/z 528 (M-1).

제조예 121

(3a α ,5 α ,6a α) - N - 히드록시 - 5 - {[4 - (4 - {6 - [2 - (tert - 부톡시)에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복사미드



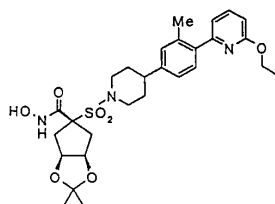
1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드염산염 (190mg, 0.973mmol) 및 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸(121mg, 0.892mmol)을 N,N - 디메틸포름아미드 (6ml) 및 피리딘 (3ml) 중의 제조예 116의 산 (500mg, 0.811mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 질소하에서 50 분 동안 교반하였다. 이어서 히드록실아민 염산염 (170mg, 2.43mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응계를 에틸 아세테이트로 희석하고 (50ml), pH 7 포스페이트 완충 용액으로 세척하였다(30ml). 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x50ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 간수, 이어서 물로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (260mg, 50%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.15 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.66 (d, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.64 (d, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

LRMS :m/z 632 (M+1) $^+$.

제조예 122

(3a α , 5a α , 6a α) - N - 히드록시 - 5 - ({4 - [4 - (6 - 에톡시피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐) - 2, 2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복스아미드



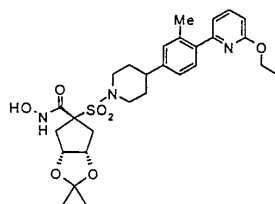
제조예 121에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 117의 산으로부터 표제 화합물을 제조하고, 백색 고체로 분리하였다(150mg, 60%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.13 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.77 (d, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.63 (d, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.63 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

LRMS :m/z 560 (M+1) $^+$.

제조예 123

(3a β , 5a α , 6a β) - N - 히드록시 - 5 - ({4 - [4 - (6 - 에톡시 - 피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐) - 2, 2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복스아미드



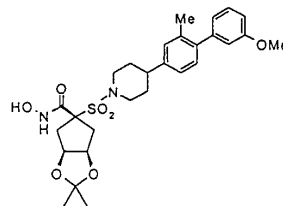
제조예 121에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 118의 산으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (용출제로서 디클로로메탄/메탄올 99: 1 사용)한 후 백색 고체로 단리하였다(107mg, 45%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.20 (s, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.80 (d, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.97 (m, 4H), 3.70 (d, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

LRMS :m/z 560 (M+1)⁺.

제조예 124

(3a α, 5 α, 6a α) - N - 히드록시 - 5 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐] 피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복스아미드

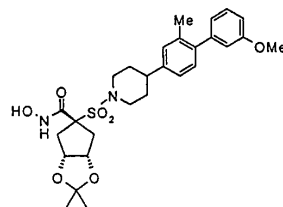


제조예 121에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 119의 산으로부터 표제 화합물을 제조하고 백색 고체로 단리하였다(110mg, 43%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.13 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.18 (m, 5H), 2.58 (m, 1H), 2.75 (d, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.63 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

제조예 125

(3a β, 5 α, 6a β) - N - 히드록시 - 5 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐] 피페리딘 - 1 - 일술포닐} - 2,2 - 디메틸테트라히드로 - 3aH - 시클로펜타[d][1,3]디옥솔 - 5 - 카르복스아미드



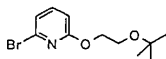
제조예 121에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 120의 산으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (용출제로서 디클로로메탄/메탄올 98: 2 사용) 후, 백색 고체로 단리하였다(130mg, 50%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.20 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.42 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

LRMS :m/z 543 (M-1)⁺.

제조예 126

2 - [2 - (tert - 부톡시)에톡시] - 6 - 브로모피리딘



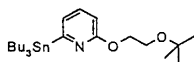
나트륨 히드라이드 (6.8g, 미네랄 오일 중 60 % 분산, 0.169mol)을 일부분씩 톨루엔 (500ml) 중의 2 - (tert - 부톡시)에탄올 (20.0g, 0.169mol)의 얼음처럼 찬 용액에 질소하에서 가하고, 이 용액을 주위 온도까지 가온하면서 30 분 동안 교반하였다. 2,6 - 디브로모피리딘 (40.0, 0.169mol)을 가하고, 이 반응계를 3 시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 혼합물을 주위 온도까지 냉각되도록 놓아두고 물로 희석하고 (1000ml), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x400ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켜서 표제 화합물을 노란색 오일로 얻었다 (정량적).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.21 (s, 9H), 3.67 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.38 (t, 1H).

LRMS :m/z 296/298 ($\text{M}+23$)*.

제조예 127

2 - [2 - (tert - 부톡시)에톡시] - 6 - (트리부틸스탄닐)피리딘



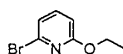
내부 온도를 -70°C 미만으로 유지하기 위하여, n - 부틸리튬(71ml, 헥산 중 2.5M 용액, 0.177mol)을 무수 THF (1000ml) 중의 제조예 126의 브롬화물(46.3g, 0.169mol)의 냉각된 (-78°C) 용액에 질소 하에서 적가하고, 이 용액을 10 분 동안 교반하였다. 트리 - n - 부틸틴 클로라이드 (48ml, 0.177mol)를 내부 온도를 -70°C 미만으로 유지하기 위하여 서서히 가하고, 이어서 이 반응계를 1 시간에 걸쳐서 실온까지 오르도록 놓아두었다. 이 반응계를 물로 희석하고 (1000ml), 이 혼합물을 Et_2O 로 추출하고 (2x1000ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 펜탄: Et_2O (100:1 내지 98:2)을 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로 얻었다 (45.5g, 55%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.86 (t, 9H), 1.04 (m, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.35 (m, 6H), 1.58 (m, 6H), 3.69 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.37 (m, 1H).

LRMS :m/z 506/508 ($\text{M}+23$)*.

제조예 128

2 - 브로모 - 6 - 에톡시피리딘



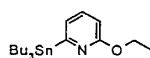
나트륨 에톡시드 (1.5g, 에탄올(30ml) 중 63mmol 나트륨)을, 질소하, 주위 온도에서 톨루엔 (150ml) 중의 2,6 - 디브로모피리딘 (15g, 63mmol)에 가하고, 이 반응계를 5 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석하고(100ml), 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x100ml). 이 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에 증발시켰다. 이 잔류물을 용출제로서 펜탄/에틸 아세테이트 (100:0 내지 95:5)를 사용하여 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 노란색 오일로 얻었다 (정량적).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.37 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.38 (t, 1H).

LRMS :m/z 202/204 ($\text{M}+1$)⁺.

제조예 129

2 - 에톡시 - 6 - (트리부틸스탄닐)피리딘



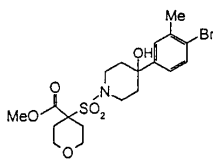
제조예 127에 기술된 것과 유사한 방법으로, 제조예 128의 브롬화물로부터 표제 화합물을 제조하고, 무색의 오일로 단리하였다 (1.3g, 6%).

^1H nmr (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.86 (t, 9H), 1.04 (m, 6H), 1.36 (m, 9H), 1.57 (m, 6H), 4.38 (q, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.37 (m, 1H).

LRMS :m/z 434/436 ($\text{M}+23$)⁺.

제조예 130

메틸4 - {[4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 4 - 히드록시 - 1 - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트

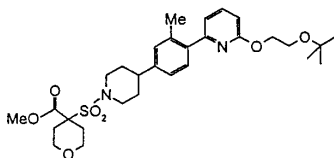


이소프로필브롬화물 (20ml, 0.21mol)을 질소하에서 1 시간에 걸쳐서 THF (50ml) 및 톨루엔 (50ml) 중의 마그네슘 (4.7g, 0.19mol)의 교반되는 혼합물에 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 0°C까지 냉각하였다. 톨루엔 (50ml) 중의 2 - 브로모 - 5 - 요오도톨루엔 (57g, 0.19mol)의 용액을 30 분에 걸쳐 0 내지 5°C 사이에서 적가하고, 이 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서 이 혼합물을 톨루엔 (250ml) 중의 제조예 16의 케톤 (50g, 0.16mol)의 교반되는 현탁액에 45 분에 걸쳐서 0 내지 5°C 사이, 질소하에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 시트르산 용액 (10%, 400ml) 및 에틸 아세테이트 (200ml)를 가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x200ml). 합쳐진 유기상을 물로 세척하고 (200ml), 진공중에서 농축시켜서 고체를 얻고, 이것을 톨루엔 (500ml)으로부터 재결정화하여 정제하여 표제 화합물을 무색의 고체로 얻었다 (66g, 84%).

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.70-1.77 (m, 2H), 2.02-2.26 (m, 4H), 2.38-2.42 (m, 5H), 3.30 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.99 (dd, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.50 (d, 1H).

제조예 131

메틸 4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - (tert - 부톡시)에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트



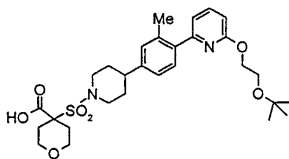
- 78°C, 질소하에서, 헥산 중의 n - 부틸리튬 (2.5M, 3.1ml, 7.7mmol) 용액을 5 분에 걸쳐서 THF (20ml) 중의 제조예 126의 브로모피리딘(2.0g, 7.3mmol)의 용액에 적가하였다. 이 혼합물을 - 78°C에서 10 분 동안 교반하고, 이어서 트리 - 이소프로필보레이트 (1.9ml, 8.0mmol)를 10 분에 걸쳐서 적가하였다. 이 혼합물을 - 78°C에서 10 분 동안 교반하고, 이어서 1 시간에 걸쳐서 실온까지 오르도록 놓아두었다. 제조예 27의 아릴 브롬화물 (2.7g, 5.8mmol), 팔라듐 아세테이트 (82mg, 0.36mmol), 트리페닐포스핀 (191mg, 0.73mmol), 에탄올(20ml) 및 나트륨 카르보네이트 수용액 (2M, 20ml)을 가하고, 이 혼합물을 4 시간 동안 질소하에서 환류하에 가열하고, 이어서 냉각하였다. 에틸 아세테이트 (50ml) 및 탈염수 (50ml)를 가하고, 유기상을 분리하였다. 수성상을 다시 에틸 아세테이트로 추출하고(2x30 ml) 합쳐진 유기상을 탈염수로 세척하고 (50ml), 이어서 진공중에서 농축시켜서 고체를 얻었다. 메탄올 (30ml)로부터 재결정화하여 표제 화합물을 무색의 고체로 얻었다 (2.0g, 60%).

¹H nmr (CD₃OD, 300MHz) δ: 1.12 (s, 9H), 1.50-1.69 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 2H), 1.91-2.05, (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.65-2.78 (m, 1H), 3.00-3.23 (m, 4H), 3.61 (t, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87-3.95 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.73 (t, 1H).

LCMS :m/z 575 (M+H)⁺

제조예 132

4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - tert - 부톡시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일] 술포닐} - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실산



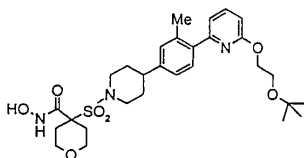
디옥산 (250ml) 중의 제조예 131의 메틸 에스테르 (9.1g, 16.0mmol) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (80ml, 1N, 80.0mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 메탄올 (100ml) 및 나트륨 히드록사이드 수용액 (40ml, 1N, 40.0mmol)을 가하고, 이 혼합물을 추가로 2 시간 동안 환류하고, 이어서 주위 온도까지 냉각되도록 놓아 두었다. 이 반응계를 진공중에서 농축하고, 잔류물을 물 (200ml) 속에 용해시키고, 이 용액을 글레이셜 아세트산으로 pH 4까지 산성화하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고(2x200ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 간수 (200ml), 이어서 물로 세척하고(2x200ml), 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 생성된 오일성 고체를 톨루엔으로 공비증류시키고, 이어서 차가운 디이소프로필 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 연노란색 고체로 얻었다 (7.66g, 85%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.13 (s, 9H), 1.61 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.22 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.28 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 13.77 (s, 1H).

LRMS :m/z 583 (M+23) $^+$.

제조예 133

N - 히드록시 - 4 - [(4 - {4 - [6 - (2 - tert - 부톡시에톡시)피리딘 - 2 - 일] - 3 - 메틸페닐}피페리딘 - 1 - 일)술포닐]테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드



1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 염산염 (3.15g, 16.0mmol) and 1 - 히드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸 (2.05g, 15.0mmol)을 무수 디클로로메탄 (80ml) 및 피리딘 (80ml) 중의 제조예 132의 산(7.66g, 14mmol)의 용액에 가하고, 이 반응계를 질소하에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 히드록실아민 염산염 (2.85g, 41.0mmol)을 가하고, 이 반응계를 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응계를 디클로로메탄으로 희석하고 (200ml), pH 7 포스페이트 완충 용액 (200ml)으로 세척하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하고 (2x 200ml), 이 합쳐진 유기 추출물을 희석된 아세트산 수용액(150ml), 간수 (150ml), 이어서 물로 세척하고 (150ml), 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공중에서 농축시켰다. 생성된 고체를 톨루엔으로 공비증류시키고, 이어서 에틸 아세테이트 및 디 - 이소프로필 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다 (6.3g, 75%).

^1H nmr (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.13 (s, 9H), 1.61 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.37 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.73 (d, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.28 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

LRMS :m/z 598 (M+23) $^+$.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일)술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드 및 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 이들의 용매화물.

청구항 2.

하기에서 선택되는 화합물:

N - 히드록시2 - [(4 - {4 - [6 - (2 - 히드록시에톡시)피리딘 - 2 - 일] - 3 - 메틸페닐}피페리딘 - 1 - 일)술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드;

N - 히드록시2 - {[4 - (4 - {6 - [2 - (메톡시)에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 2 - 메틸프로판아미드;

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드;

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {6 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드;

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {6 - [(2R) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드;

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 피페리딘 - 4 - 카르복스아미드 2 염산염;

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 1 - 메틸 - 피페리딘 - 4 - 카르복스아미드;

N - 히드록시2 - [4 - (4 - {3 - [(2S) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드;

N - 히드록시4 - {4 - [4 - (3 - [(2R) - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로폭시]페닐) - 3 - 메틸페닐] - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 테트라히드로 - (2H) - 피란 - 4 - 카르복스아미드;

N - 히드록시4 - {4 - [4 - (3 - {(2S) - 2 - 히드록시 - 2 - 히드록시메틸}에톡시페닐) - 3 - 메틸페닐] - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드;

N - 히드록시4 - {4 - [4 - (3 - {1,3 - 디히드록시 - 2 - 프로폭시페닐) - 3 - 메틸페닐] - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드;

N - 히드록시2 - {[4 - (4 - {3 - [2 - (메틸아미노)에톡시]페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 2 - 메틸프로판아미드 염산염;

N - 히드록시2 - [4 - (4 - {3 - (2 - 아미노에톡시)페닐) - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드 염산염;

N - 히드록시4 - {[4 - (-4 - {6 - [2 - 아미노에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드 염산염;

N - 히드록시2 - [4 - (4 - {3 - (2 - N,N - 디메틸아미노에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드;

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {3 - (메틸)아미노메틸} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드 염산염;

N - 히드록시4 - {[4 - (3 - 메틸 - 4 - {3 - [4 - 모르폴리닐메틸]}페닐)피페리딘 - 1 - 일}술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드;

N - 히드록시2 - ({4 - [4 - (3 - 메톡시 - 1H - 피라졸 - 1 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일} 술포닐) - 2 - 메틸프로판아미드;

N - 히드록시2 - [(4 - {4 - [3 - (2 - 히드록시에톡시) - 1H - 피라졸 - 1 - 일] - 3 - 메틸페닐}피페리딘 - 1 - 일)술포닐] - 2 - 메틸프로판아미드;

N - 히드록시2 - 메틸 - 2 - ({4 - [3 - 메틸 - 4 - (1,3 - 티아졸 - 2 - 일)페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐)프로판아미드;

(1 α ,3 α ,4 α) - N,3,4 - 트리히드록시 - 1 - [(4 - {4 - [6 - (2 - 히드록시에톡시)피리딘 - 2 - 일] - 3 - 메틸페닐}피페리딘 - 1 - 일)술포닐]시클로펜탄카르복스아미드;

(1 α ,3 α ,4 α) - 1 - ({4 - [4 - (6 - 에톡시피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일} 술포닐) - N,3,4 - 트리히드록시시클로펜탄카르복스아미드;

(1 α ,3 β ,4 β) - 1 - ({4 - [4 - (6 - 에톡시피리딘 - 2 - 일) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐) - N,3,4 - 트리히드록시시클로펜탄카르복스아미드;

(1 α ,3 α ,4 α) - N,3,4 - 트리히드록시 - 1 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐}시클로펜탄카르복스아미드; 및

(1 α ,3 β ,4 β) - N,3,4 - 트리히드록시 - 1 - {4 - [4 - (3 - 메톡시페닐) - 3 - 메틸페닐]피페리딘 - 1 - 일}술포닐}시클로펜탄카르복스아미드,

그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 이들의 용매화물.

청구항 3.

N - 히드록시4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일}술포닐} - 피페리딘 - 4 - 카르복스아미드 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 이들의 용매화물.

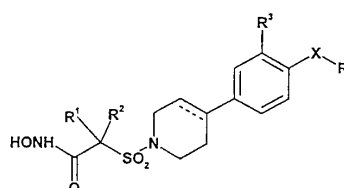
청구항 4.

N - 히드록시4 - {[4 - (- 4 - {6 - [2 - 아미노에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일}술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 이들의 용매화물.

청구항 5.

화학식 (I)의 화합물 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 이들의 용매화물:

< 화학식 I >



상기 식에서,

점선은 임의적 결합을 나타내고,

X는 모노시클릭 방향족 연결자 잔기이며(피라졸릴렌, 티아졸릴렌, 피라지닐렌, 피리다지닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 이속사졸릴렌, 옥사디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 트리아졸릴렌, 또는 테트라졸릴렌으로부터 선택된다);

R은 H, C₁₋₄ 알킬(C₁₋₄ 알콕시, NR⁴R⁵ 또는 OH에 의해 임의적으로 치환된다)이거나, 또는 R은 C₁₋₄ 알콕시((OH에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬), C₁₋₄ 알콕시, OH 및 NR⁴R⁵로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다)이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬(OH 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다), 또는 C₂₋₆ 알케닐이거나;

또는 R¹ 및 R²는, 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데 임의적으로 이 고리는 O, S, SO, SO₂ 및 NR⁶로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 여기서 3 - 내지 7 - 원 고리는 하나 이상의 OH에 의해 임의적으로 치환되고;

R³는 H, 할로, 메틸, 또는 메톡시이고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₆ 알킬(OH, C₁ 내지 C₄ 알콕시 또는 아릴에 의해 임의적으로 치환된다)이거나

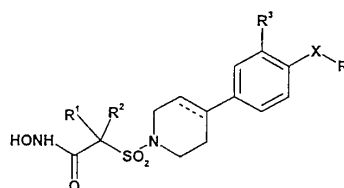
또는 R⁴ 및 R⁵는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데, 임의적으로 이 고리는 O, S, SO₂ 및 NR⁷로부터 선택되는 헤테로 잔기를 더 포함하며;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₄ 알킬이다.

청구항 6.

화학식 (I)의 화합물 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 이들의 용매화물:

< 화학식 I >



상기 식에서,

점선은 임의적 결합을 나타내고,

X는 모노시클릭 방향족 연결자 잔기이며(페닐렌, 피리디닐렌, 피라졸릴렌, 티아졸릴렌, 티에닐렌, 푸릴렌, 피리미디닐렌, 피라지닐렌, 피리다지닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 이속사졸릴렌, 옥사디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 트리아졸릴렌, 또는 테트라졸릴렌으로부터 선택된다);

R은 NR^4R^5 에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬, NR^4R^5 에 의해 치환된 C_{1-4} 알콕시, 또는 C_{1-4} 알콕시((OH에 의해 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬), C_{1-4} 알콕시, OH 및 NR^4R^5 로부터 선택된 2 개의 치환기에 의해 치환된다)이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬(OH 또는 C_{1-4} 알콕시에 의해 임의적으로 치환된다), 또는 C_{2-6} 알케닐이거나;

또는 R^1 및 R^2 는, 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데 임의적으로 이 고리는 O, S, SO, SO_2 및 NR^6 로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 여기서 3 - 내지 7 - 원 고리는 하나 이상의 OH에 의해 임의적으로 치환되고;

R^3 는 H, 할로, 메틸, 또는 메톡시이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_6 알킬(OH, C_1 내지 C_4 알콕시 또는 아릴에 의해 임의적으로 치환된다)이거나

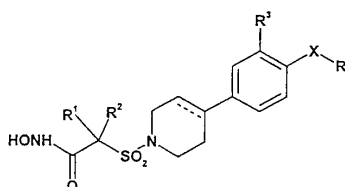
또는 R^4 및 R^5 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데, 임의적으로 이 고리는 O, S, SO_2 및 NR^7 로부터 선택되는 헤테로 잔기를 더 포함하며;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_4 알킬이다.

청구항 7.

화학식 (I)의 화합물 그리고 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 이들의 용매화물:

< 화학식 I >



상기 식에서,

점선은 임의적 결합을 나타내고,

X는 모노시클릭 방향족 연결자 잔기이며(페닐렌, 피리디닐렌, 피라졸릴렌, 티아졸릴렌, 티에닐렌, 푸릴렌, 피리미디닐렌, 피라지닐렌, 피리다지닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 이속사졸릴렌, 옥사디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 트리아졸릴렌, 또는 테트라졸릴렌으로부터 선택된다);

R은 H, C_{1-4} 알킬(C_{1-4} 알콕시, NR^4R^5 또는 OH에 의해 임의적으로 치환된다)이거나, 또는 R은 C_{1-4} 알콕시((OH에 의해 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬), C_{1-4} 알콕시, OH 및 NR^4R^5 로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기에 의해 임의적으로 치환된다)이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 OH에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬이거나;

또는 R^1 및 R^2 는, 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데 임의적으로 이 고리는 O, S, SO, SO_2 및 NR^6 로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 여기서 3 - 내지 7 - 원 고리는 하나 이상의 OH에 의해 치환되고;

R^3 는 H, 할로, 메틸, 또는 메톡시이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_6 알킬(OH, C_1 내지 C_4 알콕시 또는 아릴에 의해 임의적으로 치환된다)이거나

또는 R^4 및 R^5 는 그들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데, 임의적으로 이 고리는 O, S, SO_2 및 NR^7 로부터 선택되는 헤테로 잔기를 더 포함하며;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_4 알킬이다.

청구항 8.

제6항 또는 제7항에 있어서, X가 페닐렌, 피리디닐렌, 피라졸릴렌 또는 티아졸릴렌인 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 9.

제8항에 있어서, X가 1,3 - 페닐렌, 2,6 - 피리디닐렌, 1,3 - 피라졸릴렌 또는 2,5 - 티아졸릴렌인 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 10.

제5항에 있어서, X가 피라졸릴렌 또는 티아졸릴렌인 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 11.

제10항에 있어서, X가 1,3 - 피라졸릴렌 또는 2,5 - 티아졸릴렌인 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 12.

제5항 또는 제7항에 있어서, R이 H, 메톡시, $O(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3 , 모르폴리노메틸, 2 - 모르폴리노에톡시, 2R - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로필옥시, 2S - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로필옥시 또는 1,3 - 디히드록시 - 2 - 프로필옥시인 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 13.

제12항에 있어서, R이 $O(CH_2)_2OH$ 또는 $O(CH_2)_2NH_2$ 인 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 14.

제6항에 있어서, R이 $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3 , 모르폴리노메틸, 2 - 모르폴리노에톡시, 2R - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로필옥시, 2S - 2,3 - 디히드록시 - 1 - 프로필옥시 또는 1,3 - 디히드록시 - 2 - 프로필옥시인 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 15.

제14항에 있어서, R이 $O(CH_2)_2NH_2$ 인 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 16.

제5항 또는 제6항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로, 임의적으로 OH로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 3 - 내지 7 - 원 고리를 형성하는데 임의적으로 이 고리는 O, S, SO, SO_2 및 NR^6 로부터 선택되는 헤테로 잔기를 포함하며, 여기서 3 - 내지 7 - 원 고리는 하나 이상의 OH에 의해 치환되는 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 17.

제16항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 CH_3 이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 테트라히드로피란 - 4 - 일리덴, 피페리딘 - 4 - 일리덴, 1 - 메틸피페리딘 - 4 - 일리덴, 또는 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴 잔기를 형성하는 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 18.

제17항에 있어서, R^1 및 R^2 가 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 테트라히드로피란 - 4 - 일리덴, cis - 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴, trans - 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴 또는 피페리딘 - 4 - 일리덴 잔기를 형성하는 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 19.

제18항에 있어서, R^1 및 R^2 가 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 테트라히드로피란 - 4 - 일리덴, 피페리딘 - 4 - 일리덴 또는, 히드록시 치환기가 히드록사메이트 잔기와 cis 관계를 갖는 cis - 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴을 형성하는 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 20.

제7항에 있어서, R^1 및 R^2 가 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴 잔기를 형성하는 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 21.

제20항에 있어서, R^1 및 R^2 가 그들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 히드록시 치환기가 히드록사메이트 잔기와 cis 관계를 갖는 cis - 3,4 - 디히드록시시클로펜틸리덴을 형성하는 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 22.

제5항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)에서 R^3 가 메틸이고, 점선으로 표시된 상기 임의적 이중 결합이 존재하지 않는 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 23.

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 물질 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 아주반트(adjuvant) 또는 캐리어를 포함하는 제약 조성물.

청구항 24.

의약으로서 사용하기 위한 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 물질.

청구항 25.

MMP - 매개 질병, 상태 또는 과정의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 물질의 용도.

청구항 26.

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 물질을 효과량 투여하는 단계를 포함하는, MMP - 매개 질병, 상태 또는 과정의 치료 방법.

청구항 27.

하기에서 선택되는 화합물:

메틸4 - (4 - 옥소 - 피페리딘 - 1 - 일술포닐)테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트;

메틸4 - {[4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 4 - 히드록시 - 1 - 피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트;

메틸4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - (tert - 부톡시)에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트;

4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - tert - 부톡시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실산; 그리고

N - 히드록시 - 4 - [(4 - {4 - [6 - (2 - tert - 부톡시에톡시)피리딘 - 2 - 일] - 3 - 메틸페닐}피페리딘 - 1 - 일)술포닐]테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복사미드.

청구항 28.

하기에서 선택되는 화합물:

N - 히드록시1 - (tert - 부톡시카르보닐) - 4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 피페리딘 - 4 - 카르복사미드;

1 - (tert - 부톡시카르보닐) - 4 - [4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 피페리딘 - 4 - 카르복실산;

메틸1 - (tert - 부톡시카르보닐) - 4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 4 - 피페리딘카르복실레이트;

메틸4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}피페리딘 - 4 - 카르복실레이트;

메틸1 - 벤질 - 4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 벤질옥시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐} - 피페리딘 - 4 - 카르복실레이트;

메틸1 - 벤질 - 4 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 4 - 피페리딘카르복실레이트; 그리고

메틸2 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐]아세테이트.

청구항 29.

하기에서 선택되는 화합물:

N - 히드록시4 - [4 - (4 - {3 - (2 - [(N - tert - 부톡시카르보닐)아미노]에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복스아미드;

제조예 84;

메틸4 - [4 - (4 - {3 - (2 - [(tert - 부톡시카르보닐)아미노]에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트;

메틸4 - [4 - (4 - {3 - (2 - 아미노에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H 피란 - 4 - 카르복실레이트;

제조예 61;

메틸4 - [4 - (4 - {3 - (2 - 옥소에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트; 그리고

메틸4 - [4 - (4 - {3 - (2,2 - 디에톡시에톡시)페닐} - 3 - 메틸페닐) - 피페리딘 - 1 - 일술포닐] - 테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트.

청구항 30.

하기에서 선택되는 화합물:

4 - [4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일술포닐]테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실산;

메틸4 - {[4 - (4 - {6 - [2 - 히드록시에톡시]피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐)피페리딘 - 1 - 일]술포닐}테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트;

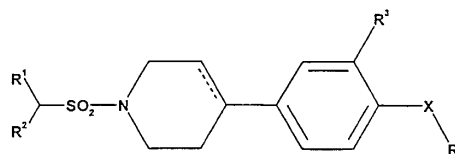
메틸4 - [4 - (4 - {6 - [2 - 벤질옥시]에톡시피리딘 - 2 - 일} - 3 - 메틸페닐) - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐]테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트; 그리고

메틸4 - [4 - (4 - 브로모 - 3 - 메틸페닐) - 1,2,3,6 - 테트라히드로피리딘 - 1 - 일술포닐]테트라히드로 - 2H - 피란 - 4 - 카르복실레이트.

청구항 31.

화학식 (VI)의 화합물:

< 화학식 VI >

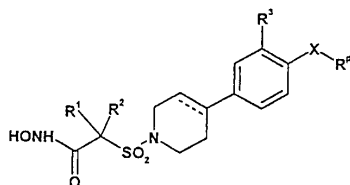


상기 식에서, 치환기 R^1 , R^2 , R^3 , X 및 R은 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항과 관련하여 상기 정의된 바와 같다.

청구항 32.

화학식 (VII)의 화합물:

< 화학식 VII >



상기 식에서, 치환기 R^1 , R^2 , R^3 및 X는 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, R^p 는 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 상응하는 화합물의 NH- 및/또는 OH- 보호된 형태이고, 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 상응하는 화합물은 유리 NH, NH_2 또는 OH 기를 포함한다.

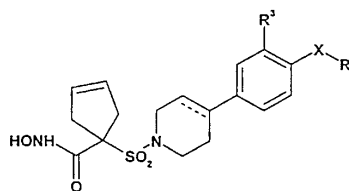
청구항 33.

제32항에서 정의된 화학식 (VII)의 상응하는 화합물을 탈보호시키는 단계를 포함하는, R이 유리 NH, NH_2 또는 OH 기를 포함하는, 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법.

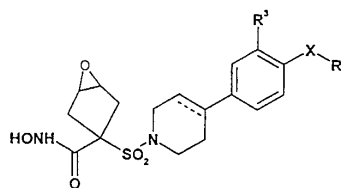
청구항 34.

화학식 (VIII) 또는 (IX)의 화합물:

< 화학식 VIII >



< 화학식 IX >

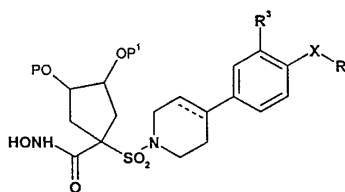


상기 식에서, R^3 , X 및 R은 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.

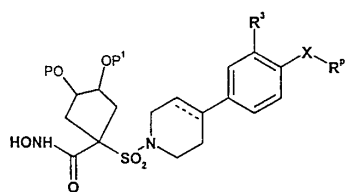
청구항 35.

화학식 (X) 또는 (XI)의 화합물:

< 화학식 X >



< 화학식 XI >

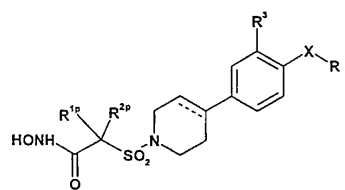


상기 식에서, R³, X 및 R은 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, R^P는 제32항에 정의된 바와 같고, P 및 P¹은 독립적으로 또는 함께 취할 수 있는 OH-보호기이다.

청구항 36.

화학식 (XII)의 화합물:

< 화학식 XII >



상기 식에서, R³, X 및 R은 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, R^{1P} 및 R^{2P}는, 탈보호되면 상응하는 제5항, 제6항 또는 제7항에 정의된 화학식 (I)의 상응하는 화합물이 되는, N- 및/또는 O-보호된 전구체이다.

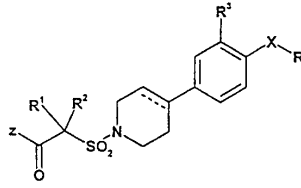
청구항 37.

제36항에 정의된 화학식 (XII)의 상응하는 화합물을 탈보호시키는 단계를 포함하는, R¹ 및/또는 R²가 유리 NH, NH₂ 또는 OH 기를 포함하는 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법.

청구항 38.

화학식 (II)의 화합물:

< 화학식 II >



상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , X 및 R은 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, Z는 클로로, 브로모, 요오도, C_{1-3} 알킬옥시 또는 HO와 같은 이탈기이다.

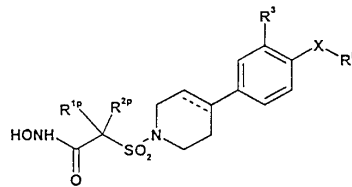
청구항 39.

제38항에서 정의된 화학식 (II)의 화합물을 히드록실아민과 반응시키는 단계를 포함하는, 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법.

청구항 40.

화학식 (XIII)의 화합물:

< 화학식 XIII >



상기 식에서, R^3 , X 및 R은 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, R^{1p} , R^{2p} 및 R은 독립적으로, 탈보호되면, R^1 , R^2 및 R이 유리 NH, NH_2 및/또는 OH 기를 포함하는 상응하는 제5항, 제6항 또는 제7항에서 정의된 화학식 (I)의 상응하는 화합물이 되는 N- 및/또는 O- 보호된 전구체이다.