



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0098946
(43) 공개일자 2007년10월05일

(51) Int. Cl.

C07D 401/10(2006.01) C07D 409/10(2006.01)

A61K 31/381(2006.01) A61K 31/4409(2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7019382

(22) 출원일자 2007년08월24일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년08월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/002557

국제출원일자 2006년01월25일

(87) 국제공개번호 WO 2006/081273

국제공개일자 2006년08월03일

(30) 우선권주장

60/647,271 2005년01월26일 미국(US)

(71) 출원인

알러간, 인코포레이티드

미합중국92612

캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525

(72) 발명자

르블롱, 베르트랑

프랑스, 에프-92320 샤틀용, 알레 데 달리아스 17

보솔레이, 에릭

프랑스, 파리 에프-75015, 비스 루 쇼브로 5

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

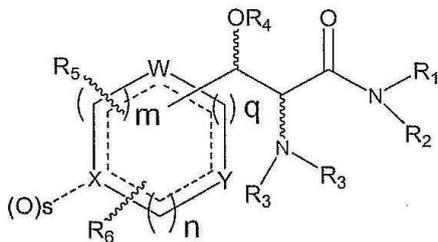
최경준

전체 청구항 수 : 총 68 항

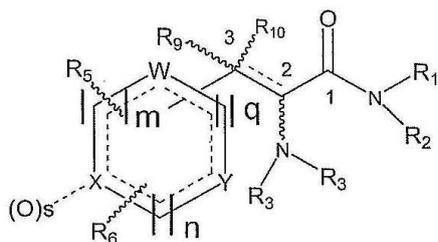
(54) 3-아릴-3-히드록시-2-아미노-프로피온산 아미드, 3-헤테로아릴-3-히드록시-2-아미노-프로피온산 아미드 및 진통 및/또는 면역자극 활성을 갖는 관련 화합물

(57) 요약

화학식 1



화학식 2



화학식 1 및 2의 화합물(여기서, 각각의 변수는 본 명세서에서 개시된 바와 같다)은 진통 활성 및 몇몇 경우에 면역증강 활성을 가진다.

(72) 발명자

타베른, 티에리

프랑스, 에프-62280 썬 마르탱 레즈 블로뉴 쉬르
메르, 루 미셸앙게-레지던스 르 발롱 21

도넬로, 존, 이.

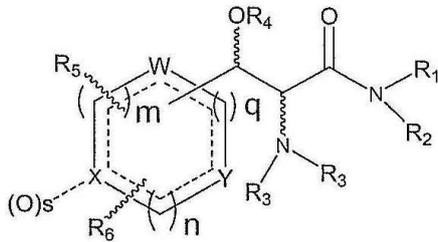
미합중국 캘리포니아 92629, 다나 포인트, 페퀴토
드라이브 34041

특허청구의 범위

청구항 1

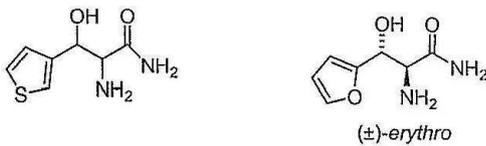
하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

(화학식 1)



[여기서,

화학식 1이 R₄가 H이고, R₁ 및 R₂가 질소와 함께 공동으로 피롤리디노 또는 모르폴리노 고리를 형성하고, m, n 및 q의 합은 3이고, W, X 및 Y 중 어느 것도 헤테로원자를 나타내지 않는 화합물을 포함하지 않는다는 조건 하에, 또한 화학식 1이 하기 화학식의 화합물들을 포함하지 않는다는 조건 하에,



R₁은 H 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₂는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬이고, 또는 R₁ 및 R₂가 질소와 함께 선택적으로 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성하고, 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 선택적으로 하나 또는 두 개의 COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, 할로젠 또는 시아노 기로 치환되거나, 탄소수 1 내지 6의 하나 또는 두 개의 알킬기로 치환되고, 또는 상기 고리의 하나 또는 두 개의 탄소는 산소에 부착되어 케토 기를 형성하고, 선택적으로 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로 원자를 선택적으로 포함하는 방향족 또는 비-방향족 5 또는 6원 고리와 축합되고;

R₃은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 아릴-알킬, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 아릴-(히드록시)알킬, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 헤테로아릴-알킬 또는 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 헤테로-(히드록시)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되거나, 또는 R₃은 CO-R₇, SO₂R₇ 또는 CO-O-R₇이고, 여기서, R₇은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, NH₂ 기 또는 알킬기가 탄소수 1 내지 6인 NH-CO 알킬기로 치환된 탄소수 1 내지 20의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 아릴-알킬 또는 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 헤테로아릴-알킬이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되며;

R₄는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬, CO-R₈이고, 여기서, R₈는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

물결선은 R 또는 S 배향을 가지는 탄소에 연결된 결합을 나타내고;

점선은 점선을 포함하는 고리가 방향족이라는 조건 하에 결합이 있거나 결합이 없는 것을 나타내고;

m, n 및 q는 m, n 및 q의 합이 2 또는 3이라는 조건 하에, 0, 1, 2 또는 3에서 독립적으로 선택된 정수이고;

s 는 영(0)이거나, 또는 X 가 N 이라면 s 는 영(0) 또는 1이고;

W , X 및 Y 는 독립적으로 CH , CR_5 , CR_6 또는 N , O 및 S 에서 독립적으로 선택된 헤테로원자를 나타내고;

R_5 및 R_6 은 H , 할로젠, 탄소수 1 내지 6 알킬, 할로젠 치환된 탄소수 1 내지 6 알킬, 탄소수 1 내지 6 알콕시 및 탄소수 1 내지 3 티옥시, 페닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

R_5 및 R_6 은 이들이 부착된 원자들과 함께 공동으로 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 카보시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 상기 헤테로시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 1 내지 3개의 헤테로원자가 독립적으로 N , O 및 S 에서 독립적으로 선택되고;

R_5 및 R_6 에 의해서 공동으로 형성된 상기 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 선택적으로 1 내지 6개의 R_9 기로 치환되고, 여기서, R_9 는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로부터 독립적으로 선택된다]

청구항 2

제 1 항에 있어서, 정수 m , n 및 q 의 합이 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, W , X 및 Y 기 중 하나가 N 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, R_5 및 R_6 가 이들이 부착된 원자들과 함께 공동으로 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 2 항에 있어서, W , X 및 Y 기 중 어느 것도 헤테로 원자를 나타내지 않는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, R_5 및 R_6 가 이들이 부착된 원자들과 함께 공동으로 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 정수 m , n 및 q 의 합이 2이고, 적어도 하나의 W , X 및 Y 기가 헤테로 원자인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, W , X 및 Y 중 오직 하나만이 헤테로원자를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 7 항에 있어서, W , X 및 Y 중 두 개가 각각 독립적으로 선택된 헤테로원자를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, R_6 가 H 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, R_6 가 2개 모두 H 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 10 항에 있어서, R₃ 중 하나는 H이고, 다른 R₃는 CO-R₇ 또는 탄소수 1 내지 20의 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제 10 항에 있어서, R₃가 독립적으로 H 및 탄소수 1 내지 10의 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, R₄가 CO-R₈인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, R₁ 및 R₂가 질소와 함께 4,5,6 또는 7원 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, R₁ 및 R₂가 질소와 함께 5원 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

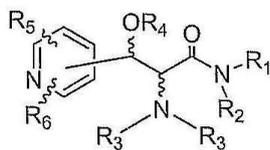
제 15 항에 있어서, R₁ 및 R₂가 질소와 함께 6원 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제 1 항에 있어서, R₆ 및 R₆가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

하기 식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



[여기서,

R₁은 H 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₂는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬이고, 또는 R₁ 및 R₂가 질소와 함께 선택적으로 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성하고, 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 선택적으로 하나 또는 두 개의 COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, 할로젠 또는 시아노 기로 치환되거나, 탄소수 1 내지 6의 하나 또는 두 개의 알킬기로 치환되고;

R₃은 CO-R₇ 또는 CO-O-R₇이고, 여기서, R₇은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 아릴-알킬, 아릴(히드록시)알킬, 헤테로아릴-알킬 또는 헤테로-(히드록시)알킬, 여기서, 알킬 잔기는 탄소수 1 내지 4이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되며;

R₄는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬, CO-R₈이고, 여기서, R₈는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

R₅ 및 R₆은 H, 할로젠, 탄소수 1 내지 6 알킬, 탄소수 1 내지 6 알콕시 및 탄소수 1 내지 3 티옥시로부터 독립적

으로 선택되거나, 또는

R₅ 및 R₆은 이들이 부착된 원자들과 함께 공동으로 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 카보시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 상기 헤테로시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 1 내지 3개의 헤테로원자가 독립적으로 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고;

R₅ 및 R₆에 의해서 공동으로 형성된 상기 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 선택적으로 1 내지 6개의 R₉ 기로 치환되고, 여기서, R₉는 할로겐, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시로부터 독립적으로 선택되고,

물결선은 알파 또는 베타 배향의 결합을 나타낸다]

청구항 20

제 19 항에 있어서, R₄가 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

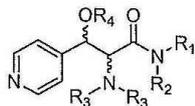
제 19 항에 있어서, R₆가 2개 모두 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제 19 항에 있어서, R₅ 및 R₆가 모두 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



청구항 24

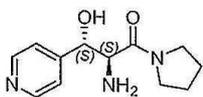
제 23 항에 있어서, R₄가 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제 23 항에 있어서, R₆가 2개 모두 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

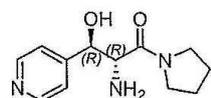
청구항 26

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



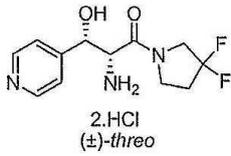
청구항 27

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



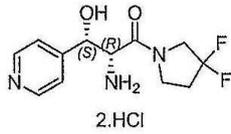
청구항 28

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



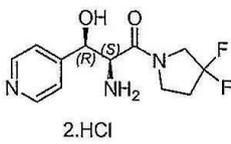
청구항 29

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



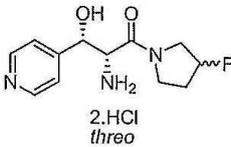
청구항 30

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



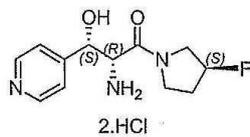
청구항 31

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



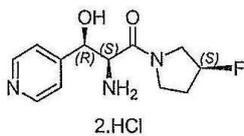
청구항 32

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



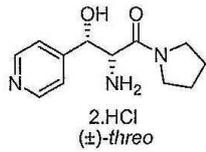
청구항 33

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



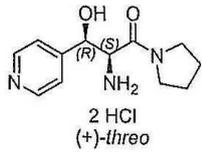
청구항 34

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



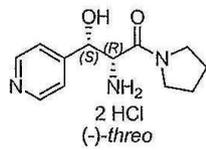
청구항 35

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



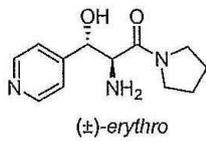
청구항 36

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



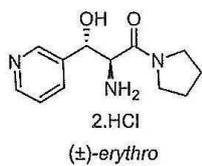
청구항 37

제 23 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



청구항 38

제 19 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



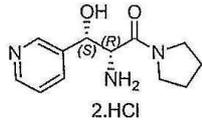
청구항 39

제 19 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



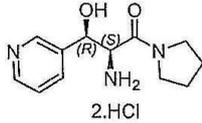
청구항 40

제 19 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



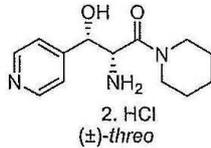
청구항 41

제 19 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



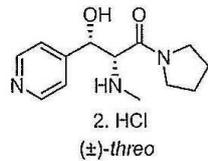
청구항 42

제 19 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



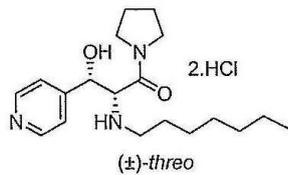
청구항 43

제 19 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



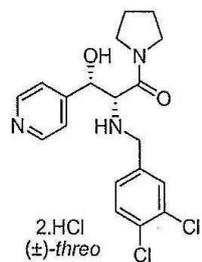
청구항 44

제 19 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



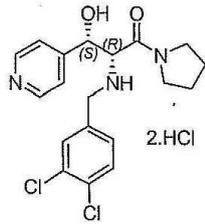
청구항 45

제 19 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



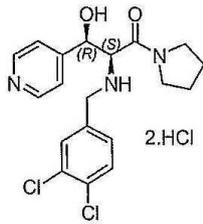
청구항 46

제 45 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



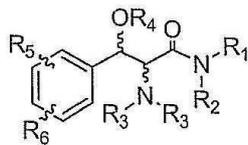
청구항 47

제 45 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



청구항 48

하기 식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



[여기서,

상기 화학식은 R₄가 H이고, R₁ 및 R₂가 질소와 함께 공동으로 피롤리디노 또는 모르폴리노 고리를 형성하는 화합물을 포함하지 않는다는 조건 하에,

R₁은 H 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₂는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬이고, 또는 R₁ 및 R₂가 질소와 함께 선택적으로 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성하고, 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 선택적으로 하나 또는 두 개의 COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, 할로젠 또는 시아노 기로 치환되거나, 탄소수 1 내지 6의 하나 또는 두 개의 알킬기로 치환되고;

R₃은 H, CO-R₇ 또는 CO-O-R₇이고, 여기서, R₇은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬, 아릴-알킬, 아릴(히드록시)알킬, 헤테로아릴-알킬 또는 헤테로아릴(히드록시)알킬, 여기서, 알킬 잔기는 탄소수 1 내지 4이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되며;

R₄는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬, CO-R₈이고, 여기서, R₈는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

R₅ 및 R₆은 H, 할로젠, 탄소수 1 내지 6 알킬, 탄소수 1 내지 6 알콕시 및 탄소수 1 내지 3 티옥시 및 페닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

R₅ 및 R₆은 이들이 부착된 원자들과 함께 공동으로 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 카보시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 상기 헤테로시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를

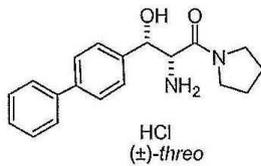
가지고, 1 내지 3개의 헤테로원자가 독립적으로 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고;

R₅ 및 R₆에 의해서 공동으로 형성된 상기 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 선택적으로 1 내지 6개의 R₉ 기로 치환되고, 여기서, R₉는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로부터 독립적으로 선택되고,

물결선은 R 또는 S 배향을 가지는 탄소에 연결된 결합을 나타낸다.]

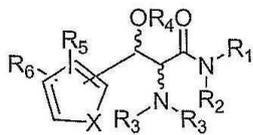
청구항 49

제 48 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



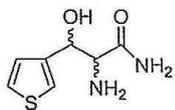
청구항 50

하기 식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



[여기서,

상기 화학식이 하기 화학식의 화합물을 포함하지 않는다는 조건 하에,



X는 O 또는 S이고;

R₁은 H 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₂는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬이고, 또는 R₁ 및 R₂가 질소와 함께 선택적으로 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 선택적으로 하나 또는 두 개의 COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, 할로젠 또는 시아노 기로 치환되거나, 탄소수 1 내지 6의 하나 또는 두 개의 알킬기로 치환되고;

R₃은 H, CO-R₇ 또는 CO-O-R₇이고, 여기서, R₇은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 아릴-알킬, 아릴(히드록시)알킬, 헤테로아릴-알킬 또는 헤테로아릴(히드록시)알킬, 여기서, 알킬 잔기는 탄소수 1 내지 4이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되며;

R₄는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬, CO-R₈이고, 여기서, R₈는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

R₅ 및 R₆은 H, 할로젠, 탄소수 1 내지 6 알킬, 탄소수 1 내지 6 알콕시 및 탄소수 1 내지 3 티옥시로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

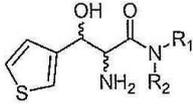
R₅ 및 R₆은 이들이 부착된 원자들과 함께 공동으로 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 카보시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 상기 헤테로시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 1 내지 3개의 헤테로원자가 독립적으로 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고;

R₅ 및 R₆에 의해서 공동으로 형성된 상기 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 선택적으로 1 내지 6개의 R₉ 기로 치환되고, 여기서, R₉는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시로부터 독립적으로 선택되고,

물결선은 R 또는 S 배향을 가지는 탄소에 연결된 결합을 나타낸다.]

청구항 51

제 50 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



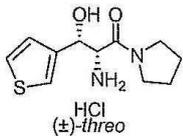
청구항 52

제 51 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



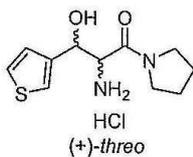
청구항 53

제 51 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



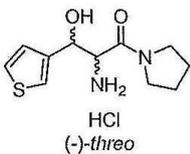
청구항 54

제 53 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



청구항 55

제 53 항에 있어서, 하기의 화학식을 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



청구항 56

제 1 항에 따른 화합물을 포함하는 진통 효과를 가지는 약제학적 조성물을 사용하여 이러한 처치가 필요한 포유류를 처치하는 방법.

청구항 57

제 56 항에 있어서, 제 34 항에 따른 화합물을 포함하는 진통 효과를 가지는 약제학적 조성물을 사용하여 이러한 처치가 필요한 포유류를 처치하는 방법.

청구항 58

제 56 항에 있어서, 제 36 항에 따른 화합물을 포함하는 진통 효과를 가지는 약제학적 조성물을 사용하여 이러한 처치가 필요한 포유류를 처치하는 방법.

청구항 59

제 1 항에 따른 화합물을 포함하는 면역자극 효과를 가지는 약제학적 조성물을 사용하여 이러한 처치가 필요한 포유류의 면역계를 자극하는 방법.

청구항 60

제 59 항에 있어서, 제 35 항에 따른 화합물을 포함하는 면역자극 효과를 가지는 약제학적 조성물을 사용하여 이러한 처치가 필요한 포유류의 면역계를 자극하는 방법.

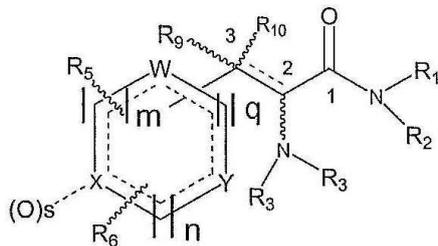
청구항 61

제 59 항에 있어서, 제 37 항에 따른 화합물을 포함하는 면역자극 효과를 가지는 약제학적 조성물을 사용하여 이러한 처치가 필요한 포유류의 면역계를 자극하는 방법.

청구항 62

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

(화학식 1)



[여기서,

R₁은 H 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

R₂는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬이고, 또는 R₁ 및 R₂가 질소와 함께 선택적으로 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성하고, 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 선택적으로 하나 또는 두 개의 COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, 할로젠 또는 시아노기로 치환되거나, 탄소수 1 내지 6의 하나 또는 두 개의 알킬기로 치환되고, 또는 상기 고리의 하나 또는 두 개의 탄소는 산소에 부착되어 케토기를 형성하고, 선택적으로 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 방향족 또는 비-방향족 5 또는 6원 고리와 축합되고;

R₃은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 아릴-알킬, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 아릴-(히드록시)알킬, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 헤테로아릴-알킬 또는 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 헤테로-(히드록시)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴기는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되거나, 또는 R₃은 CO-R₇, SO₂R₇ 또는 CO-O-R₇이고, 여기서, R₇은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, NH₂ 기 또는 알킬기가 탄소수 1 내지 6인 NH-CO 알킬기로 치환된 탄소수 1 내지 20의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 아릴-알킬 또는 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4인 헤테로아릴-알킬이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴기는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택

택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되며;

물결선은 R 또는 S 배향을 가지는 탄소에 연결된 결합을 나타내고;

점선은 점선을 포함하는 고리가 방향족이라는 조건 하에 결합이 있거나 결합이 없는 것을 나타내고;

R₉ 및 R₁₀은 (1) R₉은 NOR₁₁이고, R₁₀은 존재하지 않음, (2) R₉은 OR₁₁이고, R₁₀은 탄소수 1 내지 6의 알킬임, (3) 프로피온산 잔기의 탄소 2와 탄소 3 사이의 점선이 결합을 나타내고, R₉은 H 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고 R₁₀은 존재하지 않음으로 구성된 그룹에서 선택된 조합 중의 하나이고;

R₁₁은 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 CO-R₂이고, 여기서, R₂는 탄소수 1 내지 6의 알킬이며;

m, n 및 q는 m, n 및 q의 합이 2 또는 3이라는 조건 하에, 0, 1, 2 또는 3에서 독립적으로 선택된 정수이고;

s는 영(0)이거나, 또는 X가 N이라면 s는 영(0) 또는 1이고;

W, X 및 Y는 독립적으로 CH, CR₅, CR₆ 또는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택된 헤테로원자를 나타내고;

R₅ 및 R₆은 H, 할로젠, 탄소수 1 내지 6 알킬, 할로젠 치환된 탄소수 1 내지 6 알킬, 탄소수 1 내지 6 알콕시 및 탄소수 1 내지 3 티옥시, 페닐로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

R₅ 및 R₆은 이들이 부착된 원자들과 함께 공동으로 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 카보시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 상기 헤테로시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 1 내지 3개의 헤테로원자가 독립적으로 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고;

R₅ 및 R₆에 의해서 공동으로 형성된 상기 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 선택적으로 1 내지 6개의 R₁₂ 기로 치환되고, 여기서, R₁₂는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 3의 티옥시로부터 독립적으로 선택된다]

청구항 63

제 62 항에 있어서, 정수 m, n 및 q의 합이 3인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 64

제 62 항에 있어서, W, X 및 Y 기 중 하나가 N인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 65

제 62 항에 있어서, R₁ 및 R₂가 질소와 함께 5원 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 66

제 62 항에 있어서, R₉은 NOR₁₁이고, R₁₀은 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 67

제 62 항에 있어서, R₉은 메틸이고, R₁₀은 OR₁₁인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 68

제 62 항에 있어서, 탄소 2와 탄소 3 사이의 점선이 결합을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

명세서

기술분야

<1> 우선권 주장: 본 출원은 2005년 1월 26일 출원된 미국 가출원 일련번호 60/647,271의 우선권을 주장한다.

<2> 본 발명은 3-아릴-3-히드록시-2-아미노-프로피온산 아미드, 3-헤테로아릴-3-히드록시-2-아미노-프로피온산 아미

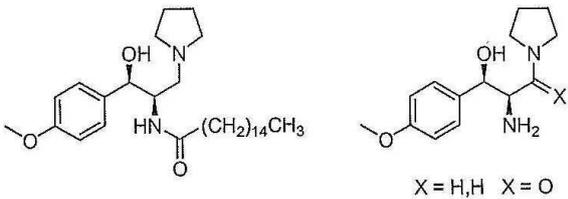
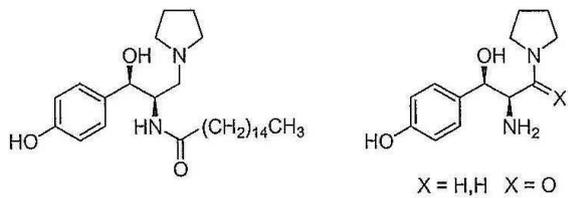
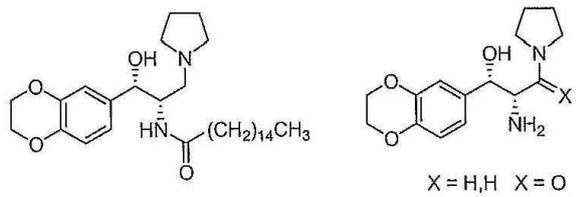
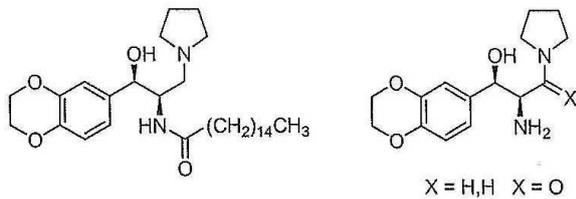
드에 관한 것이고, 진통 활성 및 몇몇 경우의 면역자극 활성을 가지는 관련 화합물에 관한 것이다.

<3> 본 발명은 또한 포유류에서 통증을 완화시키거나 제거하기 위한 및/또는 포유류에서 면역계를 자극하기 위한 활성 성분으로서 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 상기한 약제학적 조성물을 진통제 및/또는 면역자극제로서 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

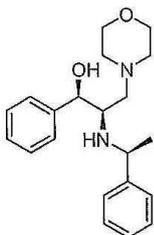
<4> "3-아릴-3-히드록시-2-아미노-프로피온산 아미드의 유도체, 3-헤테로아릴-3-히드록시-2-아미노-프로피온산 아미드의 유도체, 1-아릴-1-히드록시-2,3-디아미노-프로필 아민, 1-헤테로아릴-1-히드록시-2,3-디아미노-프로필 아민"의 하나 이상의 일반적인 정의에 속하는 몇몇 화합물들이 특허들 및 과학 문헌들에 공지되어 있다.

<5> 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 US 2003/0153768; US 2003/0050299가 상기한 공지 화합물들의 몇몇 예를 개시한다. 이러한 참조문헌의 N-아실 화합물은 N-아실스핑고신 글루코실트랜스페라아제 억제제로서 유용한 것으로 언급되어 있으며, 아미드 및 환원된 화합물이 이들의 제조에 있어서 중간물질로서 설명된다. 이러한 참조문헌의 화합물의 특정한 실례를 하기에 나타내었다:



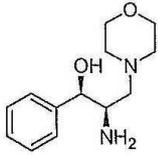
<6>

<7> 문헌 Shin et al. Tetrahedron Asymmetry, 2000, 11, 3293-3301은 하기의 화합물들을 개시한다:



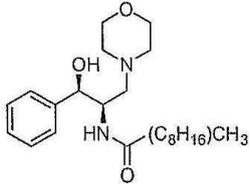
<8>

<9> (1R,2R)-2-((S)-1-페닐에틸아미노)-3-모르폴리노-1-메틸프로판-1-올



<10>

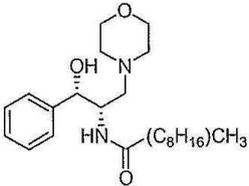
<11> (1R,2R)-2-아미노-3-모르폴리노-1-메틸프로판-1-올



<12>

<13> D-트레오-PDMP

<14> 본 발명의 방법에 사용된 L-트레오-PDMP 및 몇 가지 공지된 화합물들이 거울상이성질체 및 라세미 형태로서 Matreya, LLC Pleasant Gap(Pennsylvania 소재)로부터 상업적으로 입수가능하다.

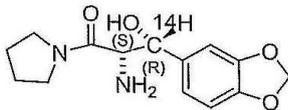


<15>

<16> L-트레오-PDMP

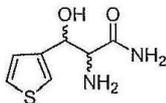
<17> 동일한 또는 연관된 기재에 기초하여 서로 모두 관련된 미국 특허 5,945,442; 5,952,370; 6,030,995 및 6,051,598은 상기한 공지의 화합물들과 구조적으로 유사한 화합물들을 기재한다. 이러한 미국 특허 참조문헌들의 화합물들은 글루코실세라마이드(GlcCer) 합성효소의 억제제로서 언급된다.

<18> 문헌 Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals (1996), 38(3), 285-97는 다음의 화합물을 개시한다.



<19>

<20> 공개된 PCT 출원 WO 01/38228은 크로마토그래피 방법과 관련하여 하기 화합물을 개시한다.



<21>

<22> Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija(1965) (4), 474-7에서 Kastorn 등은 하기의 화합물을 개시한다.



<23>

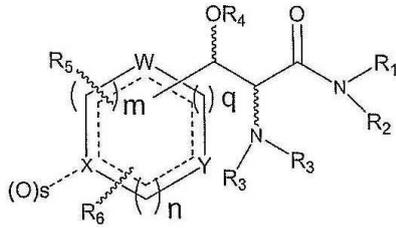
<24> 주의할 것은, 본 발명자들이 가장 잘 알고 있는 바에 의하면, 본 발명의 신규 화합물과 유사한 종래 기술의 어떤 화합물도 종래 기술에서는 진통제 또는 면역자극제로서 공지된 바가 없다는 것이다.

발명의 상세한 설명

<25> 발명의 개요

<26> 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 1



<27>

<28> 여기서,

<29> 화학식 1이 R₄가 H이고, R₁ 및 R₂가 질소와 함께 공동으로 피롤리디노 또는 모르폴리노 고리를 형성하고, m, n 및 q의 합은 3이고, W, X 및 Y 중 어느 것도 헤테로원자를 나타내지 않는 화합물을 포함하지 않는다는 조건 하에, 또한 화학식 1이 하기 화학식의 화합물들을 포함하지 않는다는 조건 하에,



DL-erythro

<30>

<31> R₁은 H 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

<32> R₂는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬이고, 또는 R₁ 및 R₂가 질소와 함께 선택적으로 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성하고, 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 선택적으로 하나 또는 두 개의 COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, 시아노 또는 할로젠 기로 치환되거나, 탄소수 1 내지 6의 하나 또는 두 개의 알킬기로 치환되고, 또는 상기 고리의 하나 또는 두 개의 탄소는 산소에 부착되어 케토 기를 형성하고, 선택적으로 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로 원자를 선택적으로 포함하는 방향족 또는 비-방향족 5 또는 6원 고리와 축합되고;

<33> R₃은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 아릴-알킬, 아릴-(히드록시)알킬, 헤테로아릴-알킬 또는 헤테로-(히드록시)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 알킬 잔기는 탄소수 1 내지 4이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 6의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되거나, 또는 R₃은 CO-R₇, SO₂R₇ 또는 CO-O-R₇이고, 여기서, R₇은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, NH₂ 기 또는 NH-CO 알킬기로 치환된 탄소수 1 내지 20의 알킬, 여기서, 알킬기는 탄소수 1 내지 6이고, 아릴 또는 헤테로아릴, 아릴-알킬 또는 헤테로아릴-알킬이고, 여기서, 알킬 잔기는 탄소수 1 내지 4이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 6의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되며;

<34> R₄는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬, CO-R₈이고, 여기서, R₈는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

<35> 물결선은 R 또는 S 배향을 가지는 탄소에 연결된 결합을 나타내고;

<36> 점선은 점선을 포함하는 고리가 방향족이라는 조건 하에 결합이 있거나 결합이 없는 것을 나타내고;

<37> m, n 및 q는 m, n 및 q의 합이 2 또는 3이라는 조건 하에, 0, 1, 2 또는 3에서 독립적으로 선택된 정수이고;

<38> s는 영(0)이거나, 또는 X가 N이라면 s는 영(0) 또는 1이고;

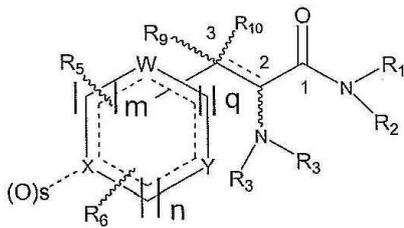
<39> W, X 및 Y는 독립적으로 CH, CR₆, CR₆ 또는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택된 헤테로원자를 나타내고;

<40> R₅ 및 R₆은 H, 할로젠, 탄소수 1 내지 6 알킬, 할로젠 치환된 탄소수 1 내지 6 알킬, 탄소수 1 내지 6 알콕시

및 탄소수 1 내지 6 티옥시, 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 또는

- <41> R₅ 및 R₆은 이들이 부착된 원자들과 함께 공동으로 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 카보시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 상기 헤테로시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 1 내지 3개의 헤테로원자가 독립적으로 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고;
- <42> R₅ 및 R₆에 의해서 공동으로 형성된 상기 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 선택적으로 1 내지 6개의 R₉ 기로 치환되고, 여기서, R₉는 할로겐, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 6의 티옥시로부터 독립적으로 선택된다.
- <43> 본 발명은 또한 화학식 2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 2

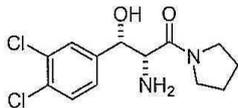


- <44>
- <45> R₁은 H 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,
- <46> R₂는 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬이고, 또는 R₁ 및 R₂가 질소와 함께 선택적으로 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성하고, 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 선택적으로 하나 또는 두 개의 COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, 시아노 또는 할로겐 기로 치환되거나, 탄소수 1 내지 6의 하나 또는 두 개의 알킬기로 치환되고, 또는 상기 고리의 하나 또는 두 개의 탄소는 산소에 부착되어 케토 기를 형성하고, 선택적으로 상기 4, 5, 6 또는 7원 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로 원자를 선택적으로 포함하는 방향족 또는 비-방향족 5 또는 6원 고리와 축합되고;
- <47> R₃은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 아릴-알킬, 아릴-(히드록시)알킬, 헤테로아릴-알킬 또는 헤테로-(히드록시)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 알킬 잔기는 탄소수 1 내지 4이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 6의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되거나, 또는 R₃은 CO-R₇, SO₂R₇ 또는 CO-O-R₇이고, 여기서, R₇은 H, 탄소수 1 내지 20의 알킬, NH₂, NHCOR₇ 또는 NHCOR₇ 기로 치환된 탄소수 1 내지 20의 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 아릴-알킬 또는 헤테로아릴-알킬이고, 여기서, 알킬 잔기는 탄소수 1 내지 4이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 6의 티옥시로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 기들로 선택적으로 치환되며;
- <48> 물결선은 R 또는 S 배향을 가지는 탄소에 연결된 결합을 나타내고;
- <49> 점선은 점선을 포함하는 고리가 방향족이라는 조건 하에 결합이 있거나 결합이 없는 것을 나타내고;
- <50> R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 H, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 OR₁₁이고, 프로피온산 잔기의 탄소 2와 3 사이의 점선이 결합을 나타낸다면 R₁₀이 존재하지 않고 R₉이 OR₁₁이 아니라는 조건 하에, 또한 R₉이 OR₁₁이면 R₁₀이 수소가 아니라는 조건 하에, R₉ 및 R₁₀은 공동으로 NOR₁₁을 나타내고;
- <51> R₁₁은 H, 탄소수 1 내지 6 알킬 또는 CO-R₂이고, 여기서, R₂는 탄소수 1 내지 6 알킬이고;
- <52> m, n 및 q는 m, n 및 q의 합이 2 또는 3이라는 조건 하에, 0, 1, 2 또는 3에서 독립적으로 선택된 정수이고;
- <53> s는 영(0)이거나, 또는 X가 N이라면 s는 영(0) 또는 1이고;

- <54> W, X 및 Y는 독립적으로 CH, CR₆, CR₆ 또는 N, O 및 S에서 독립적으로 선택된 헤테로원자를 나타내고;
- <55> R₅ 및 R₆은 H, 할로젠, 탄소수 1 내지 6 알킬, 할로젠 치환된 탄소수 1 내지 6 알킬, 탄소수 1 내지 6 알콕시 및 탄소수 1 내지 6 티옥시, 페닐로부터 독립적으로 선택되고, 또는
- <56> R₅ 및 R₆은 이들이 부착된 원자들과 함께 공동으로 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 카보시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 상기 헤테로시클릭 고리는 고리 내에 5 또는 6개의 원소를 가지고, 1 내지 3개의 헤테로원자가 독립적으로 N, O 및 S에서 독립적으로 선택되고;
- <57> R₅ 및 R₆에 의해서 공동으로 형성된 상기 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 선택적으로 1 내지 6개의 R₉ 기로 치환되고, 여기서, R₉는 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 및 탄소수 1 내지 6의 티옥시로부터 독립적으로 선택된다.
- <58> 본 발명은 또한 진통제 및/또는 면역자극제로서 포유류에 사용되는 상기한 신규 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 진통제 또는 면역자극제로서 이러한 약제학적 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

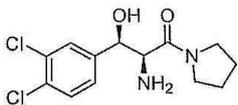
<59> 발명의 상세한 설명

<60> 본 발명의 화합물의 일반적인 설명은 본 특허출원의 발명의 개요 부분에서 제공한다. 본 발명의 대부분의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하므로, 화합물은 거울상이성질체뿐만 아니라 부분입체이성질체 형태로서 존재할 수 있다. 실제로, 대부분의 본 발명의 화합물은 서로 인접한 두 개의 비대칭 탄소를 가지므로, 에리스로(erythro) 또는 트레오(threo) 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 두 가지 형태는 우선성(D) 또는 좌선성(L) 거울상이성질체를 가진다. 진통 활성을 위한 본 발명에서 트레오 형태가 일반적으로 바람직하지만, 별도의 언급이 없다면, 본 발명의 범주에는 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물 또는 라세미 혼합물이 포함된다. 앞선 관점에서, 본 출원에서 "DL" 또는 "(+/-)" 또는 "(±)" 표시는 두 가지 거울상이성질체가 동량으로 또는 다른 양으로 존재하는 경우의 혼합물을 포함하는, 순수한 우선성 거울상이성질체, 순수한 좌선성 거울상이성질체 및 모든 라세미 혼합물을 포함하는 것으로 명백하게 이해되어야 한다. 더욱이, 하기의 실시예에서와 같이, 많은 구조식을 간단히 표현하기 위해서, 실제로 거울상이성질체 중 하나만을 나타내지만 "DL" 또는 "(+/-)" 또는 "(±)" 표시가 있다면 화학식에 실제로 나타낸 구조의 거울상이성질체 형태(거울상)를 또한 포함하는 것이다.



- <61>
- <62> HCl
- <63> DL-트레오(하나의 거울상이성질체만 표시)

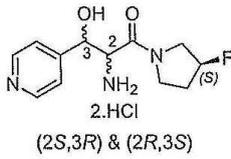
<64> 따라서, 상기 실시예에서, 하나의 거울상이성질체만을 나타내었지만, 화학식의 아래에 "DL" (또는 "(+/-)" 또는 "(±)") 표시가 있기 때문에, 이의 광학 이성질체



- <65>
- <66> HCl
- <67> DL-트레오(다른 거울상이성질체 표시)
- <68> 및 두가지 광학 이성질체의 모든 라세미 혼합물이 또한 포함된다.

<69> 본 발명의 몇몇 화합물의 경우에 거울상이성질체는 트레오이고, 몇몇 경우에는 에리스로이며, 동일한 쌍에서도 한가지 거울상이성질체가 반대 거울상이성질체보다 특히 진통제로서 더욱 활성이다: 이러한 이유 때문에, 동일한 화합물의 라세미 혼합물 또는 반대 거울상이성질체가 종래 기술에 이미 기재된 적이 있다고 하더라도, 다른 것보다 특히 더욱 활성인 분리된 거울상이성질체가 신규하고 진보성있는 조성물로서 고려된다.

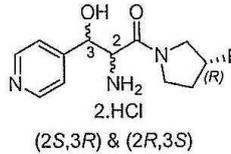
<70> 본 발명의 신규한 화합물 몇몇은 3개 이상의 비대칭 중심을 포함한다. 예로서, 명세서에서 화합물 214로 명명한 하기의 화합물이 있다.



<71>

<72> 화합물 214

<73> 화합물 214의 설명에서 나타난 화학식은 트레오 이성질체의 두 가지 화합물을 나타내나, 나타난 두 가지 화합물은 서로 거울상이 아니며, 부분입체이성질체이다. 또 다른 이성질체 쌍은 화합물 215로 명명하여 나타내었다.



<74>

<75> 화합물 215

<76> 상기한 예들을 염두에 둔다면, 넓은 관점에서 모든 이성질체, 거울상이성질체 및 라세미 혼합물이 본 발명의 범주에 포함된다 하더라도, 해당 분야의 당업자는 각각의 설명한 실시예의 범주를 쉽게 이해할 것이다.

<77> 일반적인 설명 및 화합물의 정의에서 "알킬"이라는 용어는 직쇄뿐 아니라 측쇄 알킬기를 포함한다.

<78> 일반적으로, 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기와 함께 염을 형성할 수 있으며, 화학식 1 및 화학식 2의 화합물의 이러한 약제학적으로 허용가능한 염이 또한 본 발명의 범주에 속한다.

<79> 화학식 1의 신규한 화합물을 참조하여, 본 발명의 바람직한 화합물의 한 부류에서는, W, X 및 Y 기 중 어느 것도 헤테로원자가 아니다. 이러한 부류에서, 화합물은 m, n 및 q의 합이 3이고 방향족기가 치환되지 않거나 하나 이상의 할로젠, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 1 내지 6의 할로젠 치환된 알킬로 치환된 경우가 바람직하다. 이러한 부류의 화합물은 또한 R₅ 및 R₆기가 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하는 것이 바람직하다.

<80> 화학식 1에 따른 바람직한 화합물의 다른 부류에서는, W, X 및 Y 기 중 하나가 헤테로원자, 바람직하게는 질소를 나타내며, m, n 및 q의 합은 3이다.

<81> 화학식 1에 따른 또다른 바람직한 화합물의 부류에서, W, X 및 Y 는 N, O 또는 S에서 선택된 헤테로원자를 나타내며, m, n 및 q의 합은 2이다.

<82> 역시 화학식 1의 화합물을 참조하여, R₄가 H 또는 아실 기인 경우의 화합물이 바람직하고, H인 경우 더욱 바람직하다.

<83> R₃를 참조하여, 화학식 1에 따른 화합물은 R₃ 두 개가 모두 H인 것이 바람직하고, 하나의 R₃는 H이고, 다른 하나는 벤질, 모노할로게노, 디할로게노, 메틸 또는 메톡시 치환된 벤질, 시클로헥실, 탄소수 1 내지 7의 알킬, COR₇, COOR₇인 것이 바람직하며, 여기서, R₇는 탄소수 1 내지 15의 알킬, 벤질옥시, 페닐, 메톡시페닐, 모노할로젠 또는 디할로게노 치환된 페닐, 2-히드록시-1-페닐에틸기 또는 자체가 NH₂, NHCOR₇ 또는 NHCOOR₇ 기로 치환된 탄소수 1 내지 20의 알킬기이다.

<84> 화학식 1의 화합물에서 R₁ 및 R₂를 참조하여, 본 발명에 따르면, R₁ 및 R₂이 공동으로 피롤리딘, 3-플루오로 또는 3,3-디플루오로 또는 3-히드록시 치환된 피롤리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진, 알킬 치환된 피페라진(여기서, 알킬은 탄소수 1 내지 6), 아제티딘, 테트라히드로티아졸, 인돌린 또는 2H-피롤 고리이거나, 또는 R₁ 및 R₂는 두 개의 탄소수 1 내지 3의 알킬기이다.

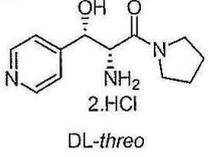
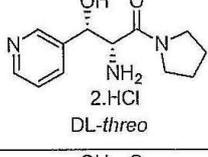
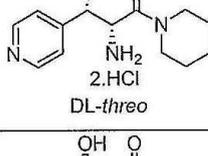
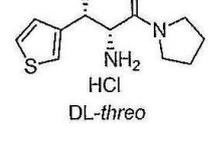
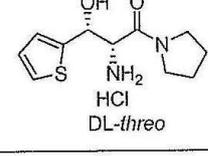
<85> 화학식 2의 신규 화합물을 참조하여, W, X, Y, m, n, q, R₁, R₂, R₅, R₆, R₃에 대하여, 일반적으로 이러한 변수가 화학식 1의 화합물에서와 동일하게 선호되는 화합물이 바람직하다.

- <86> R₉ 및 R₁₀을 참조하여, R₉ 및 R₁₀가 모두 수소인 화합물이 일반적으로 바람직하며, 이들 두 가지 변수 중 하나가 히드록시이고 다른 하나가 탄소수 1 내지 6의 알킬인 화합물이 바람직하며, R₉ 및 R₁₀가 공동으로 NOR₁₁ 기를 형성하는 화합물이 바람직하고, R₉이 수소이고 탄소 2와 3 사이의 접선이 이중 결합을 나타내고 R₁₀가 존재하지 않는 화합물이 바람직하다. R₁₁을 참조하여, 화학식 2의 화합물은 R₁₁이 H 또는 COR₁₂이고, R₁₂가 탄소수 1 내지 3의 알킬인 것이 바람직하다.
- <87> R₁ 및 R₂가 질소와 함께 공동으로 5원 고리를 형성하고, R₃ 두 개가 모두 H이거나, 하나의 R₃는 H이고 다른 하나는 포르밀인 화학식 2의 화합물이 여전히 더욱 바람직하다.
- <88> 현재 가장 바람직한 본 발명의 신규한 화합물을 구조식과 함께 진통제 및/또는 면역자극제로서 작용하는 능력과 관련된 예시 화합물의 활성을 나타낸 하기 표 및/또는 설명에 개시한다.
- <89> 생물학적 활성, 투여 모드
- <90> 본 발명의 신규한 화합물은 포유류에서 진통활성 및/또는 면역자극활성을 가진다. 도입부에서 설명한 그 자체로 공지된 일부 화합물들이 역시 본 발명에 의해서 포유류에서 진통효과를 가지는 것으로 밝혀졌다. 본 발명자들이 잘 알고 있는 바에 의하면, 공지된 화합물의 진통 또는 면역자극 생물학적 활성은 이전에는 알려져 있지 않았다.
- <91> 만성통증(특히, 말초 신경병증)에 대한 화합물의 진통 효과를 측정하기 위한 해당 분야에서 허용되는 모델 또는 예세이는 Kim and Chung 1992, Pain 150, pp 355-363 (Chung model)로 알려진 모델이다. 이 모델은 실험 동물에서 L5(및 선택적으로 L6) 척수 신경을 한쪽으로 수술적으로 결찰하는 것을 포함한다. 수술에서 회복한 래트는 체중이 증가하고 일반적인 활동성 레벨이 정상 래트와 유사하게 나타난다. 그러나, 이러한 래트는 발에 이상이 나타나고, 뒷발이 다소 외번(evert)되고, 발가락이 한데 붙어있다. 더욱 중요하게, 수술의 영향을 받은 한쪽 뒷발은 낮은-스레스홀드의 기계적 자극에 민감하게 되는 것으로 나타나며, 건드리는 것에도 약한 감각 대신에 통증을 느끼게 될 것이라는 것이다. 정상적인 비-통증성 접촉에 대한 이러한 민감성, 소위 "접촉 이질통"은 수술 후 첫 주 내에 발현하며 적어도 2개월간 지속된다. 이질통 반응은 자극을 피하기 위하여 수술의 영향을 받은 뒷발을 들고, 발을 핥고, 수초 동안 발을 공중에 두고 있는 것을 포함한다. 대조구에서는 이러한 반응들을 정상적으로는 전혀 볼 수 없다.
- <92> 접촉 이질통을 제공하기 위해서는, 수술 전에 래트를 마취한다. 수술 부위를 면도하고 베타딘 또는 노바카인을 사용하여 준비시킨다. 흉추 XIII로부터 아래쪽으로 천골을 향해 절개한다. L4-S2 레벨에서 근육 조직을 척추(왼쪽)로부터 분리한다. L6 척추의 위치를 잡고 L4-L6 척수 신경을 노출하도록 작은 룬저를 사용하여 횡돌기를 조심스럽게 떼어낸다. L5 및 L6 척수 신경을 분리하고, 6-0 견사로 단단히 결찰한다. 척수 신경의 결찰을 실시하지 않는 것을 제외하고는 동일한 수술을 대조구인 오른쪽에 실시한다.
- <93> 완전히 지혈한 다음 상처를 봉합한다. 소량의 항생 연고를 절개부에 바르고, 래트를 조절된 열-온도 램프가 있는 회복 플라스틱 케이지로 옮겼다.
- <94> 실험 당일, 수술 후 적어도 7일에, 전형적으로 실험 그룹당 6마리의 래트에 시험 약물을 복강내 주사(i.p.)하거나 경구로 위관 공급(p.o.)한다. i.p. 투여의 경우, 화합물은 H₂O로 조성하고, 복강에 주사하여 1ml/kg 체중의 부피를 투여한다. p.o. 투여의 경우, 화합물은 H₂O로 조성하고, 식도를 통해 위장으로 천천히 들어가는 18-게이지, 3-인치 위관공급 니들을 사용하여 1ml/kg 체중의 부피를 투여한다.
- <95> 뻗뻗함이 검증하는 일련의 미세한 털인 폰 프레이 털(von Frey hair)를 사용하여 접촉 이질통(tactile allodynia)을 측정한다. 래트를 철망 바닥으로 된 플라스틱 케이지에 넣고 약 30분간 익숙해 지도록 두었다. 약물투여전 베이스 라인을 정하기 위해, 철망을 통해 수직으로 폰 프레이 털을 약간 구부러질 정도로 충분한 힘으로 래트 뒷발의 발바닥 중간부에 대고 6-8초간 둔다. 가해진 힘은 0.41 내지 15.1 그램의 범위로 계산되었다. 발을 재빨리 빼는 경우, 양성 반응으로 간주한다. 정상적인 동물은 이 범위의 자극에는 반응하지 않을 것이나, 수술적으로 결찰된 경우엔 1-2 그램 털에 반응해서 발을 뺄 것이다. 본 명세서에 참조로 병합되어 있는, Dixon, W.J., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:441-462(1980)의 방법을 사용하여 50% 발 뻗 스투스홀드를 결정한다. 접촉 이질통은 약물 투여전, 및 약물 투여 15분 후, 30분 후 및 60분 후에 측정한다. 약물 투여후 스투스홀드를 약물투여전 스투스홀드와 비교하고, 15.1 그램의 정상적인 스투스홀드에 기초하여 접촉 민감도의 퍼센트 반전(percent reversal)을 계산한다.

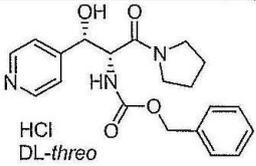
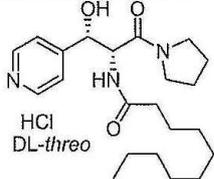
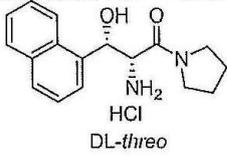
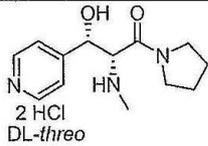
<96>

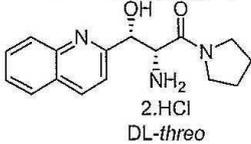
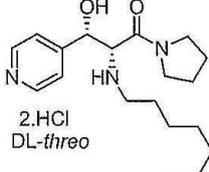
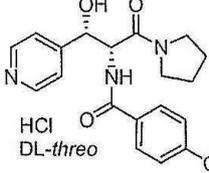
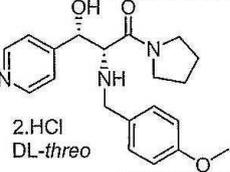
하기 표 1은 본 발명의 예시 화합물을 사용하여 Chung 모델에서 얻은 통증 반전의 정도를 나타낸다. 화합물의 복강내 투여(i.p) 및/또는 정맥내 투여(i.v.)는 1 μ g/kg 내지 300 μ g/kg 또는 3 μ g/kg PO의 투여량 범위로 하며, 이질통 반전의 최대 퍼센트는 투여 15분 후, 30분 후, 60분 후에서 표에 나타난 바와 같이 측정되었다. 데이터는 래트 Chung 모델에서 20% 이질통 반전의 최소값과 함께 최대 % 이질통 반전으로 표시한다(3가지 시점 중에서: 약물투여후 15분, 30분, 또는 60분). 양측, 2-시료, 쌍을 이루지 않은 t-검정을 사용하여 그룹들(약물 처치 대 염수 처치)을 비교하였다. 300 μ g/kg의 IP 투여량 후의 통계적으로 진통효과가 없었던 화합물은 나타내지 않았으나, 여전히 진통효과가 있을 수 있다. 100mg/kg에서도 별다른 진통성을 나타내지 않은 화합물들은 진통성이 있는 것으로 여겨지지 않는다.

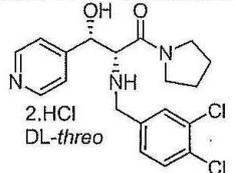
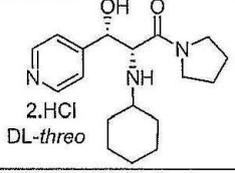
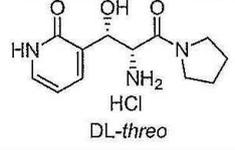
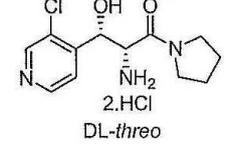
【표 1】

22	 <p>DL-threo 2.HCl</p>	100% 60 min	3000 μ g/kg PO
22	 <p>DL-threo 2.HCl</p>	100% 60 min	100 μ g/kg IP
20	 <p>DL-threo 2.HCl</p>	92% 60 min	30 μ g/kg IP
35	 <p>DL-threo 2.HCl</p>	92% 60 min	300 μ g/kg IP
23	 <p>HCl DL-threo</p>	100% 60 min	30 μ g/kg PO
24	 <p>HCl DL-threo</p>	60% 60 min	300 μ g/kg IP

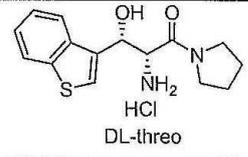
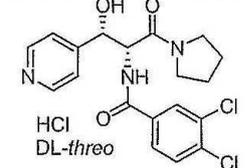
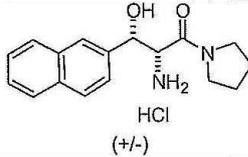
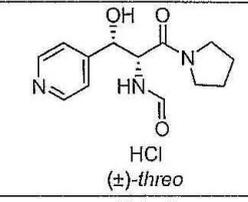
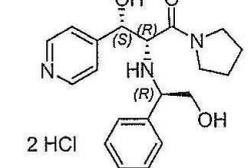
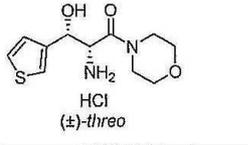
<97>

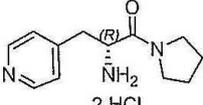
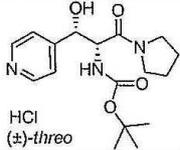
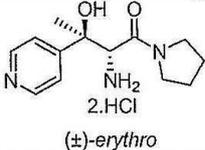
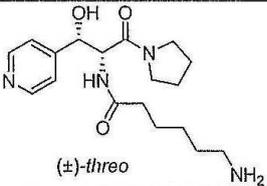
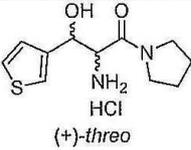
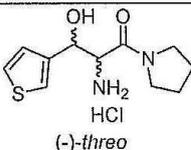
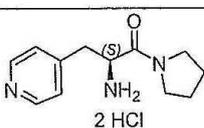
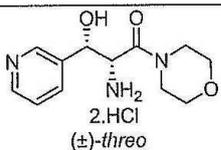
58	 <p>HCl DL-threo</p>	75% 60 min	300 µg/kg IP
59	 <p>HCl DL-threo</p>	92% 60 min	300 µg/kg IP
27	 <p>HCl DL-threo</p>	42% 30 min	300 µg/kg IP
29	 <p>HCl DL-threo</p>	47% 60 min	300 µg/kg IP
61	 <p>2 HCl DL-threo</p>	64% 60 min	300 µg/kg IP
34	 <p>2.HCl DL-threo</p>	62% 60 min	300 µg/kg IP

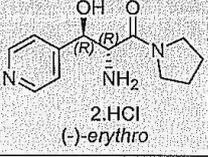
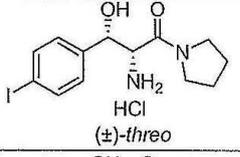
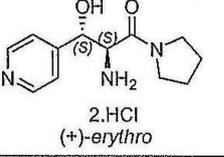
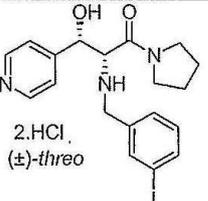
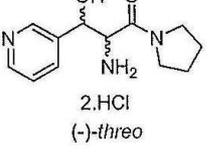
화합물 #	화학식	최대 % 통증 반전 : 투여후 시간	투여량 $\mu\text{g/kg}$, 투여 모드
30	 <p>2.HCl DL-threo</p>	60 min 53%	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
64	 <p>2.HCl DL-threo</p>	30 min 100%	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
55	 <p>HCl DL-threo</p>	60 min 58%	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
56	 <p>HCl DL-threo</p>	60 min 67%	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
67	 <p>2.HCl DL-threo</p>	60 min 78%	300 $\mu\text{g/kg}$ IP

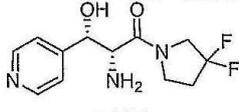
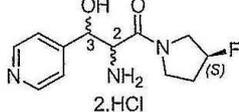
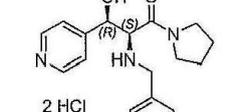
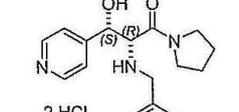
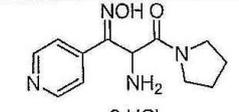
화합물 #	화학식	최대 % 통증 반전 : 투여후 시간	투여량 $\mu\text{g/kg}$, 투여 모드
68	 <p>2.HCl DL-threo</p>	60 min 94%	300 $\mu\text{g/kg}$ PO
69	 <p>2.HCl DL-threo</p>	30 min 63%	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
41	 <p>2.HCl DL-threo</p>	60 min 70%	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
49	 <p>HCl DL-threo</p>	60 min 85%	100 $\mu\text{g/kg}$ IP
43	 <p>2.HCl DL-threo</p>	60 min 96%	300 $\mu\text{g/kg}$ IP

<100>

화합물 #	화학식	최대 % 통증 반전 : 투여후 시간	투여량 μg/kg, 투여 모드
26	 <p>HCl DL-threo</p>	92% 60 min	300 μg/kg IP
57	 <p>HCl DL-threo</p>	51% 30 min	300 μg/kg IP
28	 <p>HCl (+/-)</p>	92% 60 min	300 μg/kg IP
화합물 216	 <p>HCl (±)-threo</p>	100% 60 min	300 μg/kg IP
화합물 234	 <p>2 HCl</p>	59% 60 min	300 μg/kg IP
화합물 230	 <p>HCl (±)-threo</p>	52% 30 min	300 μg/kg IP

<p>화합물 236</p>	 <p>2 HCl</p>	<p>32% 60 min</p>	<p>300 μg/kg IP</p>
<p>화합물 218</p>	 <p>HCl (±)-threo</p>	<p>32% 60 min</p>	<p>300 μg/kg IP</p>
<p>화합물 239</p>	 <p>2.HCl (±)-erythro</p>	<p>75% 30 min</p>	<p>300 μg/kg IP</p>
<p>화합물 238</p>	 <p>(±)-threo</p>	<p>61% 60 min</p>	<p>300 μg/kg IP</p>
<p>화합물 205</p>	 <p>HCl (+)-threo</p>	<p>62% 30 min</p>	<p>300 μg/kg IP</p>
<p>화합물 206</p>	 <p>HCl (-)-threo</p>	<p>67% 30 min</p>	<p>300 μg/kg IP</p>
<p>화합물 240</p>	 <p>2 HCl</p>	<p>70% 60 min</p>	<p>30 μg/kg IP</p>
<p>화합물 232</p>	 <p>2.HCl (±)-threo</p>	<p>80% 60 min</p>	<p>300 μg/kg IP</p>

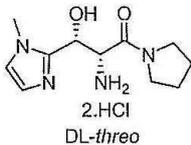
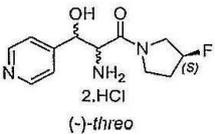
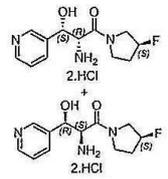
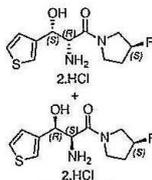
<p>화합물 220</p>	 <p>2.HCl (-)-erythro</p>	<p>30 min</p>	<p>32%</p>	<p>300 µg/kg IP</p>
<p>화합물 210</p>	 <p>HCl (±)-threo</p>	<p>60 min</p>	<p>78%</p>	<p>300 µg/kg IP</p>
<p>화합물 221</p>	 <p>2.HCl (+)-erythro</p>	<p>60 min</p>	<p>87%</p>	<p>300 µg/kg IP</p>
<p>화합물 227</p>	 <p>2.HCl (±)-threo</p>	<p>30 min</p>	<p>95%</p>	<p>300 µg/kg IP</p>
<p>화합물 226</p>	 <p>2.HCl (±)-threo</p>	<p>60 min</p>	<p>95%</p>	<p>300 µg/kg IP</p>
<p>화합물 207</p>	 <p>2.HCl (-)-threo</p>	<p>60 min</p>	<p>96%</p>	<p>300 µg/kg IP</p>

화합물 #	화합식	최대 % 통증 반전 : 투여후 시간	투여량 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 투여 모드
화합물 213	 <p>2.HCl (±)-<i>threo</i></p>	30 min 85%	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
화합물 214	 <p>2.HCl (2<i>S</i>,3<i>R</i>) & (2<i>R</i>,3<i>S</i>)</p>	60 min 86%	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
화합물 228	 <p>2 HCl</p>	60 min 36%	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
화합물 229	 <p>2 HCl</p>	60 min 53%	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
화합물 224	 <p>2.HCl (±)</p>	60 min 51%	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP

<104>

화합물 #	화학식	최대 % 통증 반전 : 투여후 시간	투여량 $\mu\text{g/kg}$, 투여 모드
화합물 215	<p>2.HCl (2S,3R) & (2R,3S)</p>	73% 60 min	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
화합물 219	<p>2.HCl (±)-erythro</p>	82% 60 min	30 $\mu\text{g/kg}$ IP
화합물 203	<p>2.HCl (-)-threo</p>	87% 60 min	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
화합물 204	<p>2.HCl (+)-threo</p>	50% 60 min	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
화합물 40	<p>2.HCl DL-threo</p>	47% 60 min	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
화합물 247	<p>2.HCl</p>	42% 60 min	300 $\mu\text{g/kg}$ IP

<105>

화합물 #	화합식	최대 % 통증 반전 : 투여후 시간	투여량 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 투여 모드
화합물 254	 DL-threo 2.HCl	62% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
화합물 248	 (-)-threo 2.HCl	59% 60 min	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
화합물 255	 2.HCl 2.HCl	60% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP
화합물 256	 2.HCl 2.HCl	62% 60 min	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IP

<106>

<107>

면역 자극을 측정하기 위해 해당 분야에서 허용되는 방법은 화합물을 전신적으로 투여하여, 아마도 혈림프망계 (hemolymphoreticular system)의 비특이적 상향조절(upregulation)로 인한, 면역계를 자극할 수 있는 능력을 평가하는 것을 포함한다. 이러한 상향조절은 T- 및 B-세포 계열을 모두 포함하는 증가된 수의 림프구를 야기할 수 있다. 면역자극의 생물학적 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 화합물의 실제 면역자극 효능은 실험실 시험 중 래트에 시험 화합물을 투여한 것에 반응하는 비장 크기를 검정함으로써 생체 내에서 입증될 수 있다. 본 발명의 화합물 22를 200mg/kg 투여한 동물은 비장 크기가 25% 증가한 것으로 나타났으며, 이는 화합물의 면역자극 가능성을 입증한다. 일반적으로, 200mg/kg 이하의 투여 후에 비장 증대를 나타내는 모든 화합물은 면역자극제로서 여겨질 수 있다.

<108>

투여 모드

<109>

본 발명의 화합물은 약제학적으로 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 이러한 투여량은 정상적으로 원하는 치료학적 효과를 달성하는 데 필요한 최소의 양이다; 만성 통증의 처치에 있어서, 대략 이러한 양은 통증에 의해서 야기되는 불편감을 참을만한 수준으로 감소시키는 데 필요한 양일 것이다. 사람 성인에서, 일반적으로 이러한 투여량은 0.1-5000 mg/일의 범위일 것이고; 바람직하게는 1 내지 3000 mg/일의 범위일 것이고, 더더욱 바람직하게는 10mg 내지 1000mg/일의 범위일 것이다. 그러나, 소정 케이스에서 투여되는 화합물의 실제 투여량은 통증의 경중, 환자의 나이 및 체중, 환자의 일반적인 건강 상태, 통증의 원인, 및 투여경로와 같은 관련 조건들을 고려하여 주치의에 의해서 결정될 수 있다.

<110>

본 발명의 화합물들은 포유류, 특히, 사람에서 통증의 처치에 유용하다. 바람직하게, 환자에 본 화합물을 정제, 액제, 캡슐제, 분말제 등의 허용가능한 임의의 형태로 경구로 투여할 수 있다. 그러나, 특히 환자가 구역질로 고생하는 경우에, 다른 경로가 바람직하거나 필요할 수 있다. 이러한 다른 경로로는, 경피, 복강내, 비경구, 피하, 비강내, 초내, 근육내, 정맥내 및 직장내 송달 모드가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명

의 또다른 실시형태는 신규한 화합물을 포함하는 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 치료학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 부형제(excipient)는 캐리어 또는 희석제일 수 있으며; 보통 활성 화합물과 혼합되거나, 활성 화합물을 희석 또는 포함(enclose)할 수 있다. 희석제인 경우, 캐리어는 활성 화합물의 부형제 또는 비히클로 작용하는 고체, 반-고체, 또는 액체일 수 있다. 제제는 또한 습윤제, 에멀전화제, 방부제, 감미제, 및/또는 향미제를 포함할 수 있다. 안약 또는 주입액 형태로 사용되는 경우, 제제는 보통 제제의 삼투압에 영향을 주는 하나 이상의 염을 포함할 것이다.

<111> 또다른 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 신규한 또는 이와달리 공지된 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 포유류에 투여하여 통증, 특히 만성통증을 처치하기 위한 방법에 관한 것이다. 상기한 바와 같이, 화합물은 보통 원하는 송달 모드에 부합되는 형태로 조성될 것이다.

<112> 면역자극제인 본 발명의 화합물은, 케이스 별 및/또는 종(species)별로 최적 결정되는 투여량으로, 사람의 경우, 환자 별로 기초한 투여량으로, 진통활성을 가지는 화합물에서와 동일한 원리로 투여한다. 일반적으로, 효과적인 투여량은 10µg/kg 내지 200mg/kg의 범위일 것이다.

<113> 이러한 관점에서, 트레오 배향의 화합물은 진통활성을 가지는 경향이 더 있고, 에리트로 배향의 화합물은 면역 자극 활성을 가지는 경향이 더 있으며, 에리트로 화합물 중에 프로피온산 잔기의 탄소 2에서 S 배향을 가지는 것들은 더욱 강력한 면역자극 활성을 가지는 경향이 있다.

<114> 본 발명의 화합물을 얻기 위한 합성 방법, 실현

<115> 본 발명의 화합물은 하기의 실험에서 설명된 합성방법 또는 본 설명의 관점에서 해당 분야의 당업자가 쉽게 알 수 있는 하기에 설명한 실험 방법의 변형을 사용하여 합성할 수 있다.

<116> 일반

<117> Avance 300 (Bruker) 분광기를 사용하여 ¹H NMR 스펙트럼을 주변 온도에서 기록하였다. Waters 2525 펌프, Waters 2696 포토다이오드 어레이 검출기, 및 XTerra 컬럼 (Part. No. 186000482, 5 µm, C18, 4.5 x 50 mm) 을 구비한 Waters 자동정제 시스템을 사용하여 역상 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)로 화합물을 분석하였다.

<118> 사용된 HPLC 법은 7분간 5% 용매 B 내지 100%의 그라디언트였다. 용매 A는 0.05% TFA를 포함한 H₂O이고, 용매 B는 0.05% TFA를 포함한 CH₃CN이었다.(방법 A)

<119> Buechi B-545 용융점 기기를 사용하여 용융점을 측정하였고, 보정하지 않았다. 반응 생성물을 분리하기 위하여, 진공 회전 증발기를 사용하여 용매를 증발시켜 제거하였고, 수조 온도는 40°C를 넘지 않게 하였다.

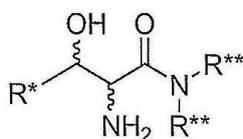
<120> 적용가능한 본 발명의 화합물의 절대 배열(absolute configuration)은 일반적으로 X-선 결정법과 같은 종래 기술에서 공지된 방법에 따라 결정될 수 있다. 화합물 203 및 204는 상응하는 (1S)-캄파닐아미드 D-(10) 캄포르 술폰산 염의 X-선 결정 분석법에 의해서 절대 배열이 결정된 예이다. 그 결과, 화합물 204는 (2S, 3R)로 정해졌다. 이의 거울상이성질체, 화합물 203은 절대 배열이 디폴트로 (2R, 3S)로 정해졌다.

<121> 일반 합성 경로

<122> 본 발명의 화합물은 본 출원의 실험 부분에 더욱 상세하게 설명된 하기에 설명된 합성법을 바로 사용하여, 또는 본 설명의 관점에서 해당 분야의 당업자가 쉽게 알 수 있는 하기 설명한 실험 방법의 변형법을 사용하여 합성할 수 있다.

<123> 일반식 1의 치환된 (+/-)-트레오-3-히드록시-2-아미노프로피온산의 아미드인 본 발명의 신규 화합물에 대한 일반 합성 경로를 하기에 설명한다.

<124> [일반식 1]

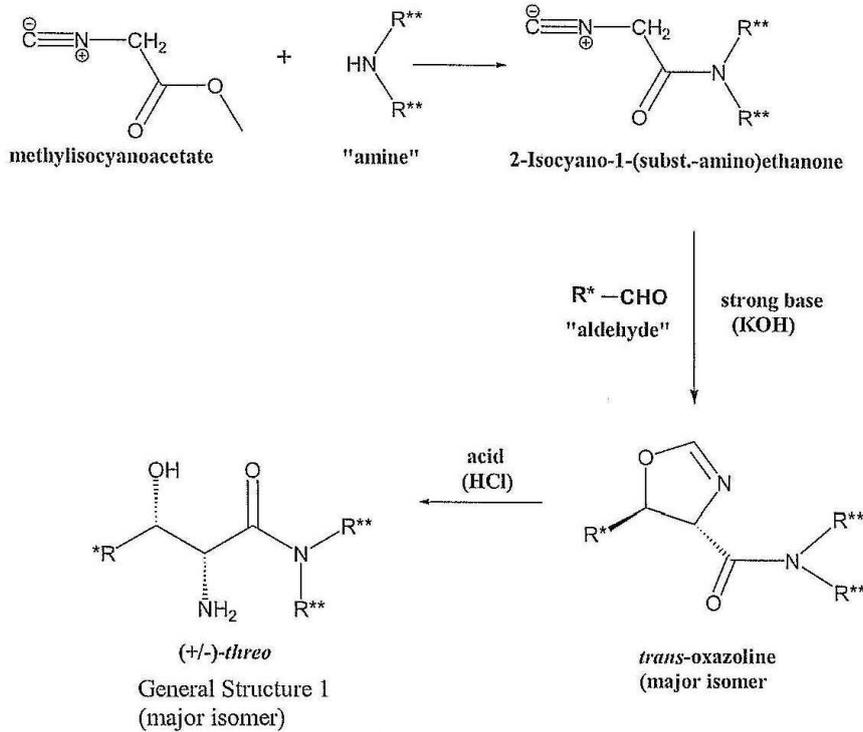


<125>

<126> 일반식 1에서, 기계를 단순하게 하기 위하여, R*은 실질적으로 화학식 1(개요 및 청구범위에 표시한 화학식)의

좌측에 있는 5, 6 또는 7원 고리 구조에 상응하고, R^{**}은 실질적으로 화학식 1의 R 기에 상응한다.

반응식 1



<127>

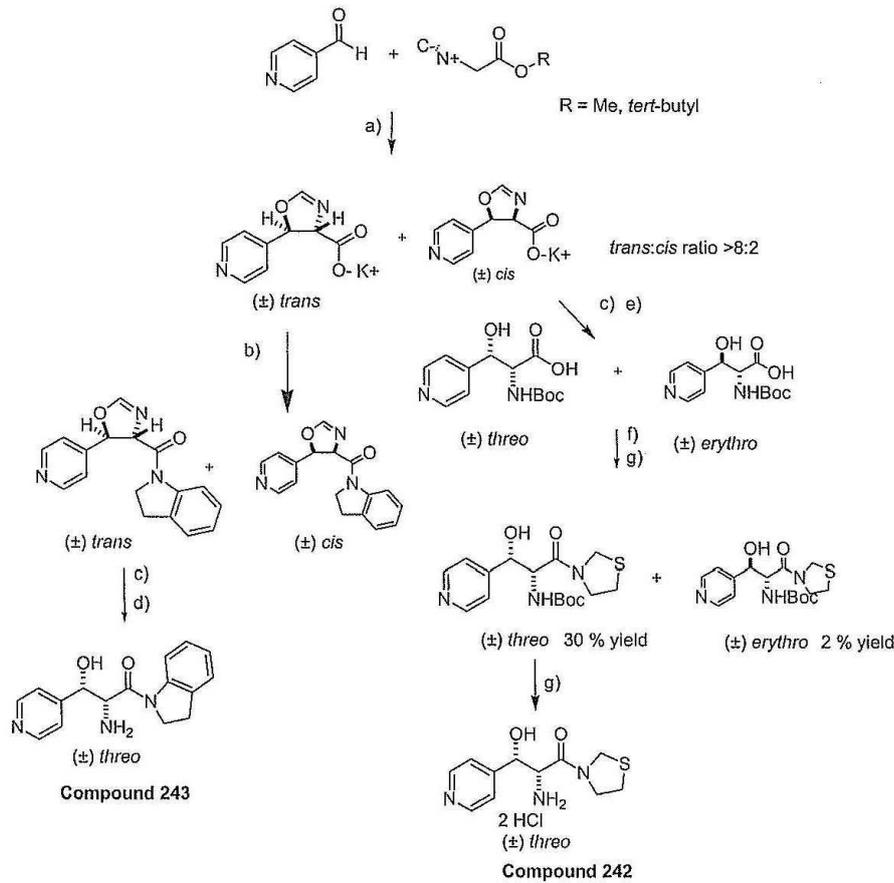
<128>

따라서, 일반식 1에 따르면, 메틸 이소시아노아세테이트(또는 상업적으로 입수가능한 에틸 이소시아노아세테이트)는 R^{**}기를 포함하는 "아민"과 반응하여 상기 반응식에 나타난 2-이소시아노아세트산 아마이드 유도체를 제공한다. 이 반응에 사용되는 아민의 전형적인 예로는 피롤리딘, 피페리딘, 아제티딘, 모르폴린, 2,5-디히드로-1H-피롤, 디에틸아민과 같은 디알킬아민, 3-플루오로, 3,3-디플루오로 또는 3-히드록시 치환된 피롤리딘이 있다. 이러한 "아민"의 특징예가 실험 설명 부분에 많이 제공되어 있다. 그리고 나서, 2-이소시아노아세트산 아마이드 유도체를 염기(KOH와 같은)의 존재 하에 R^{*}기를 포함하는 "알데하이드"와 반응시켜, 반응식 1에 나타난 바와 같이 높은 입체선택성(diastereoselectivity)(트랜스:시스 비가 일반적으로 > 97:3)을 가진 트랜스 "옥사졸린"을 생성시킨다. 그리고 나서, 트랜스 옥사졸린을 HCl과 같은 강산으로 처리하여 고리를 열어서, 일반식 1에 나타난 바와 같은 본 발명의 트레오-3-치환된-3-히드록시-2-아미노-프로피온산아מיד(트레오:에리스로 비가 일반적으로 > 97:3)를 생성시킨다.

<129>

화학식 NH(R^{**})₂의 아미노 기가 인돌린, 티오모르폴린 등과 같은 약한 친핵성인 화학식 1의 화합물은, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(인돌린-1-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 243 및 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(티아졸리딘-3-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 242의 합성을 위한 반응식 2에 설명된 것과 같이 제조할 수 있다.

반응식 2



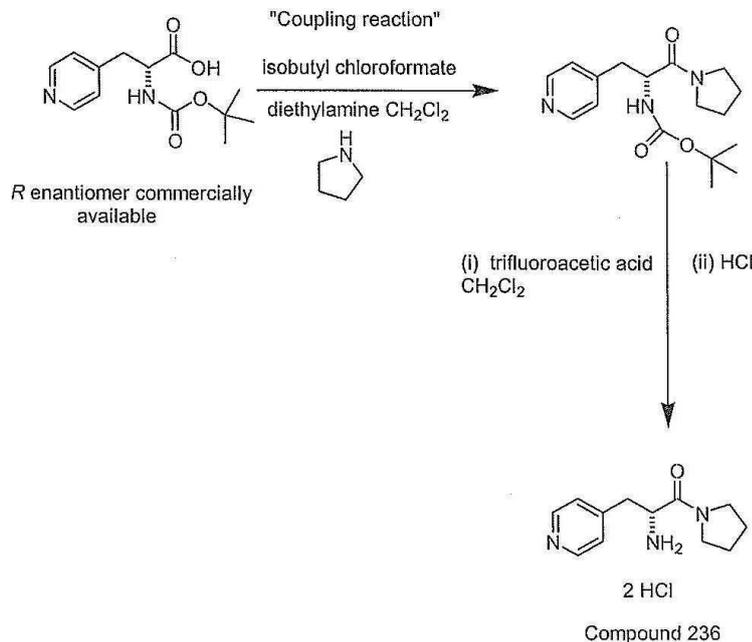
a) KOH, MeOH; b) Indoline, EDCI, TEA, HOBT, CH₂Cl₂, c) HCl (1M) in MeOH d) i. Silica Gel Chromatography.ii HCl (0.1M) in *i*-PrOH e) BOC₂O, NaOH, Dioxane. f) Thiazolidine, EDCI, TEA, HOBT, CH₂Cl₂, g) Silica Gel Chromatography g) HCl (1M) in MeOH.

- <130>
- <131> 반응식 2에서, EDCI는 1-(3-디메틸아미노프로필)-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드를 나타내고; HOBT는 1-히드록시벤조트리아졸을 나타내고; BOC₂O는 디-*t*-부틸-디카보네이트를 나타내고; TEA는 트리에틸아민을 나타낸다.
- <132> 해당 분야의 당업자라면 쉽게 이해할 수 있듯이, 반응식 2에 나타낸 것과 같이 더욱 일반적인 합성 경로에서, 4-피리딜 기는 R*기로 치환되고(반응식 1과 관련하여 정의된 바와 같이), 인돌린은 화학식 NH(R**)₂(반응식 1과 관련하여 정의된 바와 같은 R**)의 다른 약한 친핵성 아민으로 치환되어, 화합물 242 및 243과 유사한 화학식 1의 다른 화합물을 생성할 수 있다.
- <133> 분리 기술 및 그 자체로 합성 화학자에게 공지된 반응을 사용하여 3-치환된-3-히드록시-2-아미노-프로피온산 아미드의 이성질체적으로 순수한 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 및 유도체를 얻는다. 본 출원의 실험 부분에 이러한 분리 기술 및 반응의 예가 충분히 제공되어 있다. 전형적인 분리 기술 및 반응의 몇몇을 일반적으로 하기에 설명하였다.
- <134> 본 발명의 화합물을 얻는 방법으로 두 가지가 모두 형성되는 경우, 트레오 및 에리스로 이성질체는 전형적으로 크로마토그래피법으로 분리할 수 있다. 또한, 더욱 풍부하게 형성된 트레오 이성질체는, 프로판산 잔기의 3 위치에서 히드록실 기를 케톤 레벨로 산화시킨 다음 얻어진 케톤을 히드록실 레벨로 환원시켜서 에리스로 이성질체로 변환시킬 수 있다(예를 들어, 화합물 219의 제조 참조).
- <135> 거울상이성질체 혼합물의 분리는 해당 분야에 공지된 Chiralpack 컬럼에서 실시할 수 있다(예를 들어, 화합물 204의 제조 참조).
- <136> 프로판산 잔기의 2-위치의 아미노 기능기는 3-위치의 히드록실 기보다 일반적으로 아실화 및 카바모일화에 더욱

활성이다. 따라서, 2-아미노 기능기의 아실화된 유도체는 아세틸 클로라이드 및 헥사노일 클로라이드와 같은 아실 클로라이드를 사용하여 제조할 수 있다(방법 G 및 화합물 51의 제조 참조). 2-아미노 기능기의 카바메이트 유도체는 벤질클로로포르메이트와 같은 클로로포르메이트를 사용하여 얻을 수 있다(예를 들어, 화합물 58의 제조 참조). 3차 부틸 카바모일 기능이 또한 2-아미노 기능기의 제거가능한 보호기로서 제공될 수 있다(예를 들어, 화합물 219 및 224의 제조 참조). 본 발명의 화합물의 2-아미노 기능이 이미 아실화되었거나 카바모일 기를 포함하고 있는 경우에는, 프로판산 잔기의 3-히드록시 기를 아세트산 무수물과 같은 시약으로 아실화할 수 있다(예를 들어, 화학식 217의 제조 참조).

- <137> 2-아미노 기능기의 알킬화는 2-NH₂ 기를 포함하는 화합물을 알데하이드와 축합시켜서 Schiff 염기 중간물질을 얻고 분리없이 환원시켜서 N-알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴-알킬 화합물을 얻음으로써 쉽게 실시할 수 있다. 화합물 234를 제조하기 위해 설명된 방법이, 2-아미노 기능이 아릴(히드록시)알킬 또는 헤테로아릴(히드록시)알킬 기를 포함하는 본 발명의 화합물을 제조하는 데 일반화될 수 있다.
- <138> 화학식 2의 본 발명의 몇몇 화합물은 화학식 1의 화합물을 유도체화시키거나, 본 설명에 비추어 해당 분야의 당업자가 쉽게 알 수 있는 화학식 1의 화합물을 얻는 합성 경로의 변형을 사용하여 얻을 수 있다. 예를 들어, R₉이 OH 또는 OR₁₁이고, R₁₀이 알킬인 화학식 2의 화합물은, 일반식 1의 "알데하이드" 대신에, R₁₀ 기를 포함하는 "케톤"을 사용하여 제조할 수 있다.
- <139> R₉ 및 R₁₀이 공동으로 옥심(NOH)기 형성하는 화학식 2의 화합물은 프로판산 잔기의 3-히드록실 기를 케톤 단계로 산화시키고 얻어진 케톤을 히드록실아민과 반응시켜 얻을 수 있다.
- <140> 화학식 2의 몇몇 화합물을 제조하기 위한 또 다른 일반적인 합성 경로를, (R)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드, 본 발명의 화합물 236의 합성에 적용한 반응식 3에 나타내었다.

반응식 3



- <141>
- <142> 해당 분야의 당업자에게 쉽게 이해되듯이, 반응식 3에 나타낸 것과 같은 더욱 일반적인 합성 경로에서, 4-피리딜 기는 R*기로 치환되고(반응식 1과 관련하여 정의된 바와 같이), 피롤리딘은 화학식 NH(R**)₂(반응식 1과 관련하여 정의된 바와 같은 R**)의 아민으로 치환되어, 화합물 236과 유사한 화학식 2의 다른 화합물 또는 이의 거울상이성질체 (S)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드, 화합물 240을 생성할 수 있다.

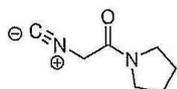
실시예

<143> 바람직한 화합물의 합성에 대한 상세한 설명(실험)

<144> 화합물 12의 제조

<145> 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098

<146> 교반 및 냉각(0°C)한 메틸 이소시아노아세테이트(96% 테크니컬 그레이트, 5.0g, 47.8mmol)에 0.75시간 동안 피롤리딘(6.5 mL, 78 mmol)을 천천히 가하였다. 혼합물을 계속 냉각하면서 1.5시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 얻어진 오일을 CH₂Cl₂:헥산로부터 2회 공-증발시켜서 잔류 피롤리딘을 제거하였다. 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098을 황색 고체로 얻었고(6.85 g, 98 % 수득률), 정제없이 다음 단계에 사용하였다.



BLE 04098

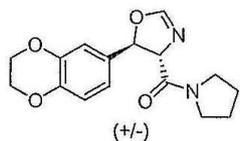
<147>

<148> MW: 138.17; 수득률: 98 %; 황색고체; Mp (° C) = 73.9.

<149> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.81-2.08(m, 4H, 2xCH₂), 3.35-3.45 (m, 2H, -NCH₂), 3.50-3.60 (m, 2H, -NCH₂); 4.23 (s, 2H, CH₂CO).

<150> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04100

<151> 교반 및 냉각(0°C)된 MeOH(6.5mL) 중의 수산화 칼륨(0.37 g, 6.57 mmol) 용액에 1,4-벤조디옥산-6-카복살데하이드(0.88 mL, 7.23 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098(1.0 g, 6.57 mmol)을 차례로 가하였다. 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(100ml)와 물 사이에서 분별하였다. 유기층을 2번의 추가적인 EtOAc 추출물(2 x 100 mL)과 합하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 조 생성물이 되도록 농축하고, 증발 및 건조 후에, 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 트랜스-4,5-디히드로-5-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)옥사졸-4-일(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04100을 무색 오일로서 얻었다(1.76 g, 89 % 수득률).



BLE 04100

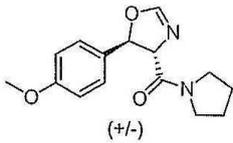
<152>

<153> MW: 440.49; 수득률: 89 %; 무색 오일.

<154> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.75-2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 3.40-3.59 (m, 3H, 1.5xCH₂N), 3.85-4.00 (m, 1H, 0.5xCH₂N), 4.26 (s, 4H, CH₂O), 4.59 (dd, 1H, J= 7.5 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.00 (d, 1H, J= 7.5 Hz, CH-O), 6.75-6.90 (m, 3H, ArH), 7.00 (d, 1H, J= 2.2 Hz, CH=N).

<155> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(4-메톡시페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 SLA 07074

<156> 교반 및 냉각(0°C)된 메탄올(30mL) 중의 수산화 칼륨(0.37 g, 6.57 mmol) 용액에 4-메톡시-벤즈알데하이드(0.88 mL, 7.23 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (1.0 g, 6.57 mmol)를 가하였다. 용액을 계속 냉각하면서 4시간 동안 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기층을 추가적인 에틸아세테이트 추출물들과 합하고, 염화나트륨 수용액으로 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 농축하여 유리 모양의 고체로서 조생성물을 얻었다. 실리카 상의 플래시 크로마토그래피(에틸아세테이트)하여, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(4-메톡시페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 SLA 07074을 얻은 황색 고체로서 얻었다(1.2 g, 90.5 %).



SLA 07074

<157>

<158> MW: 274.32; 수득률: 90.5 %; 옅은 황색 고체; Mp (°C): 91.2. R/:0.30 (EtOAc).

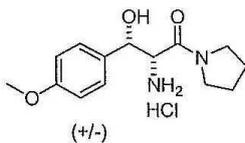
<159> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.75-2.08 (m, 4H, 2xCH₂), 3.40-3.58 (m, 3H, CH₂N), 3.52 (s, 3H, CH₃O), 3.88-3.98 (m, 1H, CH₂N), 4.59 (dd, 1H, J= 7.6 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.06 (d, 1H, J= 7.6 Hz, CH-O), 6.90 (d, 2H, J= 8.7 Hz, ArH), 7.01 (d, 1H, J= 2.2 Hz, CH=N), 7.25 (d, 2H, J= 8.7 Hz, ArH).

<160> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 275.1 ([MH]⁺, 10), 247.1 (100).

<161> HPLC: 방법 A, 검출 UV 280 nm, SLA 07074 RT = 5.2 분, 피크 면적 92 %.

<162> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 SLA 07078

<163> 교반 및 냉각(0°C)된 메탄올(13mL) 중의 트랜스-(4,5-디히드로-5-(4-메톡시페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 SLA 07074(1.61 g, 5.93 mmol) 용액에 염산(1mL)을 가하였다. 3시간 동안 50°C로 가열한 후에, 혼합 반응물을 농축하고 얻어진 황색 오일을 에틸아세테이트로 2회 공-증발시킨 다음 고체화하였다. 트리츄레이션(에틸아세테이트) 및 건조하여 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 SLA 07078을 백색 고체로서 얻었다(1.64 g, 93 %).



SLA 07078

<164>

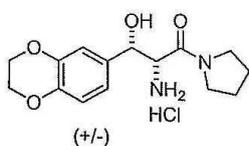
<165> MW: 300.78; 수득률: 93 %; 백색 고체; Mp (°C): 177.0.

<166> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.32-1.50 (m, 1H, 0.5xCH₂), 1.50-1.88 (m, 3H, 1.5xCH₂), 2.15-2.28 (m, 1H, CH₂N), 3.15-3.42 (m, 3H, 1.5xCH₂N), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 4.06 (d, 1H, J= 9.2 Hz, CH-N), 4.78 (d, 1H, J= 9.2 Hz, CHO), 6.94 (d, 2H, J= 8.5 Hz, ArH), 7.34 (d, 2H, J= 8.5 Hz, ArH).

<167> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.8, 26.6, 47.2, 47.6, 55.9, 59.6, 73.9, 115.0 (2xC), 128.9 (2xC), 132.5, 161.7, 166.4.

<168> DL-트레오-2-아미노-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 12

<169> 메탄올(15mL) 중의 트랜스-4,5-디히드로-5-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)옥사졸-4-일(피롤리딘-1-일)메탄은 BLE 04100 (1.74 g, 5.77 mmol)의 교반된 용액에 염산(1mL)을 가하였다. 3시간 동안 50°C로 가열한 후에, 혼합 반응물을 농축하고 얻어진 황색 오일을 에틸아세테이트로 2회 공-증발시킨 다음 고체화하였다. 트리츄레이션(에틸아세테이트) 및 건조하여 DL-트레오-2-아미노-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드, 화합물 12을 백색 고체로서 얻었다(1.85 g, 95 %).



<170>

<171> 화합물 12

<172> MW: 328.79; 수득률: 95.0 %; 백색고체; Mp (°C): 176.2.

<173> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.42-1.58 (m, 1H, 0.5xCH₂), 1.58-1.70 (m, 1H, 0.5xCH₂), 1.70-1.88 (m, 2H, CH₂), 3.20-3.45 (m, 4H, 2xN-CH₂), 4.06 (d, 1H, J = 9.1 Hz, CH-N), 4.25 (s, 2H, OCH₂), 4.75 (d, 1H, J= 9.2 Hz, CH-O), 4.89 (s, 2H, OCH₂), 6.82-6.95 (m, 3H, ArH).

<174> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 26.7, 47.3, 47.6, 59.5, 65.7, 73.6, 116.4, 118.3, 120.3, 133.7, 145.1, 145.6, 166.4.

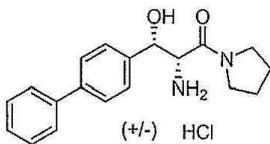
<175> 화합물 18의 제조

<176> 방법 B:

<177> 교반 및 냉각(0°C)된 메탄올(5mL) 중의 수산화 칼륨(380mg, 5.80 mmol) 용액에 알데하이드(5.80 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (0.8 g, 5.8 mmol)을 가하였다. 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂(100ml)와 물 사이에서 분별하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 조 생성물이 되도록 농축하고, 증발 및 건조 후에, 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산:EtOAc= 70:30 내지 0:100)로 정제하여 중간물질 옥사졸린을 얻었다. 메탄올(15mL) 중 옥사졸린의 교반한 용액에 염산(1 mL, 12 mmol)을 가하였다. 60°C로 2시간 가열한 후에, 혼합 반응물을 농축하고, 얻어진 황색 오일을 MeOH로 2회 공증발시킨 후 고체화하였다. EtOAc:MeOH =10:1로 트리츄레이션(trituration)한 다음 여과하여 표제의 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

<178> DL-트레오-2-아미노-3-(비페닐-4-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 18

<179> 4-페닐벤즈알데하이드(1.05 g, 5.78 mmol)를 사용하여 방법 B에 따라서 화합물을 제조하였다. DL-트레오-2-아미노-3-(비페닐-4-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 18을 얻은 갈색 고체로서 얻었다(0.55 g, 28 % 수득률).



<180>

<181> 화합물 18

<182> MW: 346.85; 수득률: 28 %; 연한 갈색 고체; Mp (°C): 197.3.

<183> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.25-1.42 (m, 1H, 0.5xCH₂), 1.50-1.60 (m, 1H, 0.5xCH₂), 1.60-1.80 (m, 1H, 0.5xCH₂), 2.20-2.30 (m, 2H, N-CH₂), 3.15-3.30 (m, 2H, N-CH₂), 3.30-3.45 (1H, m, N-CH₂), 4.13 (d, 1H, J= 9.2 Hz, CH-N), 4.85-4.95 (m, 1H, CH-O), 7.32 -7.38 (m, 1H, ArH), 7.46 (dd, 2H, J= 7.1 Hz, J = 7.8Hz, ArH), 7.52 (d, 2H, J= 8.3 Hz, ArH), 7.58-7.70 (m, 4H, ArH).

<184> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.8, 26.5, 47.2, 47.6, 59.5, 78.7, 127.9, 128.1, 128.2, 128.8, 130.0, 139.7, 141.6, 143.3, 166.3.

<185> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 311.2 ([MH]⁺, 60).

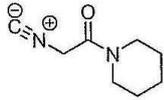
<186> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 18 RT = 4.50 분, 피크 면적 99.9 %.

<187> 2-이소시아노 유도체의 제조: SLA 07116B, SLA 07116C, SLA 07118, SLA 07130A, SLA 07178, 및 SLA 07184A.

<188> 2-이소시아노-1-(피페리딘-1-일)에탄온 SLA 07116B.

<189> 메틸 이소시아노아세테이트 (2.46 g, 24.63 mmol) 및 피페리딘 (3.22 mL, 37.85 mmol)을 사용하여 방법 B에 따라서 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(50mL) 중에 용해하고 유기층을 10% 시트르산 수용액(2 x 25mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 2-

이소시아노-1-(피페리딘-1-일)에탄은 SLA 07116B를 오렌지색 고체(3.13 g, 83 % 수득률)로 얻었다.



SLA 07116B

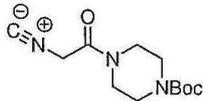
<190>

<191> MW: 152.19; 수득률: 83 %; 오렌지색 고체; Mp (°C): 81.6.

<192> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.56-1.74 (m, 6H, CH₂C), 3.33 (t, 2H, J= 5.7 Hz, CH₂N), 3.58 (t, 2H, J= 5.7 Hz, CH₂N), 4.29 (s, 2H, CH₂CO).

<193> 3차-부틸 4-(2-이소시아노아세틸)피페라진-1-카복실레이트 SLA 07116C

<194> 메틸 이소시아노아세테이트(2.51 g, 25.29 mmol) 및 피페라진-1-카복실산 3차-부틸 에스테르(6.28 g, 33.85 mmol)를 사용하여 방법 B에 따라서 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(50mL) 중에 용해하고 유기층을 10% 시트르산 수용액(2 x 25mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 3차-부틸 4-(2-이소시아노아세틸)피페라진-1-카복실레이트 SLA 07116C를 무색 오일로서 얻었다(0.41 g, 6.5 % 수득률).



SLA 07116C

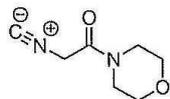
<195>

<196> MW: 253.14; 수득률: 6.5 %; 무색오일.

<197> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (s, 9H, tBu), 3.38 (t, 2H, J= 5.3 Hz, CH₂N), 3.45- 3.53 (m, 4H, CH₂N), 3.62 (t, 2H, J= 5.5 Hz, CH₂N) 4.32 (s, 2H, CH₂CO).

<198> 2-이소시아노-1-모르폴린노에탄은 SLA 07118

<199> 메틸 이소시아노아세테이트(2.51 g, 25.30 mmol) 및 모르폴린(3.30 mL, 38.05 mmol)을 사용하여 방법 B에 따라서 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(50mL) 중에 용해하고 유기층을 10% 시트르산 수용액(2 x 25mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 2-이소시아노-1-모르폴린노에탄은 SLA 07118를 갈색 오일로서 얻었다(2.28 g, 58 % 수득률).



SLA 07118

<200>

<201> MW: 154.17; 수득률: 58 %; 갈색 오일.

<202> R_f: 0.20 (EtOAc: 시클로헥산 = 50:50).

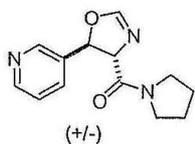
<203> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.42 (t, 2H, J= 4.9 Hz, CH₂N) 3.65 (t, 2H, J= 5.1 Hz, CH₂N), 3.73 (t, 4H, J= 5.0 Hz, CH₂O), 4.31 (s, 2H, CH₂CO).

<204> 2-이소시아노-1-티오모르폴리노에탄은 SAL 07130A

<205> 메틸 이소시아노아세테이트 (2.50 g, 25.28 mmol) 및 티오모르폴린(4.25 mL, 37.85 mmol)을 사용하여 방법 B에 따라서 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 22시간 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (50mL) 중에 용해하고 유기층을 10% 시트르산 수용액(2 x 25mL)으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 2-이소시아노-1-티오모르폴리노에탄은 SAL 07130A를 황색 고체로서 얻었다(3.05 g, 71 % 수득률).

<224> 옥사졸린 형성을 위한 일반적인 방법: 방법 D:

<225> 교반 및 냉각(0°C)된 MeOH(10mL) 중의 수산화 칼륨(0.55 g, 9.80 mmol) 용액에, 3-피리딘 카복스알데하이드 (1.03 mL, 10.84 mmol) 및 2-시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (1.50 g, 10.86 mmol)의 혼합물을 가하였다. 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100ml)와 물 사이에서 분별하였다. 유기층을 2번의 추가적인 EtOAc 추출물(2 x 100 mL)과 합하고, 염화나트륨 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 조 생성물이 되도록 농축하고, 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH = 98:2)로 정제하여 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04110B를 얻은 황색 고체로서 얻었다(0.95 g, 39 % 수득물).



BLE 04110B

<226>

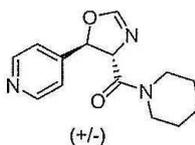
<227> MW: 245.28; 수득률: 39 %; 얻은 황색 고체; Mp (°C): 107.0.

<228> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.78-2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 3.40-3.61 (m, 3H, CH₂N), 3.90-4.04 (m, 1H, CH₂N), 4.59 (dd, 1H, J= 7.7 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.21 (d, 1H, J= 7.7 Hz, CH-O), 7.04 (d, 1H, J= 2.2 Hz, O-CH=N), 7.33 (m, 1H, ArH), 7.64 (m, 1H, ArH), 8.59 (d, 2H, J= 2.8 Hz, ArH).

<229> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 26.0, 46.4, 46.6, 75.7, 79.3, 123.7, 133.5, 135.3, 147.6, 149.9, 155.2, 166.2.

<230> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(피페리딘-1-일)메탄온 SLA 07122A.

<231> 2-시아노-1-(피페리딘-1-일)에탄온(0.4 g, 26.3 mmol), 메탄올(5mL) 중의 수산화칼륨(0.15 g, 26.7 mmol) 및 피리딘-4-카복스알데하이드(0.37 mL, 40.9 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 SLA 07122A를 제조하였다. 용액을 0°C에서 20시간 교반하였다. 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(피페리딘-1-일)메탄온 SLA 07122A를 황색 고체로서 얻었다(0.353 g, 52 % 수득물).



SLA 07122A

<232>

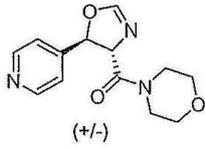
<233> MW: 259.30; 수득률: 52 %; 황색고체; Mp (°C): 111.7.

<234> R_f: 0.80 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

<235> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.55-1.78 (m, 6H, 3xCH₂), 3.45-3.60 (m, 2H, CH₂N), 3.70-3.85 (m, 2H, CH₂N), 4.60 (dd, 1H, J= 7.8 Hz, J= 2.3 Hz, CH-N), 6.27 (d, 1H, J= 7.8 Hz, CH-O), 7.01 (d, 1H, J= 2.3 Hz, CH=N), 7.23 (dd, 2H, J= 4.5 Hz, J= 1.6 Hz, ArH), 8.61 (dd, 2H, J= 4.5 Hz, J= 1.5 Hz, ArH).

<236> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(모르폴리노)메탄온 SLA 07124A.

<237> 2-시아노-1-모르폴리노에탄온(0.40 g, 25.95 mmol), 메탄올(5mL) 중의 수산화칼륨(0.146 g, 26.0 mmol) 및 피리딘-4-카복스알데하이드(0.36 mL, 40.4 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 SLA 07124A를 제조하였다. 용액을 0°C에서 22시간 교반하였다. 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(모르폴리노)메탄온 SLA 07124A를 황색 고체로서 얻었다(0.168 g, 25 % 수득물)



SLA 07124A

<238>

MW: 261.28; 수득률: 25 %; 황색고체; Mp (°C): 90.5.

<239>

R_f: 0.30 (EtOAc: 시클로헥산 = 20:80).

<240>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.46-4.02 (m, 8H, 2xCH₂O, 2xCH₂N), 4.56 (dd, 1H, J=7.8 Hz, J= 2.3 Hz, CH-N), 6.27 (d, 1H, J= 7.9 Hz, CH-O), 7.02 (d, 1H, J= 2.3Hz, CH=N), 7.24 (dd, 2H, J= 4.6 Hz, J= 1.4 Hz, ArH), 8.63 (dd, 2H, J= 4.5Hz, J= 1.6 Hz, ArH).

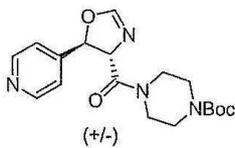
<241>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(4-3차-부틸옥시카보닐-피페라진-1-일)메탄온 SLA 07124B.

<242>

2차-부틸-4-(2-시아노아세틸)피페라진-1-카복실레이트 SLA 07116C(0.41 g, 16.20 mmol), 메탄올(5mL) 중의 수산화칼륨(0.91 g, 16.2 mmol) 및 피리딘-4-카브알데하이드(0.227 mL, 25.2 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 SLA 07124B를 제조하였다. 용액을 0°C에서 22시간 교반하였다. 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(4-3차-부틸옥시카보닐-피페라진-1-일)메탄온 SLA 07124B를 얻은 황색 고체로서 얻었다(0.335 g, 58 % 수득률).

<243>



SLA 07124B

<244>

MW: 360.41; 수득률: 58 %; 옅은 황색 고체; Mp (°C): 157.2.

<245>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (s, 9H, tBu), 3.25-4.02 (m, 8H, CH₂N), 4.58 (dd, 1H, J= 7.8 Hz, J= 2.3 Hz, CH-N), 6.27 (d, 1H, J= 7.8 Hz, CH-O), 7.01 (d, 1H, J= 2.3 Hz, CH=N), 7.24 (dd, 2H, J= 4.6 Hz, J= 1.4 Hz, ArH), 8.62 (dd, 2H, J= 4.5 Hz, J= 1.6 Hz, ArH).

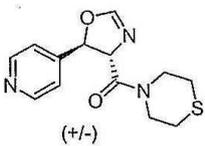
<246>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(티오모르폴리노)메탄온 SLA 07132.

<247>

2-이소시아노-1-티오모르폴리노에탄온 SLA 07130A (0.752 g, 4.41 mmol), 메탄올(10mL) 중의 수산화칼륨(0.250 g, 4.45 mmol) 및 피리딘-4-카브알데하이드(0.436 mL, 4.85 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 SLA 07132를 제조하였다. 용액을 0°C에서 24시간 교반하였다. 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(티오모르폴리노)메탄온 SLA 07132를 황색 거품으로서 얻었다(1.01 g, 83 %).

<248>



SLA 07132

<249>

MW: 277.35; 수득률: 83 %; 황색거품.

<250>

R_f: 0.80 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

<251>

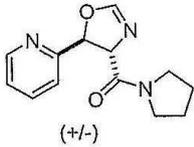
¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.53-2.92 (m, 4H, 2xCH₂), 3.58-3.70 (m, 1H, CH₂N), 3.78-3.88 (m, 1H, CH₂N), 4.15-4.30 (m, 2H, CH₂N), 4.56 (dd, J= 7.8 Hz, J= 2.3 Hz, 2H, CH-N), 6.27 (d, 1H, J= 7.8 Hz, CH-O), 7.02 (d, 1H, J= 2.3 Hz, N=CH-O), 7.22 (d, 2H, J= 6.1 Hz, ArH), 8.61 (dd, 2H, J= 6.1 Hz, ArH).

<252>

<253> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 27.3, 28.0, 45.4, 48.6, 74.9, 79.6, 120.0 (2xC), 148.5, 150.3 (2xC), 154.8, 166.2.

<254> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04110A.

<255> 2-피리딘 카복살데하이드(1.02 mL, 10.84 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04110A를 제조하였다. 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온BLE 04110A를 얻은 황색 오일로서 얻었다 (0.45 g, 19 % 수득률).



<256> BLE 04110A

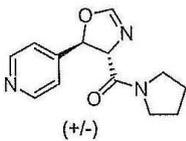
<257> MW: 245.28; 수득률: 19 %; 얻은 황색 오일

<258> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.73-2.08 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.35-3.70 (m, 3H, CH_2N), 3.85-4.00 (m, 1H, CH_2N), 5.05 (dd, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 2.2 \text{ Hz}$, CH-N), 6.18 (d, 1H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, CH-O), 7.02 (d, 1H, $J = 2.1 \text{ Hz}$, O-CH=N), 7.25 (m, 1H, ArH), 7.43 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, ArH), 7.69 (dt, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$ ArH), 8.62 (m, 1H, ArH).

<259> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 24.2, 25.9, 46.3, 46.5, 73.4, 81.3, 121.5, 123.2, 136.8, 149.8, 154.8, 158.0, 166.9.

<260> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 화합물 19.

<261> 피리딘-4-카복살데하이드(1.88 mL, 19.76 mmol), 메탄올 (18 mL) 중의 KOH (1.01 g, 18.00 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (2.73 g, 19.76 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 SLA 07092를 제조하였다. 잔류물을 에틸아세테이트(100mL)와 물(150mL) 사이에서 분별하였다. 유기층을 추가적인 에틸 아세테이트 추출물(2 x 150 mL)과 합하고, 염화나트륨 수용액(2x150mL)으로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온화합물 19를 백색 고체로서 얻었다(4.32 g, 98 % 수득률).



<262>

<263> 화합물 19

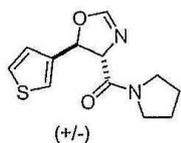
<264> MW: 245.28; 수득률: 98 %; 백색고체; Mp ($^\circ\text{C}$) = 69.2.

<265> R_f : 0.65 ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10:90$).

<266> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.78-2.06 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.44-3.60 (m, 3H, CH_2N), 3.90-4.01 (m, 1H, CH_2N), 4.52 (dd, 1H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, $J = 2.2 \text{ Hz}$, CH-N), 6.19 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, CH-O), 7.03 (d, 1H, $J = 2.2 \text{ Hz}$, N=CH-O), 7.24 (dd, 2H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, $J = 1.5 \text{ Hz}$, ArH), 8.61 (dd, 2H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, $J = 1.5 \text{ Hz}$, ArH).

<267> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04124A.

<268> 티오펜-3-카복살데하이드(0.475 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04124A를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 얻은 잔류물을 에틸 아세테이트로부터 재결정하고 여과한 후에 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04124A를 얻은 황색 고체로서 얻었다 (0.498 g, 40 % 수득률).



BLE 04124A

<269>

<270> MW: 250.32; 수득률: 40.5 %; 옅은 황색 고체; Mp (°C): 105.9.

<270>

<271> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.78-2.10 (m, 4H, CH₂), 3.42-3.61 (m, 3H, CH₂N), 3.90- 4.02 (m, 1H, CH₂N), 4.63 (dd, 1H, J= 7.4 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.20 (d, 1H, J= 7.4 Hz, CH-O), 6.98 (d, 1H, J= 2.2 Hz, O-CH=N), 7.03 (dd, 1H, J= 5.0 Hz, J= 1.3 Hz, CH=C), 7.30 (dt, 1H, J= 3.0 Hz, J = 1.3 Hz, CH=C), 7.36 (dd, 1H, J= 5.0 Hz, J= 3.0 Hz, CH=C).

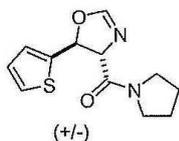
<272> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 26.0, 46.4, 46.6, 74.6, 77.9, 122.7, 125.1, 127.3, 140.4, 155.3, 166.7.

<273> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 251.0 ([MH]⁺, 17), 223 (40), 179.9 (60), 151.9 (63), 123.9 (100).

<274> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, BLE 04124A, RT = 4.4 분, 피크 면적 98.0 %.

<275> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄 BLE 04124B.

<276> 티오펜-2-카브옥살데하이드(0.507 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄올 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04124B를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 얻은 잔류물을 증발시킨 후 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄 BLE 04124B를 옅은 황색 고체로서 얻었다 (0.713 g, 58 % 수득률).



BLE 04124B

<277>

<278> MW: 250.32; 수득률: 58 %; 옅은 황색 고체; Mp (°C): 71.3.

<278>

<279> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.78-2.10 (m, 4H, CH₂), 3.42-3.62 (m, 3H, CH₂N), 3.90- 4.03 (m, 1H, CH₂N) 3 4.76 (dd, 1H, J= 7.3 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.37 (d, 1H, J= 7.3 Hz, CH-O), 6.96 (d, 1H, J= 2.2 Hz, O-CH=N), 7.00 (dd, 1H, J= 5.0 Hz, J= 3.5 Hz, CH=C), 7.11 (d, 1H, J= 3.1 Hz, CH=C), 7.33 (dd, 1H, J= 5.0 Hz, J = 0.7 Hz, CH=C).

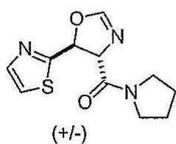
<280> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 26.0, 46.4, 46.6, 75.5, 77.6, 126.3 (2xC), 127.1, 142.0, 154.9, 166.3.

<281> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 251.0 ([MH]⁺, 15), 223 (100).

<282> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, BLE 04124B3 RT = 3.8 분, 피크 면적 > 90 %.

<283> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티아졸-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄 BLE 04124C.

<284> 2-티아졸카브옥살데하이드(0.476 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄올 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04124C를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 얻은 잔류물을 증발시킨 후 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티아졸-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄 BLE 04124C를 무색 오일로서 얻었다(0.564 g, 45.5 % 수득률).



BLE 04124C

<285>

<286> MW: 251.3; 수득률: 45.5 %; 무색 오일.

<287>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.80-2.10 (m, 4H, CH₂), 3.47-3.70 (m, 3H, CH₂N), 3.91- 4.02 (m, 1H, CH₂N), 5.18 (dd, 1H, J= 6.4 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.40 (d, 1H, J= 6.4 Hz, CH-O), 6.97 (d, 1H, J= 2.2 Hz, O-CH=N), 7.38 (d, 1H, J= 3.3 Hz, CH=C), 7.81 (d, 1H, J= 3.3 Hz, CH=C).

<288>

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 26.0, 46.4, 46.5, 73.7, 78.2, 120.1, 143.3, 154.3, 166.1, 168.2.

<289>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 252.0 ([MH]⁺, 18), 225 (30), 198.9 (37), 153.9 (48), 143.0 (100).

<290>

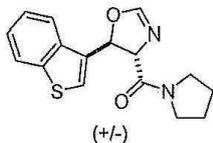
HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, BLE 04124C, RT = 3.5 분, 피크 면적 > 90 %.

<291>

트랜스-(5-(벤조[b]티오펜-3-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄 BLE 04124D.

<292>

티아나프텐-3-카브옥살데하이드(0.88 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄올 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04124D를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 얻은 잔류물을 증발시킨 후 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 트랜스-(5-(벤조[b]티오펜-3-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄을 BLE 04124D를 백색 고체로서 얻었다(1.12 g, 75.5 % 수득률)



BLE 04124D

<293>

<294> MW: 300.38; 수득률: 75.5 %; 백색고체; Mp (°C): 92.2.

<295>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.75-2.08 (m, 4H, CH₂), 3.36-3.49 (m, 1H, CH₂N), 3.50- 3.62 (m, 1H, CH₂N), 3.89-4.00 (m, 1H, CH₂N), 4.75 (dd, 1H, J= 7.6 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.54 (d, 1H, J= 7.6 Hz, CH-O), 7.08 (d, 1H, J= 2.2 Hz, O-CH=N), 7.35 (m, 2H, ArH), 7.45 (s, 1H, C-CH-S), 7.67-7.75 (m, 1H, ArH), 7.84-7.92 (m, 1H, ArH).

<296>

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 26.0, 46.5, 46.6, 73.3, 77.7, 121.8, 123.1, 124.1, 124.6, 124.8, 134.0, 136.4, 141.0, 155.4, 166.6.

<297>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 301.0 ([MH]⁺, 30), 273.0 (100).

<298>

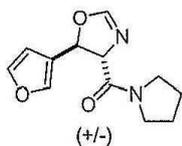
HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, BLE 04124D, RT = 4.2 분, 피크 면적 92.0 %.

<299>

트랜스-(5-(푸란-3-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄 BLE 04130B.

<300>

3-푸르알데하이드(0.453 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄올 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04130B를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 잔류물을 최소량의 에틸 아세테이트로 세척하고 여과하고 건조하여 트랜스-(5-(푸란-3-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄을 BLE 04130B를 백색 고체로서 얻었다 (0.837 g, 72.5 % 수득률).



BLE 04130B

<301>

<302> MW: 234.25; 수득률: 72.5 %; 백색 고체; Mp (°C): 136.7.

<303>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.80-2.10 (m, 4H, CH₂), 3.47-3.58 (m, 3H, CH₂N), 3.91- 4.02 (m, 1H, CH₂N), 4.61 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, J = 2.1 Hz, CH-N), 6.10 (d, 1H, J = 7.3 Hz, CH-O), 6.36 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 0.6 Hz, CH=C), 6.95 (d, 1H, J = 2.1 Hz, O-CH=N), 7.44 (t, 1H, J = 1.6 Hz, OCH=C); 7.50 (d, 1H, J = 0.6 Hz, OCH=C).

<304>

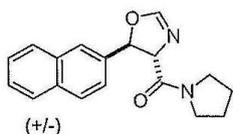
¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 26.0, 46.4, 46.6, 70.0, 74.0, 108.1, 124.0, 140.4, 144.2, 155.3, 166.6.

<305>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(나프탈렌-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04130C.

<306>

2-나프탈타이드(0.847 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04130C를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 잔류물을 최소량의 에틸 아세테이트로 세척하고 여과하고 건조하여 트랜스-(4,5-디히드로-5-(나프탈렌-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04130C를 제조하였다 (0.791 g, 54.5 % 수득률).



BLE 04130C

<307>

<308> MW: 294.35; 수득률: 54.5 %; 백색고체; Mp (°C): 117.9.

<309>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.78-2.07 (m, 4H, CH₂), 3.37-3.49 (m, 1H, CH₂N), 3.49- 3.61 (m, 2H, CH₂N), 3.88-3.99 (m, 1H, CH₂N), 4.67 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 2.2 Hz, CH-N), 6.31 (d, 1H, J = 7.7 Hz, CH-O), 7.10 (d, 1H, J = 2.2 Hz, O-CH=N), 7.38 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 1.7 Hz, ArH); 7.45-7.54 (m, 2H, ArH), 7.79-7.90 (m, 4H, ArH).

<310>

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.8, 25.7, 46.1, 46.2, 75.3, 81.4, 122.7, 124.9, 126.1, 126.2, 127.4, 127.7, 128.7, 132.8, 132.9, 136.5, 155.2, 166.4.

<311>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 295.1 ([MH]⁺, 40), 267.1 (100).

<312>

HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, BLE 04130C, RT = 4.2 분, 피크 면적 92.0 %.

<313>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(나프탈렌-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04130D.

<314>

1-나프탈타이드(0.736 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04130D를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 잔류물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:시클로헥산 = 80:20 내지 90:10)로 여과하고 증발시켜서 트랜스-(4,5-디히드로-5-(나프탈렌-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온BLE 04130D를 무색 검(gum)으로 얻었다(0.850 g, 58.5 % 수득률).



BLE 04130D

<315>

MW: 294.35; Yield: 58.5 %; Colorless gum.

<316>

<317>

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.75-2.02 (m, 4H, CH_2), 3.25-3.37 (m, 1H, CH_2N), 3.52- 3.67 (m, 2H, CH_2N), 3.82 -3.93 (m, 1H, CH_2N), 4.62 (dd, 1H, $J= 7.0$ Hz, $J= 2.0$ Hz, CH-N), 6.89 (d, 1H, $J= 7.0$ Hz, CH-O), 7.16 (d, 1H, $J= 2.0$ Hz, O- CH=N), 7.44-7.58 (m, 4H, ArH), 7.80-7.90 (m, 3H, ArH).

<318>

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 24.2, 25.9, 46.5 (2xC), 75.3, 79.2, 122.5, 123.0, 125.4, 126.0, 126.8, 128.7, 129.0, 129.9, 133.9, 135.5, 155.5, 166.9.

<319>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 295.1 ($[\text{MH}]^+$, 50), 267.1 (100).

<320>

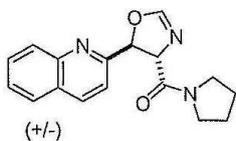
HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, BLE 04130D, RT = 4.2 분, 피크 면적 95.0 %.

<321>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(퀴놀린-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 BLE 04136B.

<322>

2-퀴놀린 카브알데하이드(0.852 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04136B를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 잔류물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc)로 여과하고 증발시켜서 트랜스-(4,5-디히드로-5-(퀴놀린-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은BLE 04136B를 얻은 황색 고체로서 얻었다(0.966 g, 60.3 % 수득률).



BLE 04136B

<323>

MW: 295.34; 수득률: 60.3 %; 얻은 황색 고체; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 93.8.

<324>

<325>

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.85-2.10 (m, 4H, CH_2), 3.50-3.66 (m, 2H, CH_2N), 3.67- 3.80 (m, 1H, CH_2N), 3.92-4.03 (m, 1H, CH_2N), 5.32 (dd, 1H, $J= 7.8$ Hz, $J= 2.1$ Hz, CH-N), 6.31 (d, 1H, $J= 7.8$ Hz, CH-O), 7.06 (d, 1H, $J= 2.1$ Hz, O- CH=N), 7.51-7.60 (m, 2H, ArH); 7.72 (t, 1H, $J= 8.4$ Hz, ArH), 7.83 (t, 1H, $J= 8.1$ Hz, ArH), 8.07 (d, 1H, $J= 8.4$ Hz, ArH), 8.20 (d, 1H, $J= 8.4$ Hz, ArH).

<326>

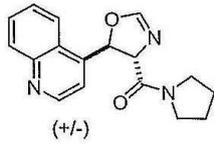
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 24.3, 26.2, 46.5, 46.7, 73.0, 82.1, 119.2, 126.9, 127.7, 127.8, 129.5, 129.9, 137.2, 147.7, 155.0, 158.2, 167.3.

<327>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(이소퀴놀린-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 BLE 04136C.

<328>

4-퀴놀린 카브알데하이드(0.852 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04136C를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 잔류물을 최소량의 EtOAc로 세척하고 여과하고 건조하여 트랜스-(4,5-디히드로-5-(이소퀴놀린-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은BLE 04136C를 백색 고체로서 얻었다(0.640 g, 40 % 수득률)



BLE 04136C

<329>

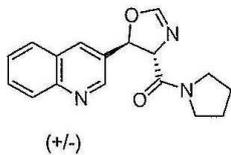
<330> MW: 295.34; 수득률: 40%; 백색 고체; Mp (°C): 152.0.

<331> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.85-2.08 (m, 4H, CH₂), 3.28-3.40 (m, 1H, CH₂N), 3.54- 3.69 (m, 2H, CH₂N), 3.84-3.95 (m, 1H, CH₂N), 4.57 (dd, 1H, J= 6.8 Hz, J= 2.1 Hz, CH-N), 6.93 (d, 1H, J= 6.8 Hz, CH-O), 7.15 (d, 1H, J= 2.1 Hz, O- CH=N), 7.41 (d, 1H, J= 4.5 Hz, ArH); 7.59 (m, 1H, ArH), 7.76 (m, 1H, ArH), 7.91 (d, 1H, J= 8.3 Hz, ArH), 8.16 (d, 1H, J= 8.3 Hz, ArH), 8.92 (d, 1H, J= 4.5 Hz, ArH).

<332> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 25.9, 46.7 (2xC), 75.6, 77.8, 116.4, 123.1, 124.8, 127.5, 129.6, 130.5, 145.5, 148.4, 150.3, 155.0, 166.0.

<333> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(퀴놀린-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 BAL 01016.

<334> 교반 및 냉각(0°C)된 MeOH(5mL) 중의 KOH(0.31 g, 5.43 mmol) 용액에, 퀴놀린 3-카복스알데하이드(0.85 mL, 5.43 mmol) 및 2-이소시아노-1-피롤리딘-1-일-에탄온 BLE 04134 (0.75 g, 5.43 mmol)을 차례로 가하였다. 혼합물을 침전될 때까지 0°C에서 교반하고 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc(50ml)와 H₂O(25mL) 사이에서 분별하였다. 수층을 EtOAc(25 mL)로 2회 추출하였다. EtOAc 분획들을 합하고, 염수로 세척하고(2x25mL), MgSO₄로 건조하고, 여과하였다. 증발 및 건조 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(퀴놀린-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 BAL 01016을 백색 고체로서 얻었다(0.96 g, 60 % 수득률).



BAL 01016

<335>

<336> MW: 295.34; 수득률: 60 %; 백색 고체; Mp (°C): 144.4.

<337> R_f: 0.15 (EtOAc).

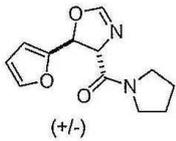
<338> ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.75-2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 3.40-3.62 (m, 3 H, CH₂N), 3.90-4.05 (m, 1 H, CH₂N), 4.70 (dd, 1H, J= 7.8 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.40 (d, 1H, J= 7.8 Hz, CH-O), 7.10 (d, 1H, J= 2.2 Hz, OCN=N), 7.58 (dt, 1H, J= 1.1 Hz, J= 8.0 Hz, ArH), 7.73 (dt, 1H, J= 1.4 Hz, J= 6.9 Hz, ArH), 7.83 (dd, 1H, J= 1.2 Hz, J= 8.2 Hz, ArH), 8.12 (m, 2H, ArH), 8.87 (d, 1H, J= 2.2 Hz, ArH).

<339> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 26.0, 46.6, 46.6, 75.8, 79.7, 127.3, 127.5, 127.9, 129.4, 130.0, 132.3, 133.2, 148.1, 148.4, 155.3, 166.2.

<340> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 296.1 ([MH]⁺, 5), 314.1 (100).

<341> 트랜스-(5-(푸란-2-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 BLE 04136D.

<342> 2-푸르알데하이드(0.449 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04136D를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 잔류물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피 (시클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0: 100)로 여과하고 증발시켜서 트랜스-(5-(푸란-2-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은BLE 04136D를 얻은 황색 오일로서 얻었다(0.742 g, 58.5 % 수득률)



BLE 04136D

<343>

MW: 234.25; 수득률: 58.5 %; 옅은 황색 오일.

<344>

<345>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.80-2.10 (m, 4H, CH₂), 3.47-3.60 (m, 3H, CH₂N), 3.94- 4.06 (m, 1H, CH₂N), 4.94 (dd, 1H, J = 7.4 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.14 (d, 1H, J= 7.4 Hz, CH-O), 6.37 (dd, 1H, J= 3.3 Hz, J= 1.8 Hz, CH=C), 6.48 (d, 1H, J = 3.3 Hz, CH=C), 6.93 (d, 1H, J= 2.2 Hz, O-CH=N), 7.44 (d, 1H, J= 1.8 Hz, OCH=C).

<346>

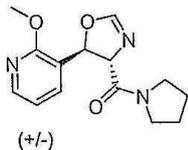
¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 26.0, 46.4, 46.5, 71.3, 74.5, 110.2, 110.5, 143.6, 150.4, 155.0, 166.3.

<347>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(2-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BAL 01014.

<348>

2-메톡시-3-피리딘카복스알데하이드(0.64 mL, 5.43 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.305 mg, 5.43 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BAL 01014를 제조하였다. 워크-업(work-up) 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(2-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BAL 01014를 백색 고체로서 얻었다(0.74 mg, 50 % 수득률).



BAL 01014

<349>

MW: 275.30; 수득률: 50 %; 백색 고체; Mp (°C): 110.1.

<350>

R_f: 0.25 (EtOAc).

<351>

<352>

¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.82-2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 3.40-3.62 (m, 3 H, CH₂N), 3.80-3.90 (m, 3 H, CH₂N), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.61 (dd, 1H, J= 7 Hz, J= 2 Hz, CH-N), 6.14 (d, 1H, J= 7 Hz, CH-O), 6.90 (dd, 1H, J= 7.3 Hz, J= 5 Hz, ArH), 7.02 (d, 1H, J= 2 Hz, OCH=N), 7.60 (dd, 1H, J= 7.3 Hz, J= 1.7 Hz, ArH), 8.13 (dd, 1H, J= 5 Hz, J= 1.8 Hz, ArH).

<353>

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.3, 26.1, 46.3, 46.6, 53.5, 73.5, 78.1, 116.8, 122.2, 135.2, 146.5, 155.3, 160.5 및 167.4.

<354>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 276.1 ([MH]⁺, 42).

<355>

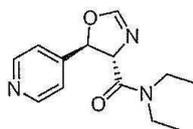
HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, BAL 01014 RT = 3.63 분, 피크 면적 97.2 %.

<356>

트랜스-N,N-디에틸-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아미드 SLA 07194A.

<357>

피리딘-4-카복스알데하이드(1.14 mL, 9.52 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.54 mg, 9.60 mmol) 및 N,N-디에틸-2-이소시아노아세트아미드 SLA 07184A (1.21 g, 8.65 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 SLA 07194A를 제조하였다. 워크-업(work-up) 및 플로리실(florisil) 상의 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트) 후에, 트랜스-N,N-디에틸-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아미드 SLA 07194A를 갈색 오일로서 얻었다(0.25 g, 12 % 수득률).



(+/-)

SLA 07194 A

<358>

<359>

MW: 247.29; 수득률: 12 %; 갈색 오일.

<360>

R_f: 0.15 (AcOEt = 100).

<361>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.16-1.34 (m, 6H, CH₃), 3.30-3.80 (m, 4H, CH₂N), 4.60 (dd, 1H, J= 7.7 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.22 (d, 1H, J= 7.7 Hz, CH-O), 7.06 (d, J= 2.2 Hz, CH=N), 7.23 (d, 2H, J= 5.8 Hz, ArH), 8.61 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH).

<362>

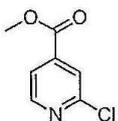
2-클로로피리딘-4-카브알데하이드 SLA 07156의 제조

<363>

메틸 2-클로로피리딘-4-카복실레이트 SLA 07150

<364>

2-클로로-이소니코틴산(5.10 g, 32.38 mmol)을 메탄올(150ml)에 용해시켰다. 티오닐 클로라이드(12mL)를 가하였다. 이 현탁액을 70°C에서 5시간 교반하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(250ml)에 용해시키고, K₂CO₃ 용액으로 세척(2x150mL)하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 메틸 2-클로로피리딘-4-카복실레이트 SLA 07150을 황색 고체로서 얻었다(5.06 g, 91 %).



SLA 07150

<365>

<366>

MW: 171.58; 수득률: 91 %; 황색 고체; Mp (°C): 33.0.

<367>

R_f: 0.80 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

<368>

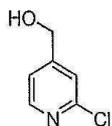
¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.98 (s, 3H, CH₃), 7.78 (dd, 1H, J= 5.1 Hz, J= 1.3 Hz, ArH), 7.89 (d, 1H, J= 0.6 Hz, ArH), 8.55 (dd, 1H, J= 5.1 Hz, J= 0.6 Hz, ArH).

<369>

(2-클로로피리딘-4-일)메탄올 SLA 07152

<370>

메틸 2-클로로피리딘-4-카복실레이트(2.50 g, 14.60 mmol)를 THF (50 mL)에 용해 시키고 이 용액을 N₂ 대기 하에 -78°C로 냉각시켰다. 온도를 -50°C 내지 -70°C로 안정화하면서 헥산 중의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 1.0M(63.3 mL, 63.30 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1.5시간 교반하고, 3시간 동안 실온에 두었다. 10% NH₄Cl 수용액을 천천히 가하고 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다(3 x 300mL). 합한 유기층을 물(3 x 20 mL), 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. (2-클로로피리딘-4-일)메탄올 SLA 07152를 황색 오일로서 얻었다(1.97 g, 94 % 수득률).



SLA 07152

<371>

<372>

MW: 143.71; 수득률: 94 %; 황색 오일.

<373>

R_f: 0.35 (EtOAc: 시클로헥산 = 30:70).

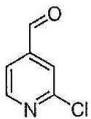
<374> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.95 (s broad, 1H, OH), 4.75 (s, 2H, CH_2O), 7.21 (dd, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}$, $J = 1.2 \text{ Hz}$, ArH), 7.37 (d, 1H, $J = 1.2 \text{ Hz}$ ArH), 8.29 (d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$, ArH).

<375> MS-ESI m/z (rel. int.): 144.0 ($[\text{MH}]^+$, 100).

<376> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, SLA 07152 RT = 3.45 분, 피크 면적 99.9 %.

<377> 2-클로로피리딘-4-카브알데하이드 SLA 07156

<378> 저온 온도계 및 두개의 균등 적가 깔대기(equalizing dropping funnel)가 구비된 250mL 트리콜(tricol)에, 디클로로메탄(15mL) 중의 옥살릴 디클로라이드(1.24 g, 9.81 mmol)를 채우고, 이 용액을 N_2 하에 -78°C 에서 교반하였다. 제 1 균등 적가 깔대기를 질소 배관과 연결하고, 디클로로메탄(15ml)과 (2-클로로피리딘-4-일)메탄올 SLA 07152 (0.94 g, 6.54 mmol)의 용액으로 채웠다. 나머지 깔대기는 디클로로메탄(2ml) 중의 디메틸 술폭사이드 안하이드루스 (1.7 mL, 19.63 mmol) 용액으로 채우고, 온도를 -60°C 내지 -70°C 로 안정화시키기 위하여 이 용액을 적가하였다(25분). 적가가 끝나면, 반응 용액을 20분에 걸쳐 -60°C 로 가온한 다음, 회전기 안에서 온도를 -50°C 내지 -60°C 로 유지하면서 (2-클로로피리딘-4-일)메탄올 SLA 07152의 용액을 적가(50분)한 다음, 혼합 반응물을 30분에 걸쳐 -45°C 로 가온하였다. 적가 깔대기를 디클로로메탄(2x5mL)으로 세척하고 디클로로메탄(4mL) 중의 트리에틸아민(480 μl , 6.51 mmol) 용액으로 채우고, 반응 혼합물에 가하고(10분), 마지막으로 반응 플라스크를 10분에 걸쳐 0°C 로 가온하였다. 반응 용액을 130mL의 5% NH_4Cl 수용액이 채워진 500mL 분별 깔대기로 옮겼다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출하고(3 x 50mL) 합한 유기층을 1M 인산염 수용액 완충액으로 세척(pH = 7; 4x100mL)한 다음, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 2-클로로피리딘-4-카브알데하이드 SLA 07156를 오렌지색 고체로서 얻었다(0.740 g, 76 % 수득률).



SLA 07156

<379>

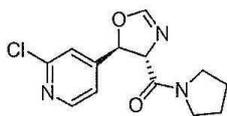
<380> MW: 141.57; 수득률: 76 %; 오렌지색 고체.

<381> R_f : 0.35 (EtOAc:시클로헥산 = 30:70).

<382> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.65 (dd, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, ArH), 7.75 (d, 1H, $J = 1.3 \text{ Hz}$, ArH) 8.66 (d, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, ArH), 10.05 (s, 1H, CHO).

<383> 트랜스-(5-(2-클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄올 SLA 07174.

<384> 2-클로로피리딘-4-카브알데하이드 SLA 07156(0.12 mL, 1.05 mmol), 메탄올(10 mL) 중의 KOH (0.06 mg, 1.05 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄올 BLE 04098 (0.146 g, 1.05 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 SLA07174를 제조하였다. 계속 냉각하면서 용액을 24시간 교반하였다. 워크-업(work-up) 후에, 트랜스-(5-(2-클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄올 SLA 07174을 황색 고체(0.19g, 66 % 수득률)로서 얻었다.



(+/-)

SLA 07174

<385>

<386> MW: 279.72; 수득률: 66 %; 황색 고체; M_p ($^\circ\text{C}$): 116.3.

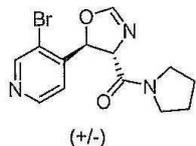
<387> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.86-2.07 (m, 4H, CH_2), 3.45-3.62 (m, 3H, CH_2N), 3.93- 4.01 (m, 1H, CH_2N), 4.50 (dd, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, CH-N), 6.19 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, CH-O), 7.02 (d, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}$, CH=N), 7.17

(td, 1H, J= 5.1 Hz, J= 0.9 Hz, J= 0.4 Hz, ArH), 7.29 (d, 1H, J= 0.7 Hz, ArH), 8.38 (d, 1H, J= 5.1 Hz, ArH).

<388> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 22.5, 24.4, 44.9, 45.0, 74.3, 77.3, 117.2, 119.0, 148.6, 150.4, 150.6, 153.1, 164.0.

<389> 트랜스-(5-(3-브로모피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BAL 01028A.

<390> 3-브로모-4-피리딘카브알데하이드(0.010 mL, 5.43 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.305 mg, 5.43 mmol) 및 2-이소시아노-1-피롤리딘-1-일-에탄온 BLE 04134 (0.75 g, 5.43 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLA 01028A를 제조하였다. 혼합물을 침전될 때까지 0°C에서 교반하고 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc(50ml)와 H₂O(25mL) 사이에서 분별하였다. 수층을 EtOAc(25 mL)로 2회 추출하였다. EtOAc 분획들을 합하고, 염수로 2회 세척하고 (2x25mL), MgSO₄로 건조하고, 여과하였다. 증발시킨 후에, 트랜스-(5-(3-브로모피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BAL 01028A를 백색 고체로서 얻었다 (1.20 g, 68 % 수득물).



BAL 01028A

<391> MW: 324.17; 수득률: 68 %; 백색 고체; Mp (°C): 160.8.

<392> R_f: 0.25 (EtOAc = 100).

<394> ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.82-2.08 (m, 4H, 2xCH₂), 3.45-3.65 (m, 3H, CH₂N), 3.80-3.92 (m, 1H, CH₂N), 4.60 (dd, 1H, J= 2.1 Hz, J= 6.1 Hz, CH-N), 6.30 (d, 1H, J= 6.1 Hz, CH-O), 7.10 (d, 1H, J= 2.1 Hz, OCH=N), 7.30(d, 1H, J = 5.0 Hz, ArH), 8.55 (d, 1H, J= 5.0 Hz, ArH), 8.72 (s, 1H, ArH).

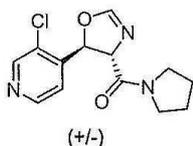
<395> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.3, 26.0, 46.4, 46.6, 74.5, 79.6, 118.6, 121.1, 148.3, 148.8, 152.1, 155.1, 166.2.

<396> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 324.1/326.1 ([MH]⁺, 50/50), 239.0 (100).

<397> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, BAL 01028A RT = 3.50 분, 피크 면적 96.8 %.

<398> 트랜스-(5-(3-클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BAL 01028B.

<399> 2-이소시아노-1-피롤리딘-1-일-에탄온 BLE 04134 (0.75 g, 5.43 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.305 mg, 5.43 mmol) 및 3-클로로-이소니코틴알데하이드(0.769 mL, 5.43 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 BLA 01028B를 제조하였다. 용액을 0°C에서 3시간 교반하였다. 트랜스-(5-(3-클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BAL 01028B를 백색 고체로서 얻었다(1.20 g, 65% 수득물).



BAL 01028B

<401> MW: 279.72; 수득률: 65 %; 백색 고체; Mp (°C): 162.

<402> R_f: 0.25 (EtOAc = 100).

<403> ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.82-2.08 (m, 4H, CH₂), 3.45-3.65 (m, 3H, CH₂N), 3.82- 3.93 (m, 1H, CH₂N), 4.62 (dd, 1H, J= 2.1 Hz, J= 6.1 Hz, CH-N), 6.38 (d, 1H, J= 6.1 Hz, CH-O), 7.08 (d, 1H, J= 2.1 Hz, OCH=N), 7.33

(d, 1H, J= 5.0 Hz, ArH), 8.52 (d, 1H, J= 5.0 Hz, ArH), 8.59 (s, 1H, ArH).

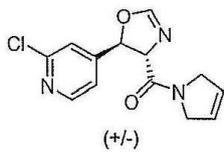
<404> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 24.3, 26.0, 46.4, 46.6, 74.4, 77.9, 120.6, 128.8, 146.6, 148.3, 149.7, 155.0, 166.1.

<405> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 280.1/282.1 ($[\text{MH}]^+$, 39/14).

<406> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, BAL 01028B RT = 3.47 분, 피크 면적 97.2 %.

<407> 트랜스-(5-(2-클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(2H-피롤-1(5H)-일)메탄온 SLA 07158.

<408> 2-클로로피리딘-4-카브알데하이드 SLA 07156(0.47 mL, 3.31 mmol), 메탄올(10 mL) 중의 KOH (0.184 mg, 3.33 mmol) 및 2-이소시아노-1-(2H-피롤-1(5H)-일)에탄온 SLA 07178 (0.410 g, 3.01 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 SLA 07158를 제조하였다. 용액을 계속 냉각하면서 2시간 교반하였다. 워크-업 및 플로리실 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc) 후에, 트랜스-(5-(2-클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(2H-피롤-1(5H)-일)메탄온 SLA 07158을 황색 고체로서 얻었다(0.597 g, 84 %).



<409> SLA 07158

<410> MW: 277.71; 수득률: 84 %; 황색고체; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 90.2.

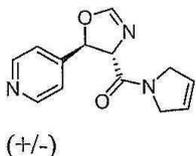
<411> R_f : 0.10 (EtOAc).

<412> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.26-4.37 (m, 3H, CH_2N), 4.48-4.52 (dd, 1H, J= 2.3 Hz, J = 8.0 Hz, CH-N), 4.75-4.85 (m, 1H, CH_2N), 5.80-5.95 (m, 2H, CH=CH), 6.20 (d, 1H, J= 8 Hz, CH-O), 7.02 (d, J= 2.3 Hz, CH=N), 7.17 (td, 1H, J= 5.1 Hz, J = 0.8 Hz, J = 0.6 Hz, ArH), 7.30 (t, 1H, J= 0.6 Hz, ArH), 8.38 (d, 1H, J= 5.1 Hz, ArH).

<413> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 53.4, 53.9, 75.8, 78.9, 118.9, 120.7, 125.2, 125.4, 150.3, 151.9, 152.3, 154.

<414> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(2H-피롤-1(5H)-일)메탄온 SLA 07180.

<415> 피리딘-4-카브알데하이드(0.293 mL, 2.40 mmol), 메탄올(10 mL) 중의 KOH (0.13 mg, 2.32 mmol) 및 2-이소시아노-1-(2H-피롤-1(5H)-일)에탄온 SLA 07178 (0.301 g, 2.20 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 SLA 07180를 제조하였다. 용액을 계속 냉각하면서 2시간 교반하였다. 워크-업 및 플로리실 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc) 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(2H-피롤-1(5H)-일)메탄온 SLA 07180를 황색 오일로 얻었다(0.284 g, 53 % 수득률).



<416> SLA 07180

<417> MW: 243.26; 수득률: 53 %; 황색 오일.

<418> R_f : 0.15 (AcOEt).

<419> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.28-4.33 (m, 3H, CH_2N), 4.52-4.56 (dd, 1H, J= 7.8 Hz, J = 2.2 Hz, CH-N), 4.73-4.82 (m, 1H, CH_2N), 5.80-5.93(m, 2H, CH=CH), 6.18 (d, 1H, J= 7.8 Hz, CH-O), 7.08 (d, J= 2.2 Hz, CH=N), 7.27

(d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH), 8.59 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH).

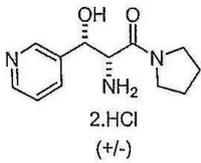
<420> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 53.6, 53.9, 75.8, 79.7, 120.2, 125.3, 125.6, 148.7, 150.5, 155.3, 166.1.

<421> 화합물 20, 화합물 21, 화합물 22, 화합물 23, 화합물 24, 화합물 25, 화합물 26, 화합물 27, 화합물 28, 화합물 29, 화합물 30, 화합물 31, 화합물 32, 화합물 34, 화합물 35, 화합물 36, 화합물 37, 화합물 38, 화합물 39, 화합물 40, 화합물 41, 화합물 42, 화합물 43, 화합물 44, 화합물 45, 화합물 46, 화합물 48, 화합물 49 및 화합물 50의 제조

<422> 옥사졸린 산성 가수분해를 위한 일반적인 방법: 방법 E:

<423> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 20

<424> 메탄올(10mL) 중의 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04110B (0.932 g, 3.80 mmol) 용액에 염산 37%(1.2mL)를 가하였다. 혼합물을 2.25시간 동안 가열(50°C)한 후, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 에틸 아세테이트로 2회 공증발시켰다. 에틸 아세테이트로 트리츄레이션 후, 여과하고 건조하여, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 20을 백색 고체로 얻었다(1.10 g, 94 % 수득률).



Compound 20

<425>

<426> 화합물 20

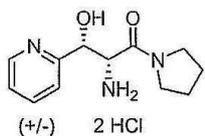
<427> MW: 308.2; 수득률: 94 %; 백색 고체; Mp (°C): 123.4.

<428> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.65-2.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.82-3.11 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N}$), 3.30-3.57 (m, 2H, CH_2N), 3.57-3.77 (m, 1H, CH_2N), 4.54 (d, 1H, J= 5.3 Hz, CH-N), 5.38 (d, 1H, J= 5.3 Hz, CH-O), 8.15 (dd, 1H, J= 7.6 Hz, J= 5.0 Hz, ArH), 8.68 (d, 1H, J= 1.6 Hz, ArH), 8.89 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 8.96 (s, 1H, ArH).

<429> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 24.9, 26.9, 47.7, 48.2, 58.1, 69.6, 128.7, 141.5, 141.6, 143.1, 146.5, 165.4.

<430> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-2-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 21

<431> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04110B (0.44 g, 1.79 mmol), 염산 37%(1.0mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 21을 제조하였다. 50°C에서 2.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-2-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 21을 황색 고체로서 얻었다(0.44 g, 84 % 수득률).



<432>

<433> 화합물 21

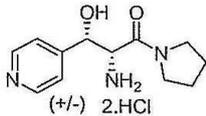
<434> MW: 308.28; 수득률: 84%; 황색 고체.

<435> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.75-2.01 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.10-3.22 (m, 1H, CH_2N), 3.39-3.60 (m, 2H, CH_2N), 3.63-3.75 (m, 1H, CH_2N), 4.71 (d, 1H, J = 5.0 Hz, CH-N), 5.55 (d, 1H, J= 5.0 Hz, CH-O), 8.05 (t, 1H, J =

6.4 Hz, ArH), 8.13 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 8.61 (t, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 8.84 (d, 1H, J = 5.6 Hz, ArH).

<436> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22

<437> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온화합물 19 (0.750g, 3.07 mmol), 염산 37%(1.0mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 22를 제조하였다. 50℃에서 3.0시간 및 위크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22를 백색 고체로서 얻었다(0.935 g, 99 % 수득물).



<438>

<439> 화합물 22

<440> MW: 308.28; 수득물: 99 %; 백색 고체; Mp (°C): 117.0.

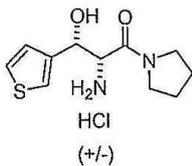
<441> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.75-2.03 (m, 4H, 2xCH₂), 2.93-3.08 (m, 1H, CHN), 3.32-3.75 (m, 3H, 2xCH₂), 4.54 (d, 1H, J = 5.9 Hz, CH-N), 5.40 (d, 1H, J = 5.9 Hz, CH-O), 8.21 (d, 2H, J = 5.8 Hz, ArH), 8.94 (d, 2H, J = 5.8 Hz, ArH).

<442> MS-ESI m/z (% rel. int.): 236.1 ([MH]⁺, 17), 219 (25), 148 (100).

<443> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 22 RT = 0.8 분, 피크 면적 96.3 %.

<444> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 23

<445> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04124A (0.486g, 1.94 mmol), 염산 37%(0.6mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 23를 제조하였다. 50℃에서 3.5시간 및 위크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 23를 백색 고체로서 얻었다(0.480 g, 89.5 % 수득물).



<446>

<447> 화합물 23

<448> MW: 276.7; 수득물: 89.5 %; 백색 고체; Mp (°C): 227.4.

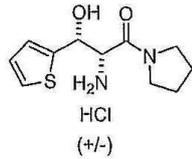
<449> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.47-1.88 (m, 4H, 2xCH₂), 2.31-2.46 (m, 1H, CH₂N), 3.18-3.46 (m, 3H, CH₂N), 4.16 (d, 1H, J = 9.0 Hz, CH-N), 4.97 (d, 1H, J = 9.0 Hz, CH-O), 7.14 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, J = 1.1 Hz, ArH), 7.40-7.50 (m, 2H, ArH).

<450> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 26.7, 47.3, 47.6, 59.2, 70.6, 124.1, 127.1, 127.7, 142.3, 166.3.

<451> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티오펜-2-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 24

<452> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04124B (0.677g, 2.70 mmol), 염산 37%(0.6mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 24를 제조하였다. 50℃에서 3.5시간 및 위크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티오펜-2-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 24를 백색 고체로서 얻었다(0.677g, 89.5 % 수득물).

라이드 화합물 24를 백색 고체로서 얻었다(0.630 g, 84.5 % 수득률).



<453>

<454>

화합물 24

<455>

MW: 276.7; 수득률: 84.5 %; 백색고체; Mp(°C): 183.2.

<456>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.49-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 2.36-2.48 (m, 1H, CH₂N), 3.20-3.48 (m, 3H, CH₂N), 4.18 (d, 1H, J= 9.1 Hz, CH-N), 5.14 (d, 1H, J= 9.1 Hz, CH-O), 7.00-7.08 (m, 2H, ArH), 7.45 (dd, 1H, J= 4.9 Hz, J= 1.6 Hz, ArH).

<457>

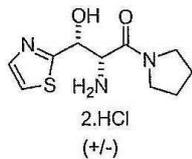
¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 26.8, 47.3, 47.7, 59.6, 70.5, 126.3, 127.0, 128.2, 144.5, 166.1.

<458>

DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티아졸-2-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 25

<459>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(티아졸-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04124C (0.558g, 2.22 mmol), 염산 37%(0.6mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 25를 제조하였다. 50°C에서 3.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티아졸-2-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 25를 얻은 황색 고체로서 얻었다(0.532 g, 76.5 % 수득률).



<460>

<461>

화합물 25

<462>

MW: 276.7; 수득률: 76.5 %; 옅은 황색 고체; Mp(°C): 145.8.

<463>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.75-2.00 (m, 4H, 2xCH₂), 3.05-3.17 (m, 1H, -CH₂N), 3.36-3.58 (m, 2H, CH₂N), 3.58-3.70 (m, 1H, CH₂N), 4.67 (d, 1H, J= 5.4 Hz, CH-N), 5.49 (d, 1H, J= 5.4 Hz, CH-O), 7.84 (d, 1H, J= 3.4 Hz ArH), 7.99 (d, 1H, J = 3.4 Hz, ArH).

<464>

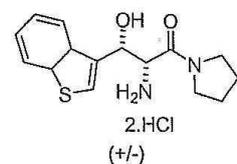
¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 27.0, 47.7, 48.0, 57.5, 69.9, 123.6, 142.1, 165.3, 173.3.

<465>

DL-트레오-2-아미노-3-(3a,7a-디히드로벤조[b]티오펜-3-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온하이드로클로라이드 화합물 26

<466>

트랜스-(5-(벤조[b]티오펜-3-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04124D (1.050g, 3.49 mmol), 염산 37%(1.2 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 26을 제조하였다. 50°C에서 3.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-(3a,7a-디히드로벤조[b]티오펜-3-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 26을 백색 고체로서 얻었다(0.970 g, 85 % 수득률).



<467>

<468>

화합물 26

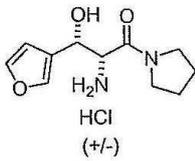
<469> MW: 326.84; 수득률: 85 %; 백색 고체; Mp (°C): 207.0.

<470> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.92-1.09 (m, 2H, 2xCH₂), 1.42-1.60 (m, 2H, 2xCH₂), 1.83-1.98 (m, 1H, CH₂N), 2.76-2.91 (m, 1H, CH₂N), 3.06-3.25 (m, 2H, -CH₂N), 4.30 (d, 1H, J= 9.5 Hz, CH-N), 5.29 (d, 1H, J= 9.5 Hz, CH-O), 7.35- 7.43 (m, 2H, ArH), 7.78-7.89 (m, 2H, ArH), 7.90-7.97 (m, 1H, ArH).

<471> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.5, 26.4, 47.3, 47.4, 59.0, 69.5, 123.1, 124.0, 125.4, 126.1, 126.8, 136.6, 138.3, 141.9, 166.1.

<472> DL-트레오-2-아미노-3-(푸란-3-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 27

<473> 트랜스-(5-(푸란-3-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온BLE 04130B (0.800g, 3.41 mmol), 염산 37%(0.6 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 27을 제조하였다. 50°C에서 3.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-(푸란-3-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 27을 백색 고체로서 얻었다(0.738 g, 83 % 수득률).



<474>

<475> 화합물 27

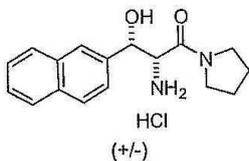
<476> MW: 260.72; 수득률: 83 %; 백색 고체; Mp (°C): 218.0.

<477> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.62-1.95 (m, 4H, 2xCH₂), 2.82-2.95 (m, 1H, CH₂N), 3.22-3.38 (m, 1H, CH₂N), 3.39-3.55 (m, 2H, CH₂N), 4.19 (d, 1H, J= 8.4 Hz, CH-N), 4.90 (d, 1H, J= 8.4 Hz, CH-O), 6.49 (m, 1H, ArH), 7.52-7.57 (m, 2H, ArH).

<478> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 26.7, 47.4, 48.03, 58.7, 67.2, 109.8, 125.9, 142.0, 145.2, 166.3.

<479> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(나프탈렌-2-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 28

<480> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(나프탈렌-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온BLE 04130C (0.745g, 2.53 mmol), 염산 37%(0.6 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 28을 제조하였다. 50°C에서 3.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(나프탈렌-2-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 28을 백색 고체로서 얻었다(0.706 g, 87 % 수득률).



<481>

<482> 화합물 28

<483> MW: 320.81; 수득률: 87 %; 백색 고체; Mp (°C): 173.8.

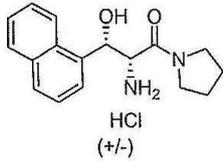
<484> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.93-1.10 (m, 1H, CH₂), 1.20-1.37 (m, 1H, CH₂), 1.44- 1.71 (m, 2H, CH₂), 1.99-2.10 (m, 1H, CH₂N), 3.11-3.26 (m, 2H, CH₂N), 3.31- 3.41 (m, 1H, CH₂N), 4.23 (d, 1H, J= 9.1 Hz, CH-N), 5.06 (d, 1H, J= 9.1Hz, CH-O), 7.50-7.63 (m, 3H, ArH), 7.87-7.97 (m, 4H, ArH).

<485> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.6, 26.3, 47.2, 47.5, 59.4, 74.3, 125.1, 126.9, 127.7, 127.8, 128.8, 129.0,

129.4, 134.5, 135.0, 138.0, 166.4.

<486> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(나프탈렌-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 29

<487> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(나프탈렌-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 BLE 04130D (0.794g, 2.69 mmol), 염산 37%(0.6 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 29를 제조하였다. 50℃에서 3.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(나프탈렌-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 29를 백색 고체 (0.768 g, 89 % 수득률)로서 얻었다.



<488>
<489> 화합물 29

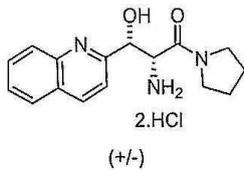
<490> MW: 320.81; 수득률: 89 %; 백색 고체; Mp (°C): 177.8.

<491> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.71-0.91 (m, 2H, CH₂), 1.29-1.51 (m, 3H, CH₂), 2.54- 2.67 (m, 1H, CH₂N), 2.88-3.02 (m, 1H, CH₂N), 3.02-3.16 (m, 1H, CH₂N), 4.27 (d, 1H, J= 9.8 Hz, CH-N), 5.67 (d, 1H, J= 9.8 Hz, CH-O), 7.50-7.61 (m, 3H, ArH), 7.90-7.98 (m, 3H, ArH), 8.08-8.14 (m, 1H, ArH).

<492> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.4, 26.2, 47.1, 47.3, 59.5, 70.3, 124.0, 126.5 (2xC), 127.2, 127.4, 129.9, 130.4, 132.1, 135.0, 137.1, 166.1.

<493> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(퀴놀린-2-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 30

<494> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(퀴놀린-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 BLE 04136B (0.923g, 3.13 mmol), 염산 37%(0.6 mL) 및 메탄올(15mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 30을 제조하였다. 50℃에서 3.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(퀴놀린-2-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 30을 황색 고체로서 얻었다(1.098 g, 98 % 수득률).



<495>
<496> 화합물 30

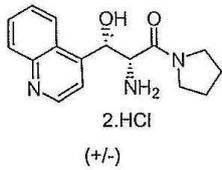
<497> MW: 358.26; 수득률: 98 %; 황색 고체; Mp (°C): 131.5.

<498> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.69-2.07 (m, 4H, CH₂), 3.16-3.34 (m, 3H, CH₂), 3.37- 3.60 (m, 2H, CH₂N), 3.77-3.88 (m, 1H, CH₂-N), 5.85 (d, 1H, J= 4.9 Hz, CH-O), 8.03 (t, 1H, J = 7.6 Hz, ArH), 8.17-8.30 (m, 2H, ArH), 8.40 (d, 1H, J= 8.3 Hz, ArH), 8.56 (d, 1H, J= 8.6 Hz, ArH), 9.25 (d, 1H, J= 8.6 Hz, ArH), not seen under H₂O (d, 1H, CH-NH₂).

<499> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 27.0, 47.9, 48.2, 57.3, 70.3, 121.5, 122.5, 130.4, 130.5, 131.5, 136.5, 140.2, 148.5, 157.8, 164.8.

<500> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(이소퀴놀린-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 31

<501> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(이소퀴놀린-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BLE 04136C (0.597g, 2.02 mmol), 염산 37% (0.4 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 31을 제조하였다. 50℃에서 3.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(이소퀴놀린-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 31를 황백색(off white) 고체로서 얻었다(0.716 g, 99 % 수득물).



<502>

<503> 화합물 31

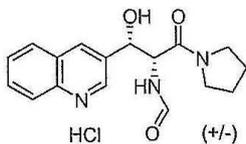
<504> MW: 358.27; 수득물: 99 %; 황백색 고체; Mp (°C): 158.5.

<505> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.04-1.32 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.72 (m, 2H, CH₂), 2.05- 2.20 (m, 1H, CH₂N), 2.68-2.80 (m, 1H, CH₂N), 3.20-2.47 (m, 1H, CH₂N), 4.57 (d, 1H, J= 8.5 Hz, CH-NH₂), 5.99 (d, 1H, J= 8.5 Hz, CH-OH), 8.09 (t, 1H, J= 8.6 Hz, ArH), 8.27 (t, 1H, J= 8.6 Hz, ArH), 8.38 (d, 1H, J= 8.6 Hz, ArH), 8.45 (d, 1H, J= 8.6 Hz, ArH), 8.55 (d, 1H, J= 5.6 Hz, ArH), 9.35 (d, 1H, J= 5.6 Hz, ArH).

<506> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.6, 26.5, 47.5, 48.0, 58.2, 69.1, 122.3, 122.6, 125.9, 127.7, 131.7, 136.7, 138.9, 146.1, 159.4, 165.2.

<507> N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-3-(피롤리딘-1-일)-1-(퀴놀린-3-일)프로판-2-일)포름아미드 디하이드로클로라이드 화합물 32

<508> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(퀴놀린-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BAL 01016 (0.905g, 3.41 mmol), 염산 37% (0.6 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 32를 제조하였다. 실온에서 2시간 및 워크-업 후에, N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-3-(피롤리딘-1-일)-1-(퀴놀린-3-일)프로판-2-일)포름아미드 디하이드로클로라이드 화합물 32를 백색 고체로서 얻었다(240 mg, 20.0 % 수득물).



<509>

<510> 화합물 32

<511> MW: 349.81; 수득물: 20.0 %; 백색 고체; Mp (°C): 203.2.

<512> ¹H NMR (CD₃OD, δ): 1.78-2.09 (m, 4H, CH₂), 3.35-3.58 (m, 2 H, CH₂N), 3.58- 3.80 (m, 2 H, CH₂N), 5.28 (d, 1H, J = 4 Hz, CH-N), 5.51 (d, 1H, J= 4 Hz, CH- O), 8.00 (t, 2H, J= 7.1 Hz, ArH), 8.18 (t, 1H, J= 6.9 Hz, ArH), 8.26 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH) , 8.36 (d, 1H, J= 8.3 Hz, ArH), 9.18 (s, 1H, CHO), 9.26 (s, 1H, ArH).

<513> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 25.1, 27.0, 47.5, 48.3, 55.5, 71.2, 121.4, 129.9, 130.6, 131.5, 136.2, 137.3, 138.5, 145.3, 145.8, 163.4, 168.7.

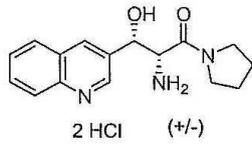
<514> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 314 ([MH]⁺, 50), 158.1 (100).

<515> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254nm, 화합물 32 RT = 3.36 분, 피크 면적 99.9 %.

<516> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(퀴놀린-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 33

<517> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(퀴놀린-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 BAL 01016 (0.91g, 3.41 mmol), 염

산 37% (0.6 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 33을 제조하였다. 50℃에서 3.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(퀴놀린-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 33을 백색 고체로 얻었다(678 mg, 55 % 수득률).



<518>

<519> 화합물 33

<520>

MW: 358.26; 수득률: 55 %; 백색 고체; Mp (°C): 190.9.

<521>

¹H NMR (CD₃OD, δ): 1.57-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.99 (m, 2H, CH₂), 3.01- 3.20 (m, 1H, CH₂N), 3.35-3.61(m, 2H, CH₂N), 3.61-3.82(m, 1H, CH₂N), 4.70 (d, 1H, J= 5.0 Hz, CH-N), 5.58 (d, 1H, J= 5.0 Hz, CH-O), 7.96-8.11 (m, 1H, ArH), 8.18-8.29 (m, 1H, ArH), 8.29-8.38 (m, 1H, ArH), 8.38-8.49 (m, 1H, ArH), 9.28 (s, 1H, ArH), 9.34 (s, 1H, ArH).

<522>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 26.9, 47.8, 48.3, 58.2, 69.8, 121.8, 130.0, 130.8, 131.9, 135.4, 136.9, 139.3, 145.1, 146.2, 165.6.

<523>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 286.2 ([MH]⁺, 100).

<524>

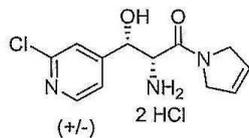
HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 33 RT = 3.15 분, 피크 면적 97.0 %.

<525>

DL-트레오-2-아미노-3-(2-클로로피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(2H-피롤-1(5H)-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 34

<526>

트랜스-(5-(2-클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(2H-피롤-1(5H)-일)메탄온 SLA 07158 (0.597g, 2.02 mmol), 염산 37% (1.0 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 34를 제조하였다. 실온에서 2시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-(2-클로로피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(2H-피롤-1(5H)-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 34를 얻은 황색 고체로서 얻었다(0.656 mg, 91 % 수득률).



<527>

<528> 화합물 34

<529>

MW: 340.63; 수득률: 91 %; 얻은 황색 고체; Mp (°C): 196.2.

<530>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.45-3.50 (m, 1H, CH₂N), 4.04-4.15 (m, 1H, CH₂N), 4.22-4.36 (m, 3H, CH₂N & CHNH₂), 5.05 (d, 1H, J = 7.1 Hz, -CHO), 5.71 (d, 1H, J = 4.3 Hz, CH=CH), 5.84 (d, 1H, J = 4.3 Hz, CH=CH), 7.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 8.39 (d, 1H, J= 5.0 Hz, ArH).

<531>

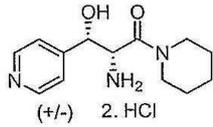
¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 54.3, 54.5, 58.2, 71.7, 122.0, 123.5, 125.7, 126.3, 151.0, 152.8, 154.0, 165.8.

<532>

DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피페리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 35

<533>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(피페리딘-1-일)메탄온 SLA 07122A (0.33g, 1.27 mmol), 염산 37% (1.0 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 35를 제조하였다. 50℃에서 3시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피페리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 35를 황색 고체로서 얻었다(0.375 g, 91 % 수득률).



<534>

<535>

화합물 35

<536>

MW: 322.31; 수득률: 91 %; 황색 고체; Mp (°C): 145.

<537>

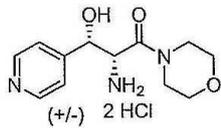
¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.05-1.17 (m, 1H, CH₂) 1.28-1.65 (m, 5H, CH₂), 2.75- 3.00 (m, 1H, CH₂N), 3.10-3.22 (m, 1H, CH₂N), 3.23-3.38 (m, 1H, CH₂N), 3.53- 3.65 (m, 1H, CH₂N), 4.68 (d, 1H, J= 5.8 Hz, CHNH₂), 5.14 (d, 1H, J= 5.8 Hz, CHO), 8.06 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH), 8.79 (d, 2H, J= 6.5 Hz, ArH).

<538>

DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(모르폴린-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 36

<539>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(모르폴리노)메탄온SLA 07124A (0.146g, 0.56 mmol), 염산 37% (1.0 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 36을 제조하였다. 50°C에서 3시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(모르폴린-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 36을 황색 고체로서 얻었다(0.143 g, 89 % 수득률).



<540>

<541>

화합물 36

<542>

MW: 287.78; 수득률: 89 %; 옅은 황색 고체; Mp (°C): 115.9.

<543>

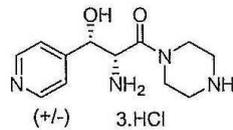
¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.32-3.82 (m, 8H, 4xCH₂), 5.41 (d, 1H, J= 5.0 Hz, CHO-), 8.28 (d, 2H, J= 5.9 Hz, ArH), 8.97 (d, 2H, J= 5.8 Hz, ArH), CHNH₂ not seen.

<544>

DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피페라진-1-일)프로판-1-온 트리하이드로클로라이드 화합물 37

<545>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(4-3차-부틸옥시카보닐-피페라진-1-일)메탄온SLA 07124B (0.31g, 0.86 mmol), 염산 37% (1.0 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 37을 제조하였다. 50°C에서 3시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피페라진-1-일)프로판-1-온 트리하이드로클로라이드 화합물 37를 황색 고체로서 얻었다(0.303 g, 71 %).



<546>

<547>

화합물 37

<548>

MW: 359.8; 수득률: 71 %; 황색 고체; Mp (°C): 201.4.

<549>

R_f : 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH = 90: 10), free base.

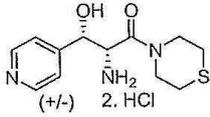
<550>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.31-3.48 (m, 4H, 2xCH₂), 3.63-3.90 (m, 2H, CH₂N), 4.00-4.35 (m, 2H, CH₂N), 5.15 (d, 1H, J= 4.5 Hz, CHNH₂), 5.58 (d, 1H, J= 4.5 Hz, CHO), 8.38 (d, 2H, J= 6.4 Hz, ArH), 9.04 (d, 2H, J= 6.5 Hz, ArH).

<551>

DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-티오모르폴린프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 38

<552> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(티오모르폴리노)메탄온 SLA 07132 (0.926g, 3.36 mmol), 염산 37% (1.1 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 38을 제조하였다. 50℃에서 3시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-티오모르폴린프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 38을 얻은 황색 고체로서 얻었다(1.1 g, 99 % 수득물).



<553>

<554> 화합물 38

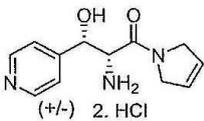
<555> MW: 340.35; 수득률: 99 %; 얻은 황색 고체; Mp (°C): 200.6.

<556> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 2.42-2.52 (m, 1H, CH₂), 2.53-2.70 (m, 1H, CH₂), 2.70- 2.90 (m, 2H, CH₂), 3.45-3.71 (m, 2H, CH₂N), 3.87-4.00 (m, 1H, CH₂N), 4.18- 4.28 (m, 1H, CH₂N), 5.44 (d, 1H, J= 5.1 Hz, CHO), 8.34 (d, 2H, J= 5.9 Hz, ArH), 9.03 (d, 2H, J= 5.6 Hz, ArH), -CHNH₂ not seen (under H₂O).

<557> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 27.9, 28.7, 46.6, 50.0, 56.0, 71.3, 126.9 (2xC), 143.2 (2xC), 161.3, 165.7.

<558> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(2H-피롤-1(5H)-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 39

<559> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(2H-피롤-1(5H)-일)메탄온 SLA 07180 (0.276g, 1.14 mmol), 염산 37% (1.0 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 39를 제조하였다. 실온에서 2.5시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(2H-피롤-1(5H)-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 39를 백색 고체로서 얻었다(343 mg, 99 % 수득물).



<560>

<561> 화합물 39

<562> MW: 306.27; 수득률: 99 %; 백색 고체; Mp (°C): 186.3.

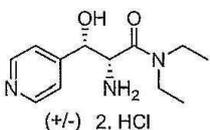
<563> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.91-4.02 (m, 1H, CH-NH₂), 4.09-4.2 1(m, 1H, CH₂), 4.27-4.41 (m, 1H, CH₂), 4.44-4.59 (m, 1H, CH₂), 4.55 (d, 1H, J = 5.7 Hz, CH₂N), 5.46 (d, 1H, J = 5.7 Hz, CHO), 5.80-5.90 (m, 2H, CH=CH), 8.24 (d, 1H, J= 6.3 Hz, ArH), 8.93 (d, 1H, J= 5.7 Hz, ArH).

<564> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 54.6, 54.7, 57.6, 71.0, 125.9, 126.4, 126.8 (2xC), 143.1 (2xC), 161.6, 165.5.

<565> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 234.1 ([MH]⁺, 5), 137.1 (100).

<566> DL-트레오-2-아미노-N,N-디에틸-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판아미드 디하이드로클로라이드 화합물 40

<567> 트랜스-N,N-디에틸-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카복사미드 SLA 07194A (254g, 1.03 mmol), 염산 37% (1.0 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 40를 제조하였다. 실온에서 2시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-N,N-디에틸-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판아미드 디하이드로클로라이드 화합물 40를 얻은 황색 고체로서 얻었다 (212 mg, 67 % 수득물).



<568>

<569> 화합물 40
 <570> MW: 310.30; 수득률: 67 %; 열은 황색 고체; Mp (°C): 159.6° C.

<571> R_f : 0.10 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10), free base.

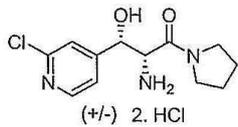
<572> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.01-1.12 (m, 6H, 2xCH₃), 3.01-3.31 (m, 3H, CH₂), 3.40-3.52 (m, 1H, CH₂), 4.64 (d, 1H, J= 6.8 Hz, CHN), 5.31 (d, 1H, J= 6.8 Hz, CHO), 8.22 (d, 1H, J= 6.4 Hz, ArH), 8.94 (d, 1H, J= 6.4 Hz, ArH).

<573> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 12.9, 14.4, 42.1, 43.4, 55.9, 72.1, 126.9 (2xC), 143.3(2xC), 161.5, 166.1.

<574> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 238.1 ([MH]⁺, 5), 137.1 (100).

<575> DL-트레오-2-아미노-3-(2-클로로피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 41

<576> 트랜스-(5-(2-클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 SLA 07174 (0.179g, 0.64 mmol), 염산 37% (1.0 mL) 및 메탄올(7mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 41을 제조하였다. 실온에서 2시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-(2-클로로피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 41를 열은 황색 고체로서 얻었다(142 mg, 65 % 수득률).



<577>

<578> 화합물 41

<579> MW: 342.65; 수득률: 65 %; 열은 황색 고체; Mp (°C): 184.3.

<580> R_f : 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH = 90: 10), free base.

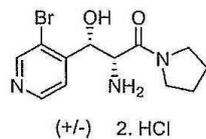
<581> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.50-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 2.50-2.61 (m, 1H, CH₂N), 3.25-3.38 (m, 1H, CH₂N), 3.40-3.53 (m, 2H, CH₂N), 4.26 (d, 1H, J= 7.7 Hz, CHN), 4.99 (d, 1H, J= 7.7 Hz, CHO), 7.45 (d, 1H, J = 4.5 Hz, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 8.41 (d, 1H, J= 4.9 Hz, ArH).

<582> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 26.7, 47.5, 48.0, 58.4, 71.9, 122.0, 123.5, 151.1, 152.7, 154.0, 165.7.

<583> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 270.1/272.1 ([MH]⁺, 40/13), 171.0/172.0 (100/32).

<584> DL-트레오-2-아미노-3-(3-브로모피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 42

<585> 트랜스-(5-(3-브로모피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 BAL 01028A (1.141g, 3.52 mmol), 염산 37% (0.6 mL) 및 메탄올(15mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 42를 제조하였다. 50°C에서 3시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-(3-브로모피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 42를 백색 고체로서 얻었다(667 mg, 49 % 수득률).



<586>

<587> 화합물 42

<588> MW: 387.10; 수득률: 49.0 %; 백색 고체; Mp (°C): 216.3.

<589> ^1H NMR (CD_3OD , δ): 1.73-1.99 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.01-3.05 (m, 1H, CH_2N), 3.44-3.51(m, 2H, CH_2N), 3.60-3.73(m, 1H, CH_2N), 4.60 (d, 1H, $J= 5.5$ Hz, CH-N), 5.54 (d, 1H, $J= 5.5$ Hz, CH-O), 8.26 (d, 1H, $J= 5.7$ Hz, ArH), 8.86 (d, 1H, $J= 5.7$ Hz, ArH), 9.10 (s, 1H, ArH).

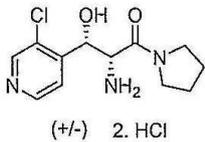
<590> ^{13}C -NMR (CD_3OD , δ): 24.8, 27.1, 56.4, 70.1, 122.7, 127.6, 145.1, 148.4, 156.8, 165.0, $2\times\text{C}$ not seen.

<591> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 314.1/316.1 ($[\text{MH}]^+$, 35/35), 215.0/217 (50/50).

<592> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 42 RT = 3.08 분, 피크 면적 92.8 %.

<593> DL-트레오-2-아미노-3-(3-클로로피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 43

<594> 트랜스-(5-(3-브로모피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄올 BAL 01028A (0.925g, 3.31 mmol), 염산 37% (0.6 mL) 및 메탄올(15mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 43를 제조하였다. 50°C에서 2 시간 및 워크-업 후에, DL-트레오-2-아미노-3-(3-클로로피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 43을 백색 고체로서 얻었다(599 mg, 53 % 수득률).



<595>

<596> 화합물 43

<597> MW: 342.65; 수득률: 53 %; 백색 고체; Mp (°C): 214.0.

<598> ^1H NMR (CD_3OD , δ): 1.75-2.02 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.13-3.25 (m, 1H, CH_2N), 3.39-3.62(m, 2H, CH_2N), 3.65-3.80 (m, 1H, CH_2N), 4.66 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, CH-N), 5.66 (d, 1H, $J= 4.6$ Hz, CH-O), 8.40 (d, 1H, $J= 5.8$ Hz, ArH), 8.93 (d, 1H, $J= 5.8$ Hz, ArH), 9.13 (s, 1H, ArH).

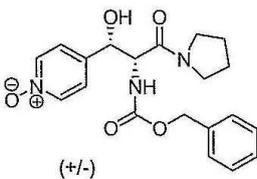
<599> ^{13}C -NMR (CD_3OD , δ): 23.3, 25.6, 46.6, 46.8, 54.6, 66.5, 126.5, 132.4, 141.7, 142.9, 155.6, 163.4.

<600> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 270/272 ($[\text{MH}]^+$, 33/11), 171/173 (100/32).

<601> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 43 RT = 2.80 분, 피크 면적 97.2 %.

<602> DL-트레오-3-히드록시-1-옥소-3-(1-옥시-피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2일카바메이트 BAL 01060

<603> 디클로로메탄(40mL) 중의 DL-트레오-3-히드록시-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2일카바메이트(300 mg, 0.81 mmol, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 처리로 화합물 58로부터 얻은 유리 염기) 용액에 MCPBA (350 mg, 2.03 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH = 70:30)로 정제하였다. DL-트레오-3-히드록시-1-옥소-3-(1-옥시-피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2일카바메이트 BAL 01060을 백색 고체로 얻었다(292 mg, 94 % 수득률).



<604> BAL 01060

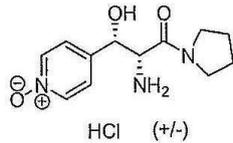
<605> MW: 385.41; 수득률: 94 %; 백색 고체.

<606> ^1H NMR CDCl_3 , δ): 1.71-2.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.35-3.53 (m, 3H, CH_2N), 3.54- 3.68 (m, 1H, CH_2N), 4.65

(dd, 1H, J= 9.6 Hz, J= 2.0 Hz, CH-N), 4.90-5.12 (m, 3H, CH₂O & OH), 5.20 (d, 1H, J= 1.9 Hz, CH-O), 5.83 (d, 1H, J= 9.6 Hz, NH), 7.20-7.40 (m, 7H, ArH), 8.08 (d, 2H, J= 7.1 Hz, ArH).

<607> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(1-옥시-피리딘-4-일)-1-피롤리딘-1-일-프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 44

<608> [2-히드록시-2-(1-옥시-피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-카보닐)-에틸]-카밤산 벤질 에스테르 BAL 01060 (0.26 g, 0.67 mmol)를 6N 염산 용액(10mL)에 용해시켰다. 용액을 100℃에서 0.75시간 교반하였다. 잔류물을 농축시키고, MeOH:EtOAc = 50:50 중에 용해시키고, 환류 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 증발시키고, MeOH로 트리츄레이션하고 여과하여 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(1-옥시-피리딘-4-일)-1-피롤리딘-1-일-프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 44를 얻었다(65 mg, 33 % 수득물).



<609> HCl (+/-)
 <610> 화합물 44
 <611> MW: 287.74; 수득률: 33 %; 백색 고체; Mp (°C): 178.5.

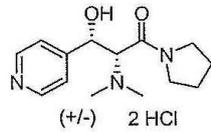
<612> ¹H NMR (D₂O, δ): 1.55-1.93 (m, 4H, 2xCH₂), 2.65-3.80 (m, 1H, CH₂N), 3.22-3.56 (m, 3H, CH₂N), 4.43 (d, 1H, J= 7.6 Hz, CH-N), 5.19 (d, 1H, J= 7.6 Hz, CH-O), 7.69 (d, 2H, /= 6.1 Hz, ArH), 8.39 (d, 2H, J = 6.9 Hz, ArH).

<613> ¹³C-NMR (D₂O, δ): 24.1, 25.8, 47.3, 48.0, 57.4, 70.5, 125.7 (2xC), 139.9 (2xC), 143.7, 165.1.

<614> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 252.1 ([MH]⁺, 18), 120.0 (100).
 <615> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254nm, 화합물 44 RT = 0.8 분, 피크 면적 99.9 %.

<616> DL-트레오-2-(디메틸아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 45

<617> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22 (0.50 g, 1.62 mmol) 및 파라포름알데하이드(0.245 g, 8.11 mmol)를 메탄올(25mL) 중에서 10분간 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드(0.612 g, 9.73 mmol)를 가하였다. 용액을 50℃에서 19시간 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에서 분별하였다. 수층을 1N 수산화나트륨(pH=10)으로 염기성화하였다. 유기층을 추가적인 디클로로메탄 추출물과 합하고, 염화나트륨 수용액으로 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 조 생성물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH = 95:05)로 정제하였다. DL-트레오-2-(디메틸아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 SLA 07140을 황색 오일로서 얻었다(187 mg, 44 %). 에틸 아세테이트 (5mL) 중의 DL-트레오-2-(디메틸아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 SLA 07140 (0.142 g, 0.54 mmol)의 교반된 용액에 Et₂O 중의 HCl 용액 4mL를 시린지로 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 교반하였다. 침전물을 여과하고, Et₂O로 세척하고 건조하였다. DL-트레오-2-(디메틸아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 45를 백색 고체로서 얻었다(0.077 g, 43 % 수득물).

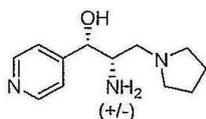


<618> (+/-) 2 HCl
 <619> 화합물 45
 <620> MW: 336.34; 수득률: 43 %; 백색 고체; Mp (°C): 201.0.

<621> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.48-1.64 (m, 2H, CH_2), 1.65-1.83 (m, 2H, CH_2), 2.60- 2.72 (m, 1H, CH_2N), 3.15-3.33 (m, 1H, CH_2), 3.30-3.52 (m, 2H, CH_2), 4.60 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, CHNH_2), 5.41 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, CHO), 8.10 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, ArH), 8.84 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz, ArH).

<622> DL-트레오-2-아미노-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-올 화합물 46

<623> 테트라히드로푸란(108mL) 중의 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22 (0.86 g, 2.80 mmol)의 교반된 현탁액에 0°C에서 질소 대기하에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.64 g, 16.82 mmol)를 두 부분으로 나누어 천천히 가하였다. 혼합 반응물을 실온에서 20시간 교반하고, 2N 수산화나트륨(8.4 mL, 6 eq) 수용액을 천천히 적가하여 킨칭하였다(quenched). 황색 침전물을 여과하였다. 유기층을 물(80mL)로 세척하고, 유기층을 따라내어 추가적인 에틸 아세테이트 추출물(4 x 200 mL)과 합하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 94:05:01$)로 정제하였다. 증발시키고 건조한 후에, DL-트레오-2-아미노-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-올 화합물 46을 얻은 황색 고체로서 얻었다(0.075 g, 12 % 수득률).



<624>

<625> 화합물 46

<626> MW: 221.30; 수득률: 12 %; 얻은 황색 고체.

<627> Rf: 0.35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 90:08:02$).

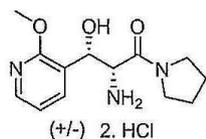
<628> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.60-1.80 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.30-2.80 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2\text{N}$), 3.14-3.19 (m, 1H, CHNH_2), 4.68 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, CHO), 7.30 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, ArH), 8.55 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, ArH).

<629> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 23.5 ($2 \times \text{C}$), 54.1, 54.7 ($2 \times \text{C}$), 60.1, 74.5, 121.4 ($2 \times \text{C}$), 149.5 ($2 \times \text{C}$), 152.1.

<630> MS-ESI m/z (rel. int.): 222.1 ($[\text{MH}]^+$, 100), 205.0 (80), 189.0 (45), 151.0 (70), 134.0 (42), 121.9 (100), 107.9 (40).

<631> DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 48

<632> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(2-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄올 BAL 01014(0.465 g, 1.69 mmol)를 메탄올(6mL)에 용해하였다. 염산 (37 %, 0.3 mL) 용액을 실온에서 시린지를 통해서 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 잔류물을 농축하고 최소량의 MeOH에 용해하고, EtOAc로 침전시키고 여과하여 백색 고체인 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(2-메톡시피리딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 48를 얻었다(103 mg, 18.0 % 수득률).



<633>

<634> 화합물 48

<635> MW: 338.23; 수득률: 18.0 %; 백색 고체; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 171.5.

<636> $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.85-2.10 (m, 4H, CH_2), 3.30-3.82 (m, 4 H, CH_2N), 4.26 (s, 3H, OCH_3), 4.60 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, CH-N), 5.45 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, CH-O), 7.39 (dd, 1H, $J = 5.6$ Hz, $J = 7.3$, ArH), 8.32 (dd, 1H, $J = 5.6$ Hz, $J = 7.3$ Hz, ArH).

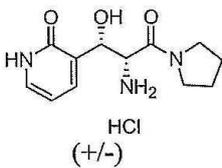
<637> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 27.1, 47.8, 47.9, 56.4, 56.7, 66.0, 119.2, 125.6, 141.5, 143.9, 160.6, 166.1.

<638> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 266.2 ([MH]⁺, 30), 248.2.0 (100).

<639> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254nm, 화합물 48 RT = 3.31 분, 피크 면적 97.9 %.

<640> 3-(DL-트레오-2-아미노-1-히드록시-3-옥소-3-피롤리딘-1-일-프로필)-1H-피리딘-2-온 하이드로클로라이드 화합물 49

<641> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(2-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온BAL 01014(0.684 g, 2.487 mmol)를 메탄올(10mL)에 용해하였다. 염산 (37 %, 0.6 mL) 용액을 실온에서 시린지를 통해서 가하였다. 혼합물을 22시간 환류 교반하였다. 잔류물을 농축하고 EtOAc로 트리츄레이션하고 여과하여 얻은 황색 고체, 3-(DL-트레오-2-아미노-1-히드록시-3-옥소-3-피롤리딘-1-일-프로필)-1H-피리딘-2-온 하이드로클로라이드 화합물 49를 얻었다(136 mg, 19.0 % 수득률).



<642>

<643> 화합물 49

<644> MW: 287.74; 수득률: 19.0 %; 얻은 황색 고체; Mp (° C): 180.

<645> ¹H NMR (CD₃OD, δ): 1.82-2.09 (m, 4H, 2xCH₂), 3.35-3.80 (m, 4 H, 2xCH₂N), 4.63 (s, 1H, CH-N), 5.17 (s, 1H, CH-O), 6.56 (t, 1H, ArH), 7.5 (d, 1H, J = 6.1 Hz, ArH), 7.86 (d, 1H, J = 6.5 Hz, ArH).

<646> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.2, 26.0, 46.6, 46.6, 75.8, 79.7, 127.3, 127.5, 127.9, 129.4, 130.0, 132.3, 133.2, 148.1, 148.4, 155.3, 166.2.

<647> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 252.1 ([MH]⁺, 18), 163.0 (100).

<648> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254nm, 화합물 49 RT = 1.13 분, 피크 면적 84.0 %.

<649> 화합물 51, 화합물 52, 화합물 53, 화합물 54 화합물 55, 화합물 56 and 화합물 57의 제조방법

<650> 일반적인 방법:

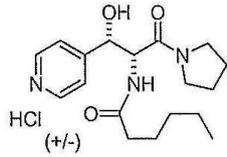
<651> 방법 F:

<652> CH₂Cl₂ (4 mL) 중의 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 22(0.150 g, 0.44 mmol) 현탁액에 TEA (0.185 mL, 1.32 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 10 분 교반하고 계속 교반하면서 얼음조에서 냉각하였다. 아실 클로라이드(0.484 mmol)를 CH₂Cl₂ (1 mL)에 용해하고 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하고, 16시간 교반하고 H₂O(3 x 4 mL)로 분별하고, 염수(3 x 4 mL), NaOH (0.5 M, 3 x 4 mL)로 세척하고, 유기층을 증발시키고 EtOAc와 함께 실리카 겔(0.3g) 상에 흡수시켰다. 0 내지 8% [v/v] EtOAc 중의 MeOH를 사용하는 걸림 크로마토그래피로 원하는 생성물을 분리하였다. 얻어진 고체를 에탄올(1mL)에 용해하고, EtOH 중의 HCl(0.8 M, 1 mL) 용액을 가하였다. 휘발성 물질을 증발시켜서 상응하는 하이드로클로라이드 염을 얻었다.

<653> N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)헥산아미드 하이드로클로라이드 화합물 51

<654> 헥사노일 클로라이드(59 mg, 0.484 mmol) 및 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22를 사용하여 방법 F에 따라서 화합물을 제조하였다. N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)헥산아미드 하이드로클로라이드

화합물 51을 황백색 고체로서 얻었다(56 mg, 34 % 수득률).



<655>

<656>

화합물 51

<657>

MW: 369.89; 수득률: 34 %; 황백색 고체; Mp (° C): 182.0.

<658>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.84 (t, 3H, J= 6.7, CH₃), 1.10-1.32 (m, 4H, CH₂), 1.35-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.80-2.00 (m, 4H, CH₂), 2.05-2.30 (m, 2H, CH₂), 3.35-3.45(m, 2H, CH₂), 3.50-3.65 (m, 2H, CH₂), 5.09 (d, 1H, J= 3.7 Hz, N-CH), 5.38 (d, 1H, J= 3.7 Hz, O-CH), 8.14 (d, 2H, J= 6.3 Hz, ArH), 8.80 (d, 2H, J= 6.3 Hz, ArH).

<659>

MS-ESI m/z (% rel. int.): 334.2 ([MH]⁺, 10).

<660>

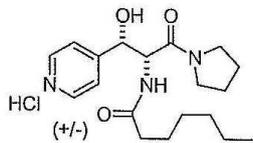
HPLC: 방법 A, 검출 UV 214 nm, 화합물 51 RT = 3.90 분, 피크 면적 99.0 %.

<661>

N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)헵탄아미드 하이드로클로라이드 화합물 52

<662>

헵타노일 클로라이드(72 mg, 0.484 mmol) 및 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22를 사용하여 방법 F에 따라서 화합물을 제조하였다. N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)헵탄아미드 하이드로클로라이드 화합물 52를 황백색 고체로서 얻었다 (192 mg, 66 % 수득률).



<663>

<664>

화합물 52

<665>

MW: 383.91; 수득률: 66 %; 황백색 고체; Mp (° C): 187.1.

<666>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.88 (t, 3H, J =3.7 Hz, CH₃), 1.15-1.37 (m, 6H, CH₂), 1.37 (m, 2H, CH₂), 1.85-2.02 (m, 4H, CH₂), 1.18-2.27 (m, 2H, CH₂), 3.37-3.50 (m, 2H, N-CH₂), 3.55-3.70 (m, 2H, NCH₂), 5.14 (d, 1H, N-CH), 5.42 (d, 1H, O-CH), 8.19 (d, 2H, J= 6.3 Hz, ArH), 8.83 (d, 2H, J - 6.3 Hz, ArH).

<667>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.4, 23.6, 25.0, 26.7, 27.0, 29.9, 32.6, 36.4, 47.5, 56.7, 72.6, 126.6, 142.0, 164.5, 169.2, 175.9.

<668>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 348.2 ([MH]⁺, 10).

<669>

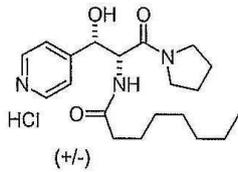
HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 52 RT = 4.10 분, 피크 면적 99.0 %.

<670>

N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)옥탄아미드 하이드로클로라이드 화합물 53

<671>

옥타노일 클로라이드(78 mg, 0.484 mmol) 및 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22를 사용하여 방법 F에 따라서 화합물을 제조하였다. N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)옥탄아미드 하이드로클로라이드 화합물 53을 황백색 고체로서 얻었다(131 mg, 75 % 수득률).



<672>

<673>

화합물 53

<674>

MW: 397.94; 수득률: 75 %; 황백색 고체; Mp (° C): 185.9.

<675>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.91 (t, 3H, J= 6.4 Hz, CH₃), 1.12-1.37 (m, 8H, CH₂), 1.40-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.81 (m, 4H, CH₂), 2.12-2.25 (m, 2H, CH₂), 3.40-3.52 (m, 2H, N-CH₂), 3.55-3.65 (m, 2H, N-CH₂), 5.14 (d, 1H, J= 3.7 Hz, N-CH), 5.43 (d, 1H, J= 3.7 Hz, OCH), 8.19 (d, 2H, J= 6.3 Hz, ArH), 8.84 (d, 2H, J= 6.3 Hz, ArH).

<676>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.4, 23.7, 24.9, 25.0, 25.5, 26.8, 27.0, 30.1, 30.2, 32.8, 34.3, 36.5, 47.5, 56.8, 71.6, 72.6, 126.7, 126.9, 142.1, 143.7, 164.5, 169.2, 176.0.

<677>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 362.2 ([MH]⁺, 10).

<678>

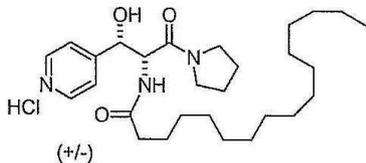
HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 53 RT = 4.37 분, 피크 면적 99.9 %.

<679>

N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)팔미트아미드 하이드로클로라이드 화합물 54

<680>

팔미토일 클로라이드(133 mg, 0.484 mmol) 및 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22를 사용하여 방법 F에 따라서 화합물을 제조하였다. N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)팔미트아미드하이드로클로라이드 화합물 54를 황백색 고체로서 얻었다(105 mg, 47 % 수득률).



<681>

<682>

화합물 54

<683>

MW: 510.15; 수득률: 47 %; 백색 고체; Mp (° C): 185.9.

<684>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.92 (t, 3H, CH₃), 1.18 -1.42 (m, 24H, CH₂), 1.42-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.85 (m, 4H, CH₂), 2.15 (m, 2H, CH₂), 3.41-3.50 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.68 (m, 2H, CH₂), 5.14 (d, 1H, J= 3.5 Hz, N-CH), 5.42 (d, 1H, J= 3.5 Hz, O-CH), 8.18 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH), 8.82 (d, 2H, J= 5.7 Hz, ArH).

<685>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.4, 23.7, 25.0, 26.8, 27.0, 30.3, 30.4, 30.5, 30.6, 30.7, 30.8, 33.1, 36.4, 47.5, 56.8, 72.6, 126.6, 142.1, 164.5, 169.2, 175.9.

<686>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 474.2 ([MH]⁺, 40).

<687>

HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 54 RT = 6.36 분, 피크 면적 97.0%.

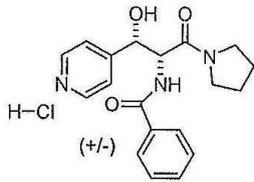
<688>

N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물 55

<689>

벤조일 클로라이드(141 mg, 0.484 mmol) 및 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물

22를 사용하여 방법 F에 따라서 화합물을 제조하였다. N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물 55를 황백색 고체로서 얻었다(67 mg, 34 % 수득률).



<690>

<691> 화합물 55

<692> MW: 375.85; 수득률: 34 %; 황백색 고체; Mp (° C): 212.

<693> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.69-1.91 (m, 4H, CH_2), 3.25-3.40 (m, 2H, N- CH_2), 3.40-3.58 (m, 2H, N- CH_2), 5.22 (d, 1H, J = 3.7 Hz, N-CH), 5.43 (d, 1H, J = 3.5 Hz, O-CH), 7.32 (t, 2H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.40 (t, 1H, J = 6.9 Hz, ArH), 7.63 (d, 2H, J = 7.1 Hz, ArH), 8.08 (d, 2H, J = 6.6 Hz, ArH), 8.66 (d, 2H, J = 6.1 Hz, ArH).

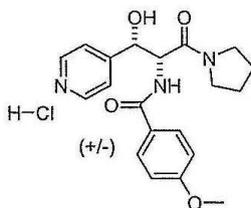
<694> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 25.0, 27.1, 47.6, 57.6, 72.7, 126.6, 128.4, 129.7, 133.3, 134.4, 142.1, 164.5, 169.0, 169.7.

<695> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 340.2 ($[\text{MH}]^+$, 5).

<696> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 55 RT = 3.66 분, 피크 면적 99.0 %.

<697> N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)-4-메톡시-벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물 56

<698> 4-메톡시벤조일 클로라이드(82 mg, 0.484 mmol) 및 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22를 사용하여 방법 F에 따라서 화합물을 제조하였다. N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)-4-메톡시-벤즈아미드 하이드로클로라이드 화합물 56을 황백색 고체로서 얻었다(105 mg, 58 % 수득률).



<699>

<700> 화합물 56

<701> MW: 405.87; 수득률: 58 %; 황백색 고체; Mp(° C): 205.3 (dec).

<702> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.82-2.08 (m, 4H, CH_2), 3.45-3.55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.60-3.70 (m, 2H, N CH_2), 3.86 (s, 3H, O- CH_3), 5.35 (d, 1H, J = 3.7 Hz, N-CH), 5.56 (d, 1H, J = 3.6 Hz, O-CH), 6.99 (dd, 2H, J = 6.9 Hz, J = 1.9 Hz), 7.76 (dd, 2H, J = 6.9 Hz, J = 1.9 Hz, ArH), 8.21 (d, 2H, J = 6.6 Hz, ArH), 8.79 (d, 2H, J = 6.6 Hz, ArH).

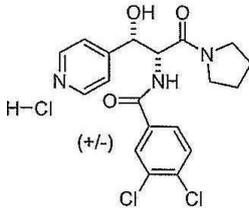
<703> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 25.0, 27.1, 47.6, 56.0, 57.5, 72.7, 114.9, 115.2, 126.3, 126.6, 130.4, 133.7, 142.1, 164.4, 164.5, 169.1.

<704> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 370.2 ($[\text{MH}]^+$, 10).

<705> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 56 RT = 3.76 분, 피크 면적 99 %.

<706> 3,4-디클로로-N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드화합물 57

<707> 3,4-디클로로벤조일 클로라이드(101 mg, 0.484 mmol) 및 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22를 사용하여 방법 F에 따라서 화합물을 제조하였다. 3,4-디클로로-N-(DL-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드 화합물 57을 황백색 고체로서 얻었다(92 mg, 55 % 수득물).



<708>

<709> 화합물 57

<710> MW: 444.74; 수득물: 55 %; 황백색 고체; Mp (° C): 319.5 (dec).

<711> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.82-2.05 (m, 4H, CH₂), 3.40-3.70 (m, 4H, N-CH₂), 5.33 (d, 1H, J= 3.9 Hz, N-CH), 5.55 (d, 1H, J= 4.0 Hz, O-CH), 7.61-7.75 (m, 2H, ArH), 7.96 (d, 1H, J= 1.5 Hz, ArH), 8.22 (d, 2H, J= 6.4 Hz, ArH), 8.81 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH).

<712> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 25.0, 27.0, 57.8, 72.6, 126.6, 128.3, 130.7, 131.9, 133.8, 134.7, 137.2, 142.2, 164.3, 167.2, 168.8.

<713> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 408.0, ([MH]⁺, 10)

<714> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 57 RT = 4.28 분, 피크 면적 99.9 %.

<715> 화합물 58, 화합물 59, 화합물 60, 화합물 61, 화합물 62, 화합물 63, 화합물 64, 화합물 65, 화합물 66, 화합물 67, 화합물 68, 화합물 69의 제조

<716> 일반적인 방법:

<717> 방법 G (CH₂Cl₂ 중의):

<718> 10 mL CH₂Cl₂ 중의 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22(0.15 g, 0.49 mmol)의 교반된 용액에 +4°C에서 트리에틸아민(200 μl, 1.45 mmol)을 가하고 3mL CH₂Cl₂ 중의 산 염화물을 매우 천천히 가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반한 다음, CH₂Cl₂ 및 1N 소듐 카보네이트 수용액 사이에서 분별하였다. 유기층을 증발시키고 얻어진 잔류물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH = 95:5)로 정제하였다. 용매를 증발시키고 아실화된 화합물을 건조한 후, 디에틸에테르 중의 0.3M HCl을 사용하여 0°C에서 MeOH 중에서 하이드로클로라이드 염을 얻었다.

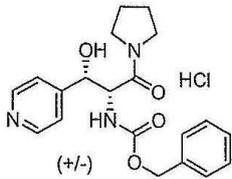
<719> 방법 H (MeOH 중의)

<720> 3 mL MeOH 중의 DL-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22(0.20 g, 0.65 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(180 μl, 1.30 mmol) 및 알데하이드(또는 케톤)을 가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반한 다음, AcOH (200 μL, 3.2 mmol) 및 NaBH₃CN를 가하였다. 20°C에서 5시간 후에, MeOH를 증발시키고 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1N 소듐 카보네이트 수용액 사이에서 분별하였다. 유기층을 증발시키고 얻어진 잔류물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피((EtOAc:MeOH 또는 CH₂Cl₂:MeOH)로 정제하였다. 용매를 증발시키고 아실화된 화합물을 건조한 후, 디에틸에테르 중의 0.3M HCl을 사용하여 0°C에서 MeOH 중에서 하이드로클로라이드 염을 얻었다.

<721> 벤질 DL-트레오-3-히드록시-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바메이트하이드로클로라이드

드 화합물 58

<722> 벤질 클로로포르메이트(91 mg, 0.53 mmol)를 사용하여 방법 G에 따라서 화합물을 제조하였다. 워크-업 후에, 벤질 DL-트레오-3-히드록시-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바메이트하이드로클로라이드 화합물 58를 백색 고체로서 얻었다(90 mg, 46 % 수득물).



<723>

<724> 화합물 58

<725> MW: 405.9; 수득률: 46.0 %; 백색 고체; Mp (° C): 185.3.

<726> R_f: 0.38 (MeOH:EtOAc = 10:90) free base.

<727> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.87-2.03 (m, 4H, 2xCH₂), 3.40-3.48 (m, 2H, CH₂N), 3.56-3.62 (m, 2H, CH₂N), 4.85-5.04 (m, 3H, CH₂O, CHO), 5.39 (d, 1H, J= 2.8 Hz, NH), 7.26-7.36 (m, 5H, ArH), 8.12 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH), 8.69 (d, 2H, J = 6.0 Hz, ArH).

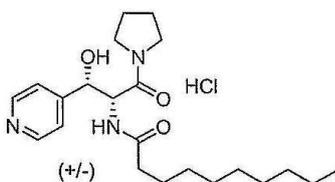
<728> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 25.0, 27.0, 47.5, 48.0, 58.8, 67.9, 72.7, 126.6 (2xC), 129.1, 129.2, 129.5, 138.1, 141.9 (2xC), 158.1, 164.4, 169.2.

<729> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 370.1 ([MH]⁺, 15), 219.0 (100).

<730> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 58 RT = 4.10 분, 피크 면적 99.8 %.

<731> N-(DL-트레오-3-히드록시-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)테칸아미드 하이드로클로라이드 화합물 59

<732> 테카노일 클로라이드(111 μL, 0.53 mmol)를 사용하여 방법 G에 따라서 화합물을 제조하였다. 워크-업 후에, N-(DL-트레오-3-히드록시-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)테칸아미드 하이드로클로라이드 화합물 59를 백색 고체로서 얻었다(115 mg, 55 % 수득물).



<733>

<734> 화합물 59

<735> MW: 425.99; 수득률: 55 %; 백색 고체; Mp (° C): 184.8.

<736> R_f: 0.22 (MeOH:EtOAc = 5:95) free base.

<737> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.90 (t, 3H, J= 7.0 Hz, CH₃), 1.26-1.34 (m, 12H, O_xCH₂), 1.42-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.86-1.98 (m, 4H, 2xCH₂), 2.13-2.20 (m, 2H, CH₂CO), 3.41-3.46 (m, 2H, CH₂N), 3.52-3.61 (m, 2H, CH₂N), 5.12 (d, 1H, J= 3.8 Hz, CH), 5.40 (d, 1H, J= 3.7 Hz, CH), 8.16 (d, 2H, J= 6.5 Hz, ArH), 8.97 (d, 2H, J= 6.1 Hz, ArH).

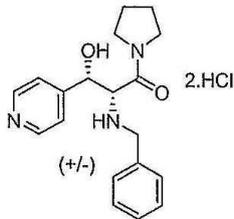
<738> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.4, 23.7, 25.0, 26.8, 27.0, 30.3, 30.4, 30.6, 33.0, 36.5, 47.5, 56.8, 72.6, 126.6 (2xC), 142.1 (2xC), 164.4, 169.2, 175.9.

<739> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 390.1 ([MH]⁺, 20), 219.1 (100).

<740> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 59 RT = 4.9 분, 피크 면적 99.5 %.

<741> DL-트레오-2-(벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 60

<742> 벤즈알데하이드(78 mg, 0.72 mmol)를 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH = 95:5) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-2-(벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 60를 백색 고체로서 얻었다(114 mg, 46 % 수득물).



<743>

<744> 화합물 60

<745> MW: 398.33; 수득률: 46 %; White Solid; Mp (° C): 131.5.

<746> R_f: 0.60 (MeOH:EtOAc = 10:90) free base.

<747> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.35-1.72 (m, 4H, 2xCH₂), 2.10-2.18 (m, 1H, CH₂N), 2.78-2.86 (m, 1H, CH₂N), 3.18-3.24 (m, 2H, CH₂N), 4.22 (d, 1H, J= 8.5 Hz, CH), 4.26-4.36 (m, 2H, CH₂N), 5.18 (d, 1H, J= 8.5 Hz, CH), 7.43-7.51 (m, 5H, BzH), 7.86 (d, 2H, J= 6.6 Hz, ArH), 8.69 (d, 2H, J= 6.6 Hz, ArH).

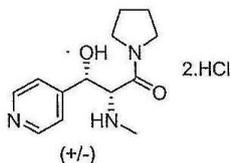
<748> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.7, 26.3, 47.3, 47.9, 51.4, 63.9, 72.4, 126.2, 130.3, 131.0, 131.4, 131.5, 148.9, 156.1, 163.9.

<749> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 326.1 ([MH]⁺, 100), 227.0 (80).

<750> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 60 RT = 4.30 분, 피크 면적 98.2 %.

<751> DL-트레오-3-히드록시-2-(메틸아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 61

<752> 파라포름알데하이드(21 mg, 0.65 mmol)를 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH = 7:3) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-3-히드록시-2-(메틸아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 61를 옅은 황색 고체로서 얻었다(28 mg, 13 % 수득물).



<753>

<754> 화합물 61

<755> MW: 322.23; Yield: 13 %; 옅은 황색 고체.

<756> R_f: 0.20 (MeOH:EtOAc = 30:70) free base.

<757> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.60-1.80 (m, 4H, 2xCH₂), 2.61 (s, 1H, CH₃), 2.68-2.76 (m, 1H, CH₂N), 3.24-3.57 (m, 3H, CH₂N), 4.53 (d, 1H, J= 6.8 Hz, CH), 5.26 (d, 1H, J= 7.0 Hz, CH), 8.11 (d, 2H, J= 5.8 Hz, ArH), 8.85 (d, 2H, J= 5.6 Hz, ArH).

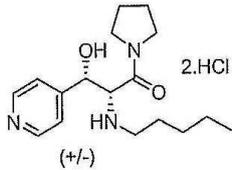
<758> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 24.8, 26.7, 32.8, 47.7, 48.3, 65.4, 71.7, 126.7 (2xC), 143.4 (2xC), 161.1, 163.9.

<759> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 251.1 ($[\text{MH}]^+$, 10), 151.0 (100).

<760> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 61 RT = 0.70 분, 피크 면적 97.5 %.

<761> DL-트레오-3-히드록시-2-(펜틸아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 62

<762> 발러알데하이드(60 mg, 0.68 mmol)를 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH = 95:5) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-3-히드록시-2-(펜틸아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 62를 백색 고체로서 얻었다(107 mg, 44 % 수득률).



<763>

<764> 화합물 62

<765> MW: 378.34; 수득률: 44 %; 백색 고체; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 86.6.

<766> Rf: 0.30 (MeOH:EtOAc = 20:80) free base.

<767> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 0.95 (t, 3H, J = 6.4 Hz, CH_3), 1.32-1.40 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1.70-1.87 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.70-2.75 (m, 1H, CH_2N), 2.90-3.00 (m, 1H, CH_2N), 3.10-3.39 (m, 3H, CH_2N), 3.46-3.60 (m, 1H, CH_2N), 4.61 (d, 1H, J = 7.5 Hz, CH), 5.39 (d, 1H, J = 7.5 Hz, CH), 8.22 (d, 2H, J = 6.2 Hz, ArH), 8.97 (d, 2H, J = 6.2 Hz, ArH).

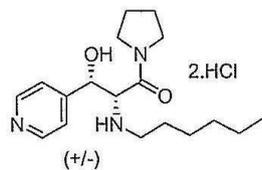
<768> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 9.3, 14.1, 23.2, 24.8, 26.7, 26.8, 29.7, 47.6, 47.9, 64.5, 72.1, 126.8 (2xC), 143.3 (2xC), 161.1, 164.1.

<769> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 306.3 ($[\text{MH}]^+$, 15), 207.1 (100).

<770> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 62 RT = 3.60 분, 피크 면적 98.5 %.

<771> DL-트레오-3-히드록시-2-(헥실아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 63

<772> 헥산알(71 mg, 0.68 mmol)을 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH = 95:5) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-3-히드록시-2-(헥실아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 63를 베이지색 고체로서 얻었다(112 mg, 45 % 수득률).



<773>

<774> 화합물 63

<775> MW: 392.36; 수득률: 45 %; 베이지색 고체; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 108.2.

<776> Rf: 0.35 (MeOH:EtOAc = 20:80) free base.

<777> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 0.94 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH_3), 1.30-1.42 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1.66-1.90 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$),

2.68-2.74 (m, 1H, CH₂N), 2.90-2.99 (m, 1H, CH₂N), 3.09-3.16 (m, 1H, CH₂N), 3.32-3.39 (m, 1H, CH₂N), 3.47-3.60 (m, 2H, CH₂N), 4.60 (d, 1H, J= 7.7 Hz, CH), 5.38 (d, 1H, J= 7.7 Hz, CH), 8.24 (s, 2H, ArH), 8.97 (s, 2H, ArH).

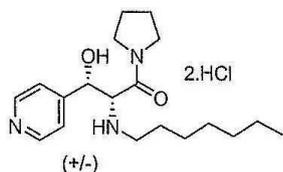
<778> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.3, 23.4, 24.8, 26.7, 27.1, 27.2, 32.4, 47.6, 64.4, 72.1, 126.9 (2xC), 143.2 (2xC), 161.3, 164.1.

<779> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 320.1 ([MH]⁺, 30), 221.1 (100).

<780> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 63 RT = 3.80 분, 피크 면적 97.8 %.

<781> DL-트레오-3-히드록시-2-(헵틸아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 64

<782> 헵탈알데하이드(82 mg, 0.68 mmol)을 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH = 95:5) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-3-히드록시-2-(헵틸아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 64를 백색 고체로서 얻었다 (121 mg, 47 % 수득물).



<783>

<784> 화합물 64

<785> MW: 406.39; 수득물: 47 %; 백색 고체; Mp (° C): 242.4.

<786> Rf: 0.40 (MeOH:EtOAc = 20:80) free base.

<787> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.92 (t, 3H, J= 7.0 Hz, CH₃), 1.32-1.40 (m, 8H, 4xCH₂), 1.65-1.90 (m, 6H, 3xCH₂), 2.71-2.76 (m, 1H, CH₂N), 2.90-2.99 (m, 1H, CH₂N), 3.09-3.38 (m, 1H, CH₂N), 3.47-3.62 (m, 2H, CH₂N), 4.61 (d, 1H, J= 7.5 Hz, CH), 5.39 (d, 1H, J= 7.5 Hz, CH), 8.24 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH), 8.97 (d, 2H, J= 5.9 Hz, ArH).

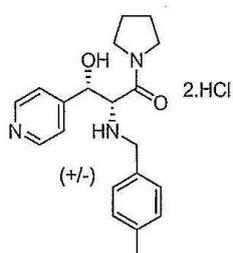
<788> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.4, 23.6, 24.8, 26.7, 27.1, 27.5, 29.9, 32.7, 47.7, 64.4, 72.1, 126.9 (2xC), 143.2 (2xC), 161.4, 164.1.

<789> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 334.1 ([MH]⁺, 45), 235.1 (100).

<790> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 64 RT = 4.00 분, 피크 면적 97.5 %.

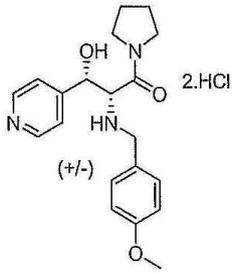
<791> DL-트레오-2-(4-메틸벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 화합물 65

<792> 4-메틸벤즈알데하이드(86 mg, 0.70 mmol)을 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH = 95:5) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-2-(4-메틸벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 화합물 65를 백색 고체로서 얻었다(137 mg, 51 % 수득물)



<793>

- <794> 화합물 65
- <795> MW: 412.35; 수득률: 51 %; 백색 고체; Mp (° C): 87.5.
- <796> Rf: 0.20 (MeOH:EtOAc = 5:95) free base.
- <797> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.49-2.12 (m, 4H, 2xCH₂), 2.30-2.40 (m, 1H, CH₂N), 2.35. (s, 3H, CH₃), 2.75-2.95 (m, 1H, CH₂N), 3.18-3.25 (m, 2H, CH₂N), 4.12-4.32 (m, 3H, CH₂N, CH), 5.30 (d, 1H, J= 7.9 Hz, CH), 7.24-7.39 (m, 4H, BzH), 8.11 (d, 2H, J= 6.7 Hz, ArH), 8.89 (d, 2H, J= 6.6 Hz, ArH).
- <798> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 21.2, 24.7, 26.3, 26.4, 47.4, 47.9, 51.2, 63.4, 72.4, 126.1, 126.6 (2xC), 128.2, 130.9, 131.4, 131.5, 141.4, 143.5 (2xC), 148.9, 156.1; 160.5, 163.8.
- <799> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 340.1 ([MH]⁺, 10), 104.9 (100).
- <800> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 65 RT = 3.70 분, 피크 면적 97.3 %.
- <801> DL-트레오-2-(4-클로로벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 화합물 66
- <802> 4-클로로벤즈알데하이드(98 mg, 0.70 mmol)을 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH = 95:5) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-2-(4-클로로벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 화합물 66를 백색 고체로서 얻었다(126 mg, 45 % 수득률).
-
- <803>
- <804> 화합물 66
- <805> MW: 432.77; 수득률: 45 %; 백색 고체; Mp (° C): 122.7.
- <806> Rf: 0.20 (MeOH: EtOAc = 5:95) free base.
- <807> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.54-1.75 (m, 4H, 2xCH₂), 2.41-2.49 (m, 1H, CH₂N), 3.08-3.15 (m, 1H, CH₂N), 3.19-3.27 (m, 2H, CH₂N), 4.25-4.47 (m, 3H, CH₂N, CH), 5.34 (d, 1H, J= 7.9 Hz, CH), 7.46-7.55 (m, 4H, BzH), 8.15 (d, 2H, J= 6.0Hz, ArH), 8.92 (d, 2H, J= 5.7 Hz, ArH).
- <808> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.7, 26.5, 47.5, 47.8, 50.8, 63.8, 72.3, 126.7 (2xC), 130.3, 133.4, 137.1, 143.5 (2xC), 149.0, 160.6, 163.8.
- <809> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360.1/362.1 ([MH]⁺, 20), 124.9 (100).
- <810> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 66 RT = 3.70 분, 피크 면적 97.0 %.
- <811> DL-트레오-2-(4-메톡시벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 화합물 67
- <812> 4-메톡시벤즈알데하이드(95 mg, 0.70 mmol)을 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH = 95:5) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-2-(4-메톡시벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 화합물 67를 백색 고체로 얻었다(123 mg, 44 % 수득률).



<813>

<814> 화합물 67

<815> MW: 428.35; 수득률: 44 %; White Solid; Mp (° C): 193.2.

<816> Rf: 0.20 (MeOH:EtOAc = 5:95) free base.

<817> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.51-1.72 (m, 4H, 2xCH₂), 2.38-2.41 (m, 1H, CH₂N), 2.94-3.01 (m, 1H, CH₂N), 3.18-3.28 (m, 2H, CH₂N), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 4.18-4.34 (m, 3H, CH₂N, CH), 5.31 (d, 1H, J= 7.3 Hz, CH), 6.97 (d, 2H, J= 8.5 Hz, ArH), 7.42 (d, 2H, J= 8.5 Hz, ArH), 8.13 (d, 2H, J= 6.5 Hz, ArH), 8.91 (d, 2H, J= 6.3 Hz, ArH).

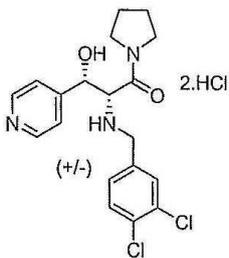
<818> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.7, 26.5, 47.5, 47.9, 51.1, 55.9, 63.2, 72.3, 115.5, 122.9, 126.8 (2xC), 133.1, 143.3 (2xC), 160.9, 162.4, 163.8.

<819> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 356.1 ([MH]⁺, 10), 120.9 (100).

<820> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 67 RT = 3.50 분, 피크 면적 98.6 %.

<821> DL-트레오-2-(3,4-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 68

<822> 3,4-디클로로벤즈알데하이드(122 mg, 0.70 mmol)을 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH = 95:5) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-2-(3,4-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 68를 백색 고체를 얻었다(153 mg, 50 % 수득률).



<823>

<824> 화합물 68

<825> MW: 467.22; 수득률: 50 %; 백색 고체; Mp (° C): 190.3.

<826> Rf: 0.20 (MeOH:EtOAc = 5:95) free base.

<827> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.58-1.76 (m, 4H, 2xCH₂), 2.48-2.55 (m, 1H, CH₂N), 2.85-3.00 (m, 1H, CH₂N), 3.18-3.26 (m, 2H, CH₂N), 4.23-4.41 (m, 2H, CH₂N), 4.54 (d, 1H, J= 7.7 Hz, CH), 5.34 (d, 1H, J= 7.2 Hz, CH), 7.48 (d, 1H, J= 8.3Hz, ArH), 7.63 (dd, 1H, J= 8.2 Hz, J=1A Hz, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 8.16 (d,2H, J= 5.4 Hz, ArH), 8.92 (d, 2H, J= 5.3 Hz, ArH).

<828> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 23.2, 25.0, 46.0, 46.4, 48.9, 62.5, 70.7, 125.3, 130.2, 130.6, 130.7, 132.3,

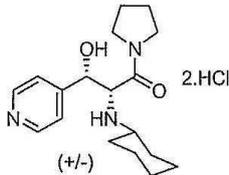
133.6, 141.9, 159.2, 162.3.

<829> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 394.1/396.1 ([MH]⁺, 40), 110.0 (100).

<830> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 68 RT = 3.90 분, 피크 면적 99.0 %.

<831> DL-트레오-2-(4-메톡시벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 화합물 69

<832> 시클로헥산온(75 μL, 0.70 mmol)을 사용하여 방법 H에 따라서 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH = 95:5) 및 HCl 처리 후에, DL-트레오-2-(4-메톡시벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 화합물 69를 백색 고체로서 얻었다(154 mg, 61 % 수득률).



<833>

<834> 화합물 69

<835> MW: 390.35; 수득률: 61 %; 백색 고체; Mp (° C): 144.1.

<836> Rf: 0.25 (MeOH: EtOAc = 5:95) free base.

<837> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.16-2.15 (m, 15H, 7xCH₂, CH), 2.65-2.72 (m, 1H, CH₂N), 3.07-3.15 (m, 1H, CH₂N), 3.43-3.65 (m, 2H, CH₂N), 4.61 (d, 1H, J=7.8 Hz, CH-N), 5.35 (d, 1H, J= 7.8 Hz, CH-O), 8.21 (d, 2H, J= 6.3 Hz, ArH), 8.95 (d, 2H, J= 6.1 Hz, ArH).

<838> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 23.2, 24.0, 24.2, 24.4, 25.2, 28.2, 29.3, 46.1, 57.4, 60.5, 71.0, 125.4 (2xC), 141.8 (2xC), 159.5, 162.6.

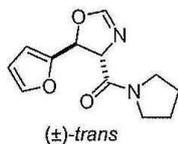
<839> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 318.2 ([MH]⁺, 40; 219.1, 100).

<840> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 69 RT = 3.40 분, 피크 면적 99.7 %.

<841> (±)-트레오-2-아미노-3-(푸란-2-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 201

<842> 트랜스-5-(푸란-2-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일(피롤리딘-1-일)메탄올 BLE 04136D.

<843> 2-푸르알데하이드(0.449 mL, 5.42 mmol), 메탄올(5 mL) 중의 KOH (0.276 mg, 4.92 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)메탄올 BLE 04098(0.75 g, 5.42 mmol)을 사용하여 방법 D에 따라서 BLE 04136D를 제조하였다. 워크-업 후에, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 시클로헥산:EtOAc = 100:0 내지 0:100)하여, 증발후에 트랜스-5-(푸란-2-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일(피롤리딘-1-일)메탄올 BLE 04136D를 얻은 황색 오일로서 얻었다 (0.742 g, 58.5 % 수득률).



<844> BLE 04136D

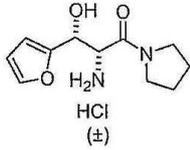
<845> MW: 234.25; 수득률: 58.5 %; 얻은 황색 오일.

<846> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.80-2.10 (m, 4H, CH₂), 3.47-3.60 (m, 3H, CH₂N), 3.93-4.03 (m, 1H, CH₂N), 4.94 (dd, 1H, J = 7.4 Hz, J = 2.2 Hz, CH-N), 6.14 (d, 1H, J= 7.4 Hz, CH-O), 6.37 (dd, 1H, J= 3.3 Hz, J= 1.8 Hz, CH=C), 6.47 (d, 1H, J= 3.3 Hz, CH=C), 6.92 (d, 1H, J = 2.2 Hz, O-CH=N), 7.44 (t, 1H, J = 1.6 Hz,

OCH=C).

<847> (±)-트레오-2-아미노-3-(푸란-2-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 201

<848> 트랜스-5-(푸란-2-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일(피롤리딘-1-일)메탄올BLE 04136D(0.30 g, 1.28 mmol), 염산 (37 %, 0.3 mL) 및 메탄올(10mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 201을 제조하였다. 실온에서 밤새 교반하고 워크-업 후에, (±)-트레오-2-아미노-3-(푸란-2-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온하이드로클로라이드를 얻은 갈색 고체로서 얻었다(0.22 g, 66 % 수득률).



<849>

<850> 화합물 201

<851> MW: 260.72; 수득률: 66 %; 얻은 갈색 고체; Mp (° C): 159.8

<852> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.62-1.95 (m, 4H, 2xCH₂), 2.72-2.85 (m, 1H, CH₂N), 3.22-3.35 (m, 1H, CH₂N), 3.38-3.55 (m, 2H, CH₂N), 4.35 (d, 1H, J = 8.5 Hz, CH-N), 4.91 (d, 1H, J = 8.5 Hz, CH-O), 6.45 (m, 2H, ArH), 7.52-7.57 (m, 1H, ArH).

<853> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9, 26.9, 47.4, 47.6, 57.4, 67.8, 109.9, 111.9, 144.4, 153.0, 166.0.

<854> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 225.1 ([MH]⁺, 18), 207.1 (100).

<855> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 201 RT = 2.87 분, 피크 면적 92.0 %.

<856> (-)-(2R,3S)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온다이드로클로라이드 화합물 203 및 (+)-(2S,3R)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온다이드로클로라이드 화합물 204의 제조

<857> 화합물 22의 유리 염기의 추출:

<858> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온다이드로클로라이드 화합물 22(350 mg, 1.14 mmol)를 20mL의 K₂CO₃ (10 %) 용액에 용해시키고 나서, 수성 혼합물을 NaCl로 포화시켰다. 혼합물 CH₂Cl₂: 2-PrOH = 9: 1 (6x15 mL)로 수층을 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 증발시켜서 226 mg (85 % 수득률)의 화합물 22의 유리 염기를 얻었다.

<859> 분석 키랄 분리(Analytical chiral separation):

<860> 화합물 22의 1 mg/mL 용액 20 μL를 Chiralpak AD에 주사하였다: 유속 = 1 mL/min, 온도 = 25 ° C, 이동상: 헥산:에탄올 = 1:1, UV로 220 nm에서 검출 및 폴라리메터로 검출, Rt (-) = 8.20 분, Rt (+) = 10.61 min, k (-) = 1.72, k (+) = 2.51, α = 1.47 및 레졸루션 Rs = 3.08.

<861> 세미-프레퍼러티브 키랄 분리(Semi-preparative chiral separation):

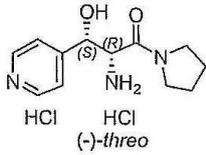
<862> 100mg/mL 용액을 준비하고, 이 용액 10 μL를 4.5분마다 Chiralpak AD에 주사하였다, 유속 = 1 mL/min, 이동상: 헥산:에탄올 = 4:6, UV로 254 nm에서 검출. 135번 연속해서 주사하였다. 2개의 주된 분획을 UV로 확인하고, 2개의 상이한 플라스크에 수집하였다. 용매를 진공 하에 30°C에서 제거하였다. 얻어진 고체를 50mL의 CH₂Cl₂에 용해한 다음, 0.45 μm 밀리포어 막으로 여과하였다. CH₂Cl₂를 증발시킨 후에, 고체를 50mL의 메탄올에 용해한 다음 여과하였다. 상기한 방법에 따라서 염을 재생성시켰다.

<863> 염의 재생성:

<864> 키랄 분리 후에, 유리염기의 거울상이성질체 각각 약 63mg를 에탄올 100mL에 용해하고 6.7 mL의 HCl (0.2 N, 5 eq)를 가하였다. 용매를 증발시킨 다음, 50mL의 에탄올을 가한 다음 진공에서 제거하고 생성물을 진공 하에서 밤새 P₂O₅로 건조하였다. 재생성된 염을 분석 주사(analytical injection)하여 생성물의 거울상이성질체 순도

를 확인하였다.

<865> (-)-(2R,3S)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 203



<866>

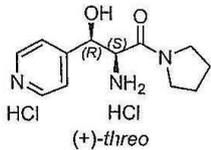
화합물 203

<868> MW: 308.20; 83 mg 수득; 수득률: 23.5 %; 백색 고체; Mp (° C): 183.5

<869> 거울상이성질체 초과량 (Enantiomeric excess) = 99.3 %

<870> $\alpha_D^{25} = -22.7$ (MeOH, c = 0.51).

<871> (+)-(2S,3R)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 204



<872>

화합물 204

<874> MW: 308.20; 82 mg 수득; 수득률: 23.5 %; 백색 고체; Mp (° C): 176.9

<875> Enantiomeric excess = 98.5 %

<876> $\alpha_D^{25} = +23.1$ (MeOH, c = 1).

<877> (+)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 205 및 (-)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온하이드로클로라이드 화합물 206의 제조

<878> 유리 염기의 추출:

<879> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 23(243 mg, 0.88 mmol)을 10 mL의 Na₂CO₃(10 %) 용액에 용해하고 수성 혼합물을 NaCl로 포화시켰다. 수층을 5 x 15mL의 혼합물 CH₂Cl₂:2-PrOH = 9:1로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 증발시켜서 190 mg (90 %)의 화합물 23의 유리 염기를 얻었다.

<880> 분석 키랄 분리:

<881> 화합물 23의 1 mg/mL 용액 20 μL를 Chiralpak AD에 주사하였다: 유속 = 1 mL/min, 온도 = 25 ° C, 이동상:에 탄올, UV로 220 nm에서 검출 및 폴라리메터로 검출, Rt (+) = 4.98 분, Rt (-) = 6.23 분, k (+) = 0.55, k (-) = 0.93, α = 1.17 및 레졸루션 Rs = 3.34.

<882> 염의 재생성:

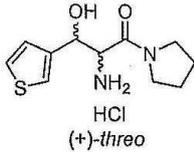
<883> 키랄 분리 후에, 유리염기의 거울상이성질체 각각 약 70mg를 에탄올 100mL에 용해하고 3.6 mL의 HCl (0.2 N, 2.5 eq)를 가하였다. 용매를 증발시킨 다음, 50mL의 에탄올을 가한 후 진공에서 제거하였다. 생성물을 2mL의 메탄올에 용해하고 3mL의 에틸 아세테이트를 가하였다. 용매를 제거하여 백색 고체를 얻고, 고체를 진공 하에서 밤새 P₂O₅로 건조하였다.

<884> 세미-프레퍼러티브 키랄 분리:

<885> 유리 염기 용액 175mg/mL을 준비하고 이 용액 6 μ L를 매 3분마다 분석 Chiralpak AD에 주사하였다, 유속 = 1 mL/min, 이동상: 에탄올, UV로 254 nm에서 검출. 150번 연속해서 주사하였다. 2개의 주된 분획을 UV로 확인하고, 2개의 상이한 플라스크에 수집하였다. 용매를 진공 하에 30°C에서 제거하였다. 얻어진 고체를 50mL의 CH_2Cl_2 에 용해한 다음, 0.45 μ m 밀리포어 막으로 여과하였다. CH_2Cl_2 를 증발시킨 후에, 고체를 50mL의 메탄올에 용해한 다음 여과하였다. 상기한 방법에 따라서 염을 재생성시켰다.

<886> 재생성된 염을 분석 주사하여 생성물의 거울상이성질체 순도를 확인하였다.

<887> (+)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 205



<888>

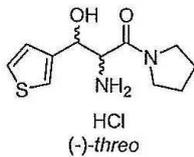
<889> 화합물 205

<890> MW: 276.78; 83 mg 수득; 수득률: 34 %; White Solid; Mp ($^{\circ}$ C): 너무 흡습성임.

<891> Enantiomeric excess = 99.5 %

<892> $\alpha_D^{25} = + 20.4$ (MeOH, c = 0.5).

<893> (-)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 206



<894>

<895> 화합물 206

<896> MW: 276.78; 77 mg 수득; 수득률: 32 %; 백색 고체; Mp ($^{\circ}$ C): 너무 흡습성임.

<897> Enantiomeric excess = 99.0 %

<898> $\alpha_D^{25} = - 20.0$ (MeOH, c = 0.52).

<899> (-)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 207 및 (+)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 208의 제조

<900> Chiralpak AD (250x10 mm)에서 세미-프레퍼러티브 키랄 분리를 실시하였다:

<901> 세미-프레퍼러티브 키랄 분리는 3가지 단계가 필요하다:

<902> 제 1 단계 A: (\pm)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 20 유리 염기(220mg) 80 mg/mL 용액 라세메이트를 제조하고, 이 용액 200 μ L를 8분마다 Chiralpak AD에 주사하였다. 유속 = 4 mL/분, 이동상: 에탄올, UV로 290 nm에서 검출. 13번 연속 주사 후에 2개의 주된 분획을 수집하였다:

<903> ● ee>97%인 (-) 거울상이성질체 화합물 207 유리 염기를 약 61mg 포함하는 1A

<904> ● +/- 거울상이성질체 혼합물을 74/26 비율로 약 135mg 포함하는 2A

<905> 제 2 단계 B: 분획 2A의 30 mg/mL 용액을 제조하고 이 용액 100 μ L를 매 6분 마다 Chiralpak AD에

주사하였다. 유속 = 4 mL/분, 이동상: 에탄올, UV로 290 nm에서 검출. 45번 연속 주사 후 2개의 주된 분획을 수집하였다:

<906> ● ee>97%인 (-) 거울상이성질체 화합물 207 유리 염기를 약 27mg 포함하는 1B

<907> ● +/- 거울상이성질체 혼합물을 93/7 비율로 약 105mg 포함하는 2B

<908> 제 3 단계 C: 분획 2B의 15 mg/mL 용액을 제조하고 이 용액 250 μ L를 매 6분 마다 Chiralpak AD에 주사하였다. 유속 = 4 mL/분, 이동상: 에탄올, UV로 254 nm에서 검출. 28번 연속 주사 후 2개의 주된 분획을 수집하였다:

<909> ● ee>97%인 (-) 거울상이성질체 화합물 207 유리 염기를 약 7mg 포함하는 1C

<910> ● ee>97%인 (+) 거울상이성질체를 약 89mg 포함하는 2C

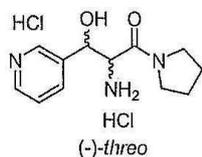
<911> (-) 거울상이성질체 화합물 207 유리 염기의 분획 1A, 1B 및 1C를 함께 혼합하였다. (+) 거울상이성질체 화합물 208 유리 염기의 분획 2C는 단독으로 취하였다. 두가지 이성질체 모두에서, 용매를 진공 하에 30°C에서 제거하였다. 얻어진 고체를 50mL의 CH_2Cl_2 에 용해한 다음, 0.45 μ m 밀리포어 막으로 여과하였다. CH_2Cl_2 를 증발시킨 후에, 고체를 50mL의 메탄올에 용해한 다음 여과하였다. 상기한 방법에 따라서 염을 재생성시켰다. 수집한 중간물질 분획은 50/50 (+)/(-) 비율인 두가지 거울상이성질체와 약간의 불순물의 혼합물 25mg을 포함한다.

<912> 염의 재생성(디하이드로클로라이드):

<913> 키랄 분리 후에, 유리염기의 거울상이성질체 각각 약 90-95mg를 에탄올 100mL에 용해하고 10 mL의 HCl (0.2 N, 5 eq)를 가하였다. 용매를 증발시킨 다음, 50mL의 에탄올을 가한 후 진공에서 제거하였다. 생성물을 1mL의 메탄올에 용해하고 5mL의 에틸 아세테이트를 가하여 염을 침전시켰다. 용매를 제거하여 백색 고체를 얻고, 고체를 진공 하에서 밤새 B_2O_3 로 건조하였다.

<914> 생성물의 거울상이성질체 순도를 분석 HPLC, 재생성된 디하이드로클로라이드 염의 주사로 확인하였다:

<915> (-)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 207



<916>

<917> 화합물 207

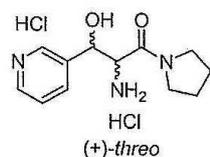
<918> MW: 308.20; 124 mg 수득; 수득률: 43 %; 백색 고체; Mp ($^{\circ}$ C): 120.4

<919> Enantiomeric excess = 97.8 % HPLC로 220 nm에서 측정 (Chiralpak AD)

<920> RT = 6.24 min, 용리액 에탄올, 유속 1 mL/min.

<921> $\alpha_D^{25} = -15.9$ (MeOH, c = 1).

<922> (+)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-3-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 208



<923>

<924> 화합물 208

<925> MW: 308.20; 117 mg 수득; 수득률: 40.5 %; 백색 고체; Mp ($^{\circ}$ C): 120.1

<926> Enantiomeric excess = 98.0 % HPLC로 220 nm에서 측정 (Chiralpak AD)

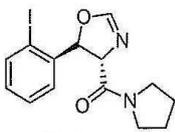
<927> RT = 7.39분, 용리액 에탄올, 유속 1 mL/min.

<928> $\alpha_D^{25} = + 15.8$ (MeOH, c = 1).

<929> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(2-요오도페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 209의 제조

<930> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(2-요오도페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 VIB 01090A

<931> 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 SLA 09100 (327.9 mg, 2.155 mmol), 메탄올(2.2 mL) 중의 수산화칼륨 (121 mg, 2.155 mmol) 및 2-요오도-벤즈알데하이드 (500 mg, 2.155 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 VIB 01090A를 제조하였다. 0°C에서 3시간 교반하였다. 워크-업 후에, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(플로리실, EtOAc:MeOH = 9:1)로 정제하여, 증발 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(2-요오도페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 VIB 01090A를 황색 오일로서 얻었다 (364 mg, 44 % 수득률)



(±)-trans

VIB 01090A

<932>

<933> MW: 384.22; 수득률: 44 %; 황색 오일.

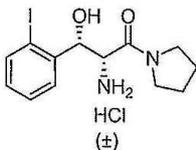
<934> Rf: 0.51 (EtOAc:MeOH = 9: 1).

<935> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.85-2.07 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.50-3.62 (m, 3H, CH_2), 3.78-3.90 (m, 1H, CH_2), 4.57 (dd, 1H, $J = 5.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, CH-N), 6.19 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, CH-O), 7.05 (dt, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, ArH), 7.15 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, HC=N), 7.27 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, ArH), 7.39 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.87 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH).

<936> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 24.3, 26.0, 46.3, 46.6, 74.8, 84.4, 95.0, 126.5, 128.4, 129.9, 139.8, 142.2, 155.7, 167.1.

<937> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(2-요오도페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 209

<938> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(2-요오도페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 VIB 01090A (0.345 g, 0.89 mmol), HCl 37 % (0.22 mL) 및 메탄올 (4 mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 209를 제조하였다. 50°C에서 3시간 가열 및 워크-업 후에, EtOAc로 트리츄레이션하고 여과하고 건조하여 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(2-요오도페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 209를 백색 고체로 얻었다 (287 mg, 74 % 수득률).



<939>

<940> 화합물 209

<941> MW: 396.65; 수득률: 74 %; 백색 고체; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 164.0

<942> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.47-1.90 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.95-2.10 (m, 1H, CH_2), 3.25-3.55 (m, 3H, CH_2), 4.23 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH-N), 5.20 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH-O), 7.11 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.50 (t, 1H, $J = 7.5$

Hz, ArH), 7.78(d, 2H, J= 7.9 Hz, ArH), 7.88 (d, 2H3 J= 7.7 Hz, ArH).

<943> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.8, 26.8, 47.8, 48.1, 58.6, 75.8, 98.3, 130.1, 130.8, 131.8, 141.1, 143.8, 165.6.

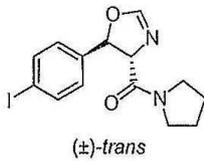
<944> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360.9 ([MH]⁺, 100), 342.9 (40).

<945> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 209 RT = 3.88 분, 피크 면적 97.8 %.

<946> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(4-요오도페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 210의 제조

<947> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(4-요오도페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 VIB 01090B

<948> 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 SLA 09100 (327.9 mg, 2.155 mmol), 메탄올(2.2 mL) 중의 수산화칼륨 (121 mg, 2.155 mmol) 및 4-요오도벤즈알데하이드 (500 mg, 2.155 mmol)를 사용하여 방법 D에 따라서 VIB 01090B를 제조하였다. 0°C에서 3시간 교반하였다. 워크-업 후에, 조 생성물을 최소량의 MeOH로 세척하고 여과하여 건조 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(4-요오도페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온VIB 01090B를 백색 고체로서 얻었다(0.377 g, 52 % 수득률).



VIB 01090B

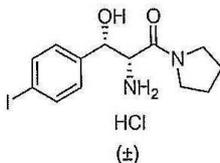
<949> MW: 384.22; 수득률: 52 %; 백색 고체; Mp (° C): 115.1

<951> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.75-2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 3.35-3.60 (m, 3H, CH₂), 3.88-4.02 (m, 1H, CH₂), 4.53 (dd, 1H, J= 1.1 Hz, J= 1.9 Hz, CH-N), 6.09 (d, 1H, J= 1.1 Hz, CH-O), 6.92-7.11 (m, 3H, 2xArH & CH=N), 7.69-7.70 (dd, 2H, J=8.4 Hz, J= U Hz, ArH).

<952> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.1, 26.0, 46.2, 46.4, 75.7, 80.8, 94.0, 127.6 (2xC), 137.9 (2xC), 139.4, 155.2, 166.4.

<953> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(4-요오도페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 210

<954> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(4-요오도페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온VIB 01090B(0.345 g, 0.89 mmol), HCl 37 % (0.24 mL) 및 메탄올 (4.4 mL)을 사용하여 방법 E에 따라서 화합물 210을 제조하였다. 50°C에서 3시간 가열 및 워크-업 후에, EtOAc로 트리츄레이션하고 여과하고 건조하여, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(4-요오도페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 210을 백색 고체로 얻었다(247.5 mg, 64 % 수득률).



<955> 화합물 210

<957> MW: 396.65; 수득률: 64 %; 백색 고체; Mp (° C): 184.4

<958> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.35-1.9 (m, 4H, 2xCH₂), 2.20-2.33 (m, 1H, CH₂), 3.18- 3.40 (m, 3H, CH₂), 4.11 (d, 1H, J= 8.9 Hz, CH-N), 4.82 (d, 1H, J= 8.9 Hz, CH-O), 7.22 (d, 2H, J= 8.2 Hz, ArH), 7.76 (d, 2H, J= 8.2

Hz, ArH).

<959> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 24.8, 26.6, 47.3, 47.7, 59.2, 73.6, 95.1, 129.8 (2xC), 138.9 (2xC), 140.6, 166.1.

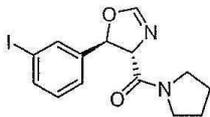
<960> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360.9 ($[\text{MH}]^+$, 100), 342.9 (85).

<961> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 210 RT = 4.08 분, 피크 면적 96.8%.

<962> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(3-요오도페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 211의 제조

<963> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(3-요오도페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 SLA 09104

<964> 메탄올(10 mL) 중의 KOH(0.144 g, 2.57 mmol)의 교반 및 냉각(0°C)된 용액에 3-요오도벤즈알데하이드(0.500 mg, 2.15 mmol) 및 1-이소시아노-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-온(0.295 g, 2.13 mmol)을 가하였다. 계속 냉각 하면서 용액을 24시간 교반한 다음 농축시켰다. 물(50mL)을 가하고 용액을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 트랜스-(4,5-디히드로-5-(3-요오도페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 SLA 09104를 얻은 황색 고체로서 얻었다 (0.63 g, 80 % 수득률).



(±)-trans

SLA 09104

<965>

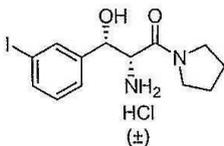
<966> MW: 370.19; 수득률: 80 %; 얻은 황색 고체.

<967> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.80-2.08 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.42-3.58 (m, 3H, $1.5\times\text{CH}_2$), 3.90-3.96 (m, 1H, $0.5\times\text{CH}_2$), 4.56 (dd, 1H, $J= 7.7$ Hz, $J= 2.2$ Hz, CH-N), 6.10(d, 1H, $J= 7.7$ Hz, CH-O), 7.01 (d, 1H, $J= 2.2$ Hz, CH=N), 7.11 (t, 1H, $J= 6.8$ Hz, ArH), 7.29 (m, 1H, ArH), 7.66 (m, 2H, ArH).

<968> $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 24.2, 26.0, 46.5, 46.6, 75.8, 80.4, 94.7, 125.0, 130.6, 134.6, 137.5, 142.0, 155.2, 166.3.

<969> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(3-요오도페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 211

<970> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(3-요오도페닐)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온SLA 09104 (0.620 g, 1.67 mmol)를 메탄올(5mL)에 용해하였다. 용액을 실온에서 교반하고 HCl (37 %, 1 mL) 용액을 시린지로 가하고 혼합물을 50 °C에서 6시간 교반하였다. 혼합물을 농축하고 EtOAc로 트리츄레이션하였다. 여과하고 건조한 후에, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(3-요오도페닐)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 211을 백색 고체로서 얻었다(586 mg, 88 % 수득률).



<971>

<972> 화합물 211

<973> MW: 396.65; 수득률: 88 %; 백색 고체; Mp (° C): 183.7

<974> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.35-1.50 (m, 1H, $0.5\times\text{CH}_2$), 1.58-1.82 (m, 3H, $1.5\times\text{CH}_2$), 2.08-2.18 (m, 1H, $0.5\times\text{CH}_2$), 3.21-3.45 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.09 (d, 1H, $J= 9.1$ Hz, CH-N), 4.80 (d, 1H, $J= 9.2$ Hz, CH-O), 7.19 (t, 1H,

J= 7.1 Hz, ArH), 7.49 (d, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.74 (m, 2H, ArH).

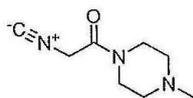
<975> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360.9 ([MH]⁺, 100), 342.9 (40).

<976> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 211 RT = 4.07 분, 피크 면적 93.4 %.

<977> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 트리하이드로클로라이드 화합물 212의 제조

<978> 2-이소시아노-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에탄온 VIB 01128

<979> 메틸 이소시아노아세테이트(1.0 g, 10.09 mmol) 및 N-메틸피페라진 (1.37 mL, 15.14 mmol)을 사용하여 방법 B에 따라서 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(50mL)에 용해하고 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂: 시클로헥산 = 50:50 (3x10 mL) 혼합물로 3회 공증발시켰다. 2-시아노-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에탄온 VIB 01128을 황색 고체로 얻었다(1.67 g, 99 % 수득률).



VIB 01128

<980>

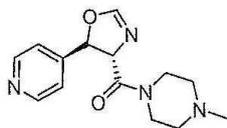
<981> MW: 167.21; 수득률: 99 %; 황색 고체; Mp (° C) = 106.0

<982> ¹H NMR (CDCl₃, δ): 2.32 (m, 3H, Me) 2.38-2.50 (m, 4H, 2xCH₂), 3.42 (t, 2H, J = 4.7 Hz, CH₂), 3.66 (t, 2H, J= 4.7 Hz, CH₂), 4.30 (s, 2H, CH₂).

<983> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 42.4, 44.4, 45.5, 46.0, 54.3, 54.5, 160.8, 161.2.

<984> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(4-메틸피페라진-1-일)메탄온 VIB 01130.

<985> 메탄올 7 mL 중의 KOH(0.335 g, 5.98 mmol)의 교반 및 냉각(0°C)된 용액에 피리딘-4-카브알데하이드 (0.705 mg, 6.58 mmol) 및 2-이소시아노-1-(4-메틸피페라진-1-일)-에탄온 VIB 01128 (1.00 g, 6.58 mmol)을 차례로 가하였다. 침전될 때까지 혼합물을 0°C에서 교반하고 농축하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에서 분별하였다. 수층을 EtOAc (60 mL)로 2회 추출하였다. EtOAc 분획을 합하고, 염수로 2회 세척하고 (2x10 mL), MgSO₄로 건조하고 여과하였다. 증발 및 건조 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(4-메틸피페라진-1-일)메탄온 VIB 01130를 황색 오일로 얻었다(1.282 g, 78 % 수득률).



(±)-trans

VIB 01130

<986>

<987> MW: 274.32; 수득률: 78 %; 황색 오일.

<988> ¹H NMR (CDCl₃, δ): 2.32 (m, 3H, Me) 2.35-2.58 (m, 4H, 2xCH₂), 3.50-3.70 (m, 2H, CH₂-N), 3.80-4.00 (m, 2H, CH₂-N), 4.59 (dd, 1H, J= 7.8 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.27 (d, 1H, J= 7.8 Hz, O-CH), 7.02 (d, 1H, J= 2.2 Hz, OCH=N), 7.23 (d, 2H, J= 4.7 Hz, ArH) , 8.62 (dd, 2H, J= 4.5 Hz, J= 1.6 Hz, ArH).

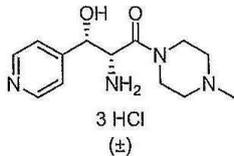
<989> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 42.6, 45.7, 46.0, 54.6, 55.1, 74.7, 79.6, 120.0 (2xC), 148.6, 150.3 (2xC), 154.8, 166.0.

<990> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 275.2 ([MH]⁺, 40), 190.1 (35), 147.0 (40), 127.0(100).

<991> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, VIB 01130 RT = 0.70 분, 피크 면적 99.9 %.

<992> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(4-페틸피페라진-1-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 트리하이드로클로라이드 화합물 212

<993> MeOH (15 mL) 중의 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(4-메틸피페라진-1-일)메탄은 VIB 01130(1.235 g, 4.50 mmol) 용액에 HCl 37 % (1.6 mL)를 가하였다. 혼합물을 3시간 가열한(50°C) 후에, 백색 고체가 침전되었고 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 에틸 아세테이트로 2회 공증발시켰다. 에틸 아세테이트로 트리추레이션 후에, 여과하고 건조하여, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(4-페틸피페라진-1-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 트리하이드로클로라이드 화합물 212를 백색 고체로 얻었다(1.62 g, 96 % 수득률).



<994>

<995> 화합물 212

<996> MW: 373.71; 수득률: 96 %; 백색 고체; Mp (° C): 203.1

<997> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 2.95 (s, 3H, Me), 3.10-3.40 (m, 4H, 2xCH₂), 3.48-3.80 (m, 2H, CH₂), 4.19-4.49 (m, 1H, 0.5xCH₂), 4.51-4.79 (m, 1H, 0.5xCH₂), 5.06 (d, 1H, J= 4.3 Hz, CH-NH₂), 5.35-5.63 (m, 1H, CH-O), 8.30 (s broad, 2H, ArH), 8.95 (d, 2H, J= 6.7 Hz, ArH).

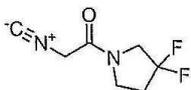
<998> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 265.1 ([MH]⁺, 5), 248.1 (20), 156.1 (20), 148.0 (100).

<999> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 212 RT = 0.68 분, 피크 면적 99.9 %.

<1000> (±)-트레오-2-아미노-1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 213의 제조

<1001> 1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄은 VIB 01158

<1002> 교반 및 냉각(0°C)한 메틸 이소시아노아세테이트(96% 테크니컬 그레이트, 345 mg, 3.48 mmol)에 3,3-디플루오로 피롤리딘 하이드로클로라이드(500 mg, 3.48 mmol), 트리에틸아민(487 μL, 3.48 mmol) 및 MeOH (1 mL)을 천천히 가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 얻어진 오일을 EtOAc로 2회 공-증발시켰다. 1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄은 VIB 01158를 황색 오일로 얻었고(305 mg, 60 % 수득률), 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.



VIB 01158

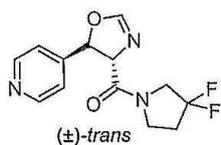
<1003>

<1004> MW: 174.17; 수득률: 60 %; 황색오일.

<1005> ¹H NMR (CDCl₃, δ): 2.30-2.62 (m, 2H, CH₂) 3.65-3.90 (m, 4H, CH₂), 4.25 (d, 2H, J= 17.5 Hz, CH₂).

<1006> 트랜스-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄은 VIB 01160

<1007> MeOH (2 mL) 중의 KOH (0.098 g, 1.75 mmol)의 교반 및 냉각(0°C)된 용액에 피리딘-4-카브알데하이드 (0.206 mg, 1.92 mmol) 및 1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄은 VIB 01158 (0.305 g, 1.75 mmol)을 차례로 가하였다. 혼합물을 0°C에서 3시간 교반하였다. MeOH를 증발시킨 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL)와 H₂O (40 mL) 사이에서 분별하였다. 수층을 EtOAc (4x 50 mL)로 추출하였다. 분획을 합하고, 염수로 2회 세척하고 (2x20 mL), MgSO₄로 건조하고 여과하였다. 증발 및 건조 후에, 트랜스-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄은 VIB 01160를 황색 오일로 얻었다(0.33 g, 67 % 수득률).



VIB 01160

<1008>

<1009>

MW: 281.26; 수득률: 67 %; 황색 오일.

<1010>

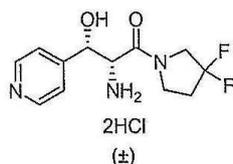
¹H NMR (CDCl₃, δ): 2.30-2.60 (m, 2H, CH₂) 3.67-3.99 (m, 3H, 1.5xCH₂), 4.22-4.59 (m, 2H, CH-N & 0.5xCH₂), 6.17 (d, 1H, J= 7.8 Hz, CH-O), 7.04 (dd, 1H, J= 3.2 Hz, J= 2.5 Hz, HC=N), 7.20-7.38 (m, 2H, ArH), 8.55-8.70 (m, 2H, ArH).

<1011>

(±)-트레오-2-아미노-1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 213

<1012>

메탄올(4ml) 중의 트랜스-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄올(VIB 01160(0.305 g, 1.08 mmol) 용액에 염산 37 %(395 μL)을 가하였다. 혼합물을 3.5시간 가열한(50°C) 후에, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션 후에, 여과하고 건조하여, (±)-트레오-2-아미노-1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 213를 베이지색 고체로 얻었다(269 mg, 44 % 수득률).



<1013>

화합물 213

<1014>

MW: 344.19; 수득률: 44 %; 베이지색 고체; Mp (° C): 182.2

<1015>

<1016>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 2.25-2.62 (m, 2H, CH₂), 3.30-4.20 (m, 4H, CH₂), 4.55 (d, 1H, J= 5.5 Hz, 0.35xCH-N), 4.66 (d, 1H, J= 5.5 Hz, 0.65xCH-N), 5.42 (m, 1H, CH-O), 8.23 (d, 2H, J= 4.8 Hz, ArH), 8.94 (d, 2H, J= 5.9 Hz, ArH).

<1017>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 272.2 ([MH]⁺, 15), 254.1 (15), 178.1 (20), 148.1 (100), 137.1 (95).

<1018>

HPLC: 7 분간 용매 B: 용매 A의 그래디언트= 5:95 내지 100% 용매 B. 용매 A 는 0.1 % Et₃N를 포함한 H₂O이고, 용매 B는 0.1 % Et₃N를 포함한 CH₃CN; 검출 UV 254 nm, 화합물 213 RT = 4.70 분, 피크 면적 98.1 %.

<1019>

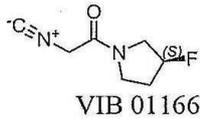
(2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 214의 제조

<1020>

1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄올 VIB 01166

<1021>

교반 및 냉각(0°C)한 메틸 이소시아노아세테이트(96% 테크니컬 그레이트, 1.18 g, 11.9 mmol)에 (S)-(+)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드(97%, 1.5 g, 11.9 mmol), 트리에틸아민(1.67 mL, 11.9 mmol) 및 MeOH (3 mL)을 천천히 가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 물(50 mL)을 가하고, 혼합물을 EtOAc (3x50 mL)로 추출하고, MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켜서 조 1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄올 VIB 01166을 갈색 오일로 얻었고(1.47 g, 79 % 수득률), 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.



<1022>

<1023>

MW: 156.152; 수득률: 79 %; 갈색 오일.

<1024>

¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.85-2.50 (m, 2H, CH₂), 3.40-4.35 (m, 6H, 3xCH₂), 5.17-5.47 (m, 1H, CHF).

<1025>

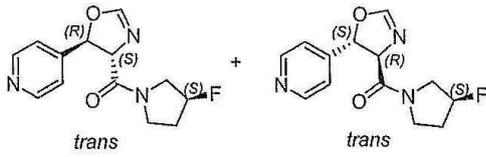
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 171.1 ([MH⁺+Na], 100), 157.1 ([MH]⁺, 82), 130.1(95).

<1026>

트랜스-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & 4R,5S)-4.5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄온 VIB 01168.

<1027>

MeOH (10mL) 중의 KOH(0.526 g, 9.39 mmol)의 교반 및 냉각(0°C)된 용액에 피리딘-4-카르보알데하이드 (1.10 mg, 10.33 mmol) 및 1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄온 VIB 01166 (1.27 g, 9.39 mmol)을 차례로 가하였다. 혼합물을 0°C에서 실온까지 24시간 교반하였다. MeOH를 증발시킨 후, 혼합물을 EtOAc (40 mL)와 H₂O (20 mL) 사이에서 분별하였다. 수층을 EtOAc (6x 40 mL)로 추출하였다. EtOAc 분획을 합하고, 염수로 2회 세척하고(2x10 mL), MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(플로리실, EtOAc:MeOH = 9:1)로 정제하였다. 증발 및 건조 후에, 트랜스-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & 4R,5S)-4.5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄온 VIB 01168를 황색 오일로서 얻었다(590 mg, 부분입체 이성질체 혼합물 1 : 1 비율, 24 % 수득률).



VIB 01168

<1028>

<1029>

MW: 263.27; 수득률: 24 %; 황색 오일.

<1030>

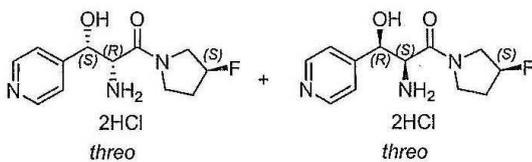
¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.89-2.46 (m, 2H, CH₂) 3.5-4.45 (m, 4H, CH₂), 4.46-4.60 (m, 1H, CH-N), 5.16-5.45 (m, 1H, CH-F), 6.12-6.25 (m, 1H, CH-O), 6.95-7.18 (m, 1H, CH=N), 7.20-7.40 (m, 2H, ArH), 8.50-8.70 (m, 2H, ArH).

<1031>

(2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 214

<1032>

메탄올(8mL) 중의 ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & 4R,5S)-4.5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄온 VIB 01168(0.590 g, 2.24 mmol) 용액에 염산 37 % (686 μL)을 가하였다. 혼합물을 3.5시간 동안 가열(50°C)한 후, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션 후, 여과하고 건조하여, (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 214를 얻은 황색 고체로서 얻었다(474 mg, 부분입체 이성질체 혼합물 1 : 1 비율, 68 % 수득률).



<1033>

<1034>

화합물 214

<1035>

MW: 326.2; 수득률: 68 %; 얻은 황색 고체; Mp (° C): 173.1.

<1036> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.82-2.38 (m, 2H, CH_2), 2.80-4.15 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.35-4.68 (m, 1H, CH-N), 5.00-5.50 (m, 2H, CH-O & CH-F), 8.11-8.32 (m, 2H, ArH), 8.82-9.00 (m, 2H, ArH).

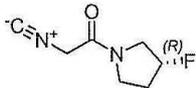
<1037> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 254.2 ($[\text{MH}]^+$, 15), 237.1 (20), 148.1(100), 137.1 (70).

<1038> HPLC: 7 분간 용매 B: 용매 A의 그라디언트= 5:95 내지 100% 용매 B. 용매 A 는 0.1 % Et_3N 를 포함한 H_2O 이고, 용매 B는 0.1 % Et_3N 를 포함한 CH_3CN ; 검출 UV 254 nm, 화합물 214 RT = 4.35 분, 피크 면적 99.0 %.

<1039> (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 215의 제조

<1040> 1-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄온 BLE 04170

<1041> 교반 및 냉각(0°C)한 메틸 이소시아노아세테이트(96% 테크니컬 그레이트, 0.79 g, 7.96 mmol)에 (R)-(-)-3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드(1.0 g, 7.96 mmol), 트리에틸아민(1.11 mL, 7.96 mmol) 및 MeOH (2.5 mL)을 천천히 가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 물(50 mL)을 가하고, 혼합물을 EtOAc (3×50 mL)로 추출하고, MgSO_4 로 건조하고 여과하고 증발시켜서 조 1-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄온 BLE 04170을 갈색 오일로서 얻었고(0.96 g, 77 % 수득률), 더 이상의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



BLE 04170

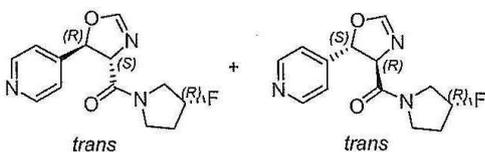
<1042>

<1043> MW: 156.152; 수득률: 77 %; 갈색 오일.

<1044> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.85-2.50 (m, 2H, CH_2), 3.40-4.35 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 5.17-5.47 (m, 1H, CHF).

<1045> 트랜스-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄온 BLE 04172.

<1046> MeOH (4.5mL) 중의 KOH(0.34 g, 6.06 mmol)의 교반 및 냉각(0°C)된 용액에 피리딘-4-카브알데하이드 (0.71 mg, 6.66 mmol) 및 MeOH(2.5mL) 중의 BLE 04170 (0.95 g, 6.06 mmol)을 차례로 가하였다. 혼합물을 0°C 에서 실온까지 15시간 교반하였다. MeOH를 증발시킨 후, 혼합물을 EtOAc (40 mL)와 H_2O (20 mL) 사이에서 분별하였다. 수층을 EtOAc (3×40 mL)로 추출하였다. EtOAc 분획을 합하고, 염수로 세척하고(50 mL), MgSO_4 로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(플로리실, EtOAc:MeOH = 9:1)로 정제하였다. 증발 및 건조 후에, 트랜스-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄온 BLE 04172를 무색 오일로 얻었다(653 mg, 부분입체이성질체 혼합물 1 : 1 비율, 41 % 수득률)



BLE 04172

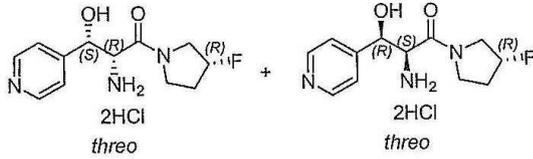
<1047>

<1048> MW: 263.27; 수득률: 41 %; 무색 오일.

<1049> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.89-2.46 (m, 2H, CH_2) 3.5-4.45 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.46- 4.60 (m, 1H, CH-N), 5.16-5.45 (m, 1H, CH-F), 6.12-6.25 (m, 1H, CH-O), 6.95- 7.18 (m, 1H, CH=N), 7.20-7.40 (m, 2H, ArH), 8.50-8.70 (m, 2H, ArH).

<1050> (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 215

<1051> 메탄올(8mL) 중의 트랜스-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄온 BLE 04172(0.65 g, 2.47 mmol) 용액에 염산 37 % (757 μ L)을 가하였다. 혼합물을 3.5시간 동안 가열(50 $^{\circ}$ C)한 후, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션 후, 여과하고 건조하여, 2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 215를 얻은 황색 고체로서 얻었다(544 mg, 부분입체이성질체 혼합물 1 : 1 비율, 68 % 수득물).



<1052>

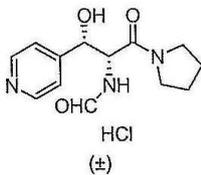
<1053> 화합물 215

<1054> MW: 326.2; 수득률: 68 %; 얻은 황색 고체; Mp ($^{\circ}$ C): 134.5

<1055> 1 H-NMR (CD₃OD, δ): 1.82-2.38 (m, 2H, CH₂), 2.80-4.15 (m, 4H, CH₂), 4.35- 4.68 (m, 1H, CH-N), 5.00-5.50 (m, 2H, CH-O & CHF), 8.11-8.32 (m, 2H, ArH), 8.82-9.00 (m, 2H, ArH).

<1056> N-((\pm)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)포름아미드 하이드로클로라이드 화합물 216의 제조

<1057> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 화합물 19(0.200 g, 0.81 mmol)를 메탄올(5mL)에 용해하였다. Dowex 50WX8-200 (0.5 mL, 0.5 M HCl 용액, 다음으로 물로 미리 세척)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 1시간 교반하고, 냉각한 후에 여과하였다. MeOH를 증발시키고 잔류물을 건조하여 150mg의 풀같은(pasty) 생성물(150 mg, 61.0 % 수득률)을 얻었다. 유리 염기 형태를 최소량의 EtOAc:MeOH = 95:5 혼합물에 용해하고, 에테르 중의 HCl의 0.4 M 용액(1.3 mL, 0.52 mmol)을 +4 $^{\circ}$ C에서 가하였다. 용매를 증발시킨 후에, 생성물을 디에틸 에테르로 침전시키고 여과하고 건조시켜서 N-((\pm)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)포름아미드 하이드로클로라이드 화합물 216를 베이지색 고체로서 얻었다(100 mg, 41.0 % 수득률)



<1058>

<1059> 화합물 216

<1060> MW: 299.75; 수득률: 41.0 %; 베이지색 고체; Mp ($^{\circ}$ C): 203.1

<1061> R_f: 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10) free base.

<1062> 1 H-NMR (CD₃OD, δ): 1.87-2.00 (m, 4H, 2xCH₂), 3.41-3.46 (m, 2H, CH₂-N), 3.62-3.66 (m, 2H, CH₂-N), 5.18 (d, 1H, J= 3.6 Hz, CH-N), 5.40 (d, 1H, J= 3.8Hz, CH-O), 7.99 (s, 1H, CH=O), 8.16 (d, 2H, J= 5.8 Hz, ArH), 8.81 (d, 2H, J=5.5 Hz, ArH).

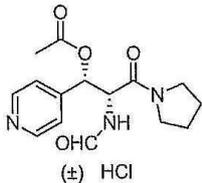
<1063> 13 C-NMR (CD₃OD, δ): 25.0, 27.0, 47.5, 48.3, 55.6, 72.4, 126.6 (2xC), 142.1(2xC), 163.4, 164.1, 168.5.

<1064> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 264.1 ([MH]⁺, 10), 148.0 (100).

<1065> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 216 RT = 1.30 분, 피크 면적 98.0 %.

<1066> N-((\pm)-트레오-2-아세톡시-2-피리딘-4-일-1-(피롤리딘-1-카보닐)-에틸)포름아미드 하이드로클로라이드 화합물 217의 제조

<1067> N-((±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)포름아미드 하이드로클로라이드 화합물 216(0.220 g, 0.80 mmol)를 0℃에서 트리에틸아민(280 μL, 2 mmol)과 함께 CH₂Cl₂ (10 mL)에 용해하였다. 그리고 나서, 아세트산무수물 (160 μL, 1.6 mmol)을 천천히 가하고, 혼합물을 실온에서 72시간 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 진공 하에서 건조하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc:MeOH = 90:10)하여 풀같은 생성물 (100 mg, 41% 수득률)을 얻었다. 얻은 생성물을 MeOH(10mL)에 용해하고, Et₂O 중의 HCl 용액(0.4 M, 1 mL)을 0℃에서 가하였다. 휘발성물질을 증발시켜서 아세트산 N-((±)-트레오-2-아세톡시-2-피리딘-4-일-1-(피롤리딘-1-카보닐)-에틸)포름아미드하이드로클로라이드 화합물 217를 백색 고체로 얻었다(110 mg, 40 % 수득률).



<1068>

<1069> 화합물 217

<1070> MW: 341.79; 수득률: 40.0 %; 백색 고체; Mp (° C): 173.9.

<1071> Rf: 0.25 (EtOAc:MeOH = 90: 10, free base).

<1072> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.80-2.00 (m, 4H, 2xCH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃) 3.29-3.64 (m, 4H, 2xCH₂-N), 5.34 (s, 1H, N-CH), 6.44 (s, 1H, O-CH), 8.01 (s, 1H, CHO), 8.16 (s, 2H, ArH), 8.85 (s, 2H, ArH).

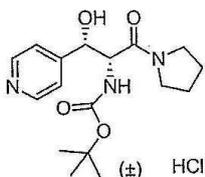
<1073> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 20.5, 25.0, 27.0, 47.6, 47.7, 53.9, 73.4, 126.7 (2xC), 142.8 (2xC), 144.3, 163.3, 166.9, 170.9.

<1074> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 306.1 ([MH]⁺, 10), 261.1 (100).

<1075> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 217 RT = 0.90 분, 피크 면적 97.0 %.

<1076> 3차-부틸 (±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 하이드로클로라이드 화합물 218의 제조

<1077> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 22(2.90 g, 9.3 mmol)를 0℃에서 Et₃N(4.3 mL, 30.7 mmol)과 함께 CH₂Cl₂ (10 mL)에 용해하였다. CH₂Cl₂ (50 mL) 중의 디-3차-부틸 디카보네이트(2.45 g, 11.2 mmol)를 천천히 가하고 생성물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. MgSO₄로 건조하고 여과한 후, CH₂Cl₂를 증발시키고 잔류물을 진공에서 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc:MeOH = 90: 10)하여, 3차-부틸 (±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 TTA 081100을 베이지색 고체로 얻었다(2.00 g, 64 % 수득률). TTA 081100의 샘플(55mg)을 CH₂Cl₂ (1 mL) 및 Et₂O(30mL)에 용해하고, Et₂O 중의 HCl 용액(0.1 M, 2 mL)을 0℃에서 가하였다. 휘발성 물질을 증발시켜서 3차-부틸 (±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바메이트 하이드로클로라이드 화합물 218을 백색 고체로 얻었다(50 mg, 52% 수득률).



<1078>

<1079> 화합물 218

<1080> MW: 371.86; 수득률: 52.0 %; 백색 고체; Mp (° C): 141.2.

<1081> Rf: 0.30 (EtOAc:MeOH = 90: 10, free base).

<1082> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.33 (s, 9H, 3xCH₃), 1.91-2.00 (m, 4H, 2xCH₂), 3.44- 3.49 (m, 2H, CH₂), 3.60-3.64 (m, 2H, CH₂-N), 4.78 (s, 1H, N-CH), 5.38 (s, 1H, O-CH), 8.16 (s, 2H, ArH), 8.83 (s, 2H, ArH).

<1083> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 25.0, 27.1, 28.5 (3xC), 47.5, 48.0, 58.3, 72.8, 81.0, 126.7 (2xC), 142.0 (2xC), 157.3, 164.6, 169.5.

<1084> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 336.1 ([MH]⁺, 20), 219.1 (100).

<1085> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 218 RT = 3.8 분, 피크 면적 98.0 %.

<1086> (±)-에리스로-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 219

<1087> 3차-부틸 (±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 VIB 01080

<1088> 자석 교반기를 구비한 500mL 둥근 바닥 플라스크 안에서, CH₂Cl₂ (250 mL) 중의 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22(3.25 g, 10.54 mmol) 용액에 질소 대기 하에 시린지를 통해서 0°C에서 트리에틸아민(4.69 mL, 33.73 mmol)을 가하였다. CH₂Cl₂ (75 mL) 중의 디-3차-부틸디카보네이트(2.76 g, 12.65 mmol) 용액을 0°C에서 적가 깔대기를 통하여 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간동안 그리고 나서 실온에서 밤새 놓아 두었다. 염수 용액(130mL)을 가하고 용액을 CH₂Cl₂ (3x75 mL)로 추출하고, MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc:MeOH = 90: 10)하였다. 합한 분획을 건조되도록 증발시킨 후, 3차-부틸 (±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 VIB 01080을 황색 고체로 얻었다(2.79 g, 79 % 수득물).



<1089>

<1090> MW: 335.4; 수득률: 79 %; 황색 고체; Mp (° C): 160.5

<1091> Rf: 0.31 (EtOAc:MeOH = 90:10).

<1092> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.26 (s, 9H, 3xCH₃), 1.71-2.00 (m, 4H, 2xCH₂), 3.25-3.60(m, 4H, 2xCH₂N), 4.61 (dd, 1H, J= 9.8 Hz, J= 2.6 Hz, N-CH), 4.96 (s, 1H, OH), 5.08 (d, 1H, J= 2.6 Hz, NH), 5.47 (d, 1H, J= 9.8 Hz, O-CH), 7.35 (d, 2H, J= 5.7 Hz, ArH), 8.58 (d, 2H, J= 5.4 Hz, ArH).

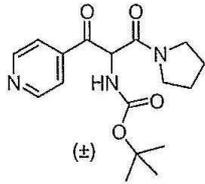
<1093> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.0 (2xC), 25.9 (2xC), 28.1 (3xC), 46.1, 46.7, 56.1, 60.4, 72.8, 80.2, 121.4 (2xC), 148.7, 149.5 (2xC), 155.6, 169.4.

<1094> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 336.1 ([MH]⁺, 45), 280 (18), 219 (100); 148 (38).

<1095> 3차-부틸 (±)-1,3-디옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 TTA 08120

<1096> 자석 교반기를 구비한 500mL 둥근 바닥 플라스크 안에서, CH₂Cl₂ (320 mL) 중의 3차-부틸 (±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 VIB 01080(3.92 g, 11.70 mmol) 용액에 질소 대기 하에 실온에서 Dess-Martin 페리오디난(4.96 g, 11.70 mmol)을 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 교반하고, 포화 소듐 디카보네이트(100 mL), 1 M 소듐 티오설페이트 (50 mL), 염수 (50 mL) 혼합물로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 디에틸 에테르(250mL)를 가하고, 침전물을 여과하

였다. 침전물을 증발시킨 후, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc = 4: 6)하였다. 합한 분획을 건조되게 증발시킨 후, 3차-부틸 (±)-1,3-디옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 TTA 08120을 백색 고체로 얻었다(3.0 g, 77 % 수득률).



TTA 08120

<1097>

<1098>

MW: 333.38; 수득률: 77 %; 백색 고체; Mp (° C): 125.4

<1099>

Rf: 0.25 (CH₂Cl₂:EtOAc = 4:6).

<1100>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.36 (s, 9H, 3xCH₃), 1.86-2.00 (m, 4H, 2xCH₂), 3.47-3.71(m, 4H, 2xCH₂N), 5.62 (d, 1H, J = 7.4 Hz, N-CH), 6.07 (d, 1H, J= 7.4 Hz,NH), 7.80 (dd, 2H, J = 4.6 Hz, J= 1.3 Hz, ArH), 8.80 (dd, 2H, J= 4.5 Hz, J=1.5 Hz, ArH).

<1101>

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.0, 26.0, 28.1 (3xC), 46.8, 47.0, 61.0, 80.9, 121.5(2xC), 141.4, 150.8 (2xC), 155.1, 163.8, 194.3.

<1102>

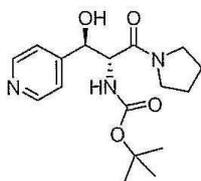
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 334.1 ([MH]⁺, 10), 173.1 (30), 129.1 (100).

<1103>

3차-부틸 (±)-에리스로-3-히드록시-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 TTA 08124P

<1104>

자석 교반기를 구비한 250mL 둥근 바닥 플라스크 안에서, MeOH (50 mL) 중의 3차-부틸 (±)-1,3-디옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 TTA 08120 (2.28 g, 6.80 mmol) 용액에 질소대기 하에서 소듐 보로하이드라이드(285 mg, 7.50 mmol)를 실온에서 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 교반하고 4 °C에서 냉각하였다. 2 M NaOH (10 mL) 용액을 가하고, 30°C에서 MeOH를 증발시켰다. EtOAc (300 mL)를 가하고, 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켜서, 조 화합물(에리스로:트레오 비율 = 80:20, ¹H NMR 300 MHz로 측정) TTA 08124(2.1 g, 92 % 수득률)를 얻었다. 조생성물을 EtOAc로 재결정하고, 여과 및 건조 후, 3차-부틸 (±)-에리스로-3-히드록시-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 TTA 08124P를 백색 고체로 얻었다(1.30g, 에리스로:트레오 비율= 96:4, ¹H NMR 300 MHz 분석으로 측정, 57 % 수득률).



(±)-erythro

TTA 08124P

<1105>

<1106>

MW: 335.40; 수득률: 57 %; 백색 고체; Mp (° C): 170.3

<1107>

Rf: 0.45 (EtOAc : MeOH = 85:15).

<1108>

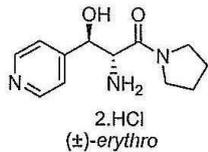
¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.43 (s, 9H, 3xCH₃), 1.64-1.83 (m, 4H, 2xCH₂), 2.88-2.96(m, 1H, CH₂N), 3.23-3.29 (m, 1H, CH₂N), 3.34-3.43 (m, 1H, CH₂N), 3.56-3.63(m, 1H, CH₂N), 4.66 (dd, 1H, J= 8.9 Hz, J= 3.7 Hz, N-CH), 4.91 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J= 3.4 Hz, O-CH), 5.42 (d, 1H, J= 8.8 Hz, OH), 5.75 (d, 1H, J= 8.8Hz, NH), 7.30 (d, 2H, J= 5.9 Hz, ArH), 8.57 (d, 2H, J= 5.8 Hz, ArH). 에리스로:트레오 비율 = 96:4.

<1109> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.0, 25.7, 28.1 (3xC), 45.7, 46.8, 55.2, 74.5, 80.5, 120.9(2xC), 149.6, 149.8 (2xC), 155.4, 168.8.

<1110> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 336.1 ([MH]⁺, 10), 280.1 (20), 110.0 (100).

<1111> (±)-에리스로-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 219

<1112> 자석 교반기를 구비한 250mL 둥근 바닥 플라스크 안에서, MeOH (30 mL) 중의 3차-부틸 (±)-에리스로-3-히드록시-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 TTA 08124P(1.15 g, 3.40 mmol) 용액에 HCl 37 % (3 mL, 35 mmol)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.4시간 교반하고, MeOH를 45°C에서 증발시켜서 건조 후에 백색 고체 TTA 08136(에리스로:트레오 비율= 96:4, ¹H NMR 300 MHz 분석으로 측정)를 얻었다. Amberlite IRA-400 (Cl⁻) (10 g)를 물(2x10 mL), 0.5 N NaOH (3x20 mL), 물 (2x10 mL) 및 MeOH (3x10 mL)로 차례로 세척하였다. MeOH (30 mL) 중의 TTA 08136을 세척한 Amberlite IRA-400과 실온에서 5분 교반하였다. 여과 후에, MeOH를 증발시키고 유리 염기 형태를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CHCl₃:EtOH 95° = 86: 14)로 정제하여, TTA 08136A를 베이지색 고체(¹H NMR 300 MHz 및 HPLC로 검출시 트레오 이성질체는 검출되지 않음)로 얻었다(445 mg, 55 % 수득률). TTA 08136A (193 mg)를 실온에서 이소프로판올(17ml) 중의 0.1 N HCl 용액과 함께 에틸 아세테이트(5mL) 중에서 교반하였다. 33°C에서 용매를 증발시키고, MeOH (0.5 mL)를 가하고, EtOAc (20 mL)를 가하여 염을 침전시켜서, 여과 및 건조 후에, 거의 정량적으로 (±)-에리스로-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 219를 백색 고체로 얻었다(¹H NMR 300 MHz 및 HPLC로 검출시 트레오 이성질체는 검출되지 않음).



<1113>

<1114> 화합물 219

<1115> MW: 308.20; 수득률: 55 %; 백색 고체; Mp (° C): 154.1.

<1116> Rf: 0.18 (CHCl₃:EtOH 95° = 86:14, free base).

<1117> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.94-2.04 (m, 4H, 2xCH₂), 3.45-3.56 (m, 2H, CH₂N), 3.66-3.78 (m, 2H, CH₂N), 4.71 (d, 1H, J = 5.2 Hz N-CH), 5.50 (d, 1H, J = 5.1Hz, O-CH), 8.12 (d, 2H, J = 5.6 Hz, ArH), 8.92 (d, 2H, J = 5.4 Hz, ArH).

<1118> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 25.0, 27.0, 47.8, 58.4, 70.0, 127.2 (2xC), 143.1 (2xC), 159.8, 164.8.

<1119> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 236.1 ([MH]⁺, 10), 219.1 (55), 110.0 (100).

<1120> (-)-(2R,3R)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 220 및 (+)-(2S,3S)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 221

<1121> 분석 키랄 분리:

<1122> 화합물 219의 1 mg/mL 용액 20 μL를 Chiralpak AD에 주사하였다: 유속 = 1 mL/min, 온도 = 25 ° C, 이동상:헥산:에탄올=8:2, UV로 220 nm에서 검출 및 폴라리메터로 검출, Rt (-) = 16.26 분, Rt (+) = 19.02 분, k(-) = 4.38, k(+)= 5.30, α = 1.21 및 레졸루션 Rs = 1.90.

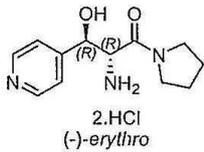
<1123> Chiralpak AS (250x10 mm)에서 세미-프레퍼러티브 키랄 분리를 실시하였다:

<1124> (±)-에리스로-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합

물 219 라세메이트의 40 mg/mL 용액을 제조하였고 이 용액 100 μ L를 Chiralpak AS에 4분마다 주사하였다: 유속 = 5mL/분, 이동상 헥산:에탄올=1:1, 254nm에서 UV 검출. 56번 연속 주사하였다. 2개의 주된 분획을 UV로 확인하여 2개의 상이한 플라스크에 수집하였다. 용매를 진공 하에 30°C에서 제거하였다. 얻어진 고체를 50mL의 CH_2Cl_2 에 용해한 다음, 0.45 μ m 밀리포어 막으로 여과하였다. CH_2Cl_2 를 증발시킨 후에, 고체를 50mL의 메탄올에 용해한 다음 여과하였다. 화합물 203 및 화합물 204에서의 방법에 따라서 염을 재생성시켰다.

<1125> 재생성된 염을 Chiralpak AD에 분석 주사하여 생성물의 거울상이성질체 순도를 확인하였다.

<1126> (-)-(2R,3R)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 220



<1127>

<1128> 화합물 220

<1129> MW: 308.20; 133 mg 수득; 백색 고체; Mp ($^{\circ}$ C): 너무 흡습성임.

<1130> Rf: 0.18 (CHCl_3 :EtOH 95 $^{\circ}$ = 86:14, free base).

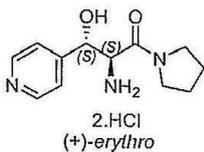
<1131> Enantiomeric excess = 99.1 % HPLC로 220 nm에서 검출 (Chiralpak AD)

<1132> $\alpha_D^{25} = -6.4$ (MeOH, c = 1)

<1133> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.94-2.03 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.45-3.55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.63-3.76 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.68 (d, 1H, J = 5.1 Hz, N-CH), 5.48 (d, 1H, J = 5.5 Hz, O-CH), 8.08 (d, 2H, J = 6.4 Hz, ArH) 8.90 (d, 2H, J = 6.6 Hz, ArH).

<1134> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 23.4, 25.4, 46.2, 56.7, 68.4, 125.7 ($2\times\text{C}$), 141.3 ($2\times\text{C}$), 158.5, 163.2.

<1135> (+)-(2S,3S)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 221



<1136>

<1137> 화합물 221

<1138> MW: 308.20; 140 mg 수득; 백색 고체; Mp ($^{\circ}$ C): 너무 흡습성임.

<1139> Rf: 0.18 (CHCl_3 :EtOH 95 $^{\circ}$ = 86:14, free base).

<1140> Enantiomeric excess = 99.1 % HPLC로 220 nm에서 측정 (Chiralpak AD)

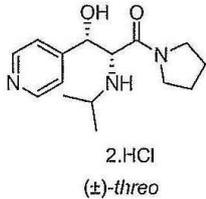
<1141> $\alpha_D^{25} = +6.3$ (MeOH, c = 1).

<1142> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.94-2.02 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.44-3.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.64-3.74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.68 (d, 1H, J = 5.2 Hz, N-CH), 5.48 (d, 1H, J = 4.3Hz, O-CH), 8.09 (d, 2H, J = 6.4 Hz, ArH), 8.90 (d, 2H, J = 6.1 Hz, ArH).

<1143> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 23.4, 25.4, 46.2, 56.8, 68.4, 125.7 ($2\times\text{C}$), 141.3 ($2\times\text{C}$), 158.5, 163.2.

<1144> (+)-트레오-3-히드록시-2-(이소프로필아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 223의 제조

<1145> 3mL MeOH 중의 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22(0.20 g, 0.65 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(180 μl, 1.30 mmol) 및 아세톤 (75 μL, 1.00 mmol)을 가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반한 다음 AcOH (200 μL, 3.2 mmol) 및 NaBH₃CN (85 mg, 1.3 mmol)를 가하였다. 20°C에서 5시간 후에, MeOH를 증발시키고 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1 N 소듐 카보네이트 수용액 사이에서 분별하였다. 유기층을 증발시키고 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc:MeOH = 9: 1)로 정제하였다. MeOH 중에서 HCl 처리하여 (+)-트레오-3-히드록시-2-(이소프로필아미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 223을 백색 고체로 얻었다 (56 mg, 25 % 수득률).



<1146>

<1147> 화합물 223

<1148> MW: 350.28; 수득률: 25 %; 백색 고체; Mp (° C): 189.8.

<1149> Rf: 0.20 (EtOAc:MeOH= 9:1, free base).

<1150> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.32 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH₃), 1.40 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH₃), 1.55-1.84 (m, 4H, 2xCH₂), 2.66-2.74 (m, 1H, CH), 3.27-3.54 (m, 4H, CH₂-N), 4.60 (d, 1H, J = 7.9 Hz, N-CH), 5.38 (d, 1H, J = 7.8 Hz, O-CH), 8.24 (d, 2H, J = 6.3 Hz, ArH), 8.98 (d, 2H, J = 6.3 Hz, ArH).

<1151> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 18.7, 20.1, 24.7, 26.7, 47.7, 48.5, 52.2, 62.4, 72.5, 127.0(2xC), 143.2 (2xC), 161.1, 164.1.

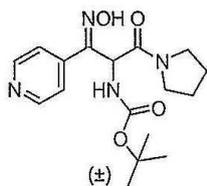
<1152> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 278.1 ([MH]⁺, 25), 179.1 (100).

<1153> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 223 RT = 1.30 분, 피크 면적 99.0 %.

<1154> (±)-2-아미노-3-(히드록시이미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 224

<1155> (±)-2-3차-부틸옥시카보닐아미노-3-(히드록시이미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 TTA 08160

<1156> 10mL 디옥산 중의 3차-부틸 (±)-1,3-디옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 TTA 08120 (0.20 g, 0.60 mmol)의 교반된 용액에 Et₃N (125 μl, 0.90 mmol) 및 히드록시아민 하이드로클로라이드 (65 mg, 0.90 mmol)를 가하였다. 밀봉된 튜브에서 혼합물을 110°C에서 2시간 교반한 다음 디옥산을 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 9:1 내지 97:3)로 정제하여 (±)-2-3차-부틸옥시카보닐아미노-3-(히드록시이미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 TTA 08160를 오일로써 얻었다 (100 mg, 48 % 수득률).



TTA 08160

<1157>

<1158>

MW: 348.40; 수득률: 48 %; 오일.

<1159>

Rf: 0.30 (CH₂Cl₂:MeOH = 97:3).

<1160>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (s, 9H, 3xCH₃), 1.81-1.98 (m, 4H, 2xCH₂), 3.37-3.62 (m, 4H, 2xCH₂-N), 5.44 (d, 1H, J = 8.1 Hz, N-CH), 5.97 (d, 1H, J = 8.1 Hz, NH), 7.37 (d, 2H, J = 5.6 Hz, ArH), 8.65 (d, 2H, J = 6.0 Hz, ArH).

<1161>

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.0, 26.0, 28.2 (3xC), 46.5, 46.7, 55.8, 80.3, 123.1(2xC), 139.7, 149.4 (2xC), 155.1, 166.4.

<1162>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 349.2 ([MH]⁺, 85), 293.2 (100).

<1163>

HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, TTA 08160 RT = 3.90 분, 피크 면적 97.0 %.

<1164>

(±)-2-아미노-3-(히드록시이미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 224의 제조

<1165>

(±)-2-3차-부틸옥시카보닐아미노-3-(히드록시이미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 TTA 08160 (100 mg, 0.29 mmol)를 MeOH (2 mL)에 용해하고, 1 M HCl in MeOH (1 mL, 3.00 mmol) 용액을 가하고 혼합물을 45°C에서 10분간 가열하였다. MeOH를 증발시키고 잔류물을 건조시켜서 조 (±)-2-아미노-3-(히드록시이미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 TTA 08164를 얻었다. Amberlite IRA-400 (Cl⁻) (1 mL, 1.4 mmol)를 물(2x10 mL), 0.5 N NaOH (3x20 mL), 물 (2x10 mL) 및 MeOH (3x10 mL)로 차례로 세척하였다. MeOH (30 mL) 중의 TTA 08164 용액을 세척한 Amberlite IRA-400과 실온에서 5분 교반하였다. 여과 후에, MeOH를 증발시키고 유리 염기 형태를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 9: 1)로 정제하였다. MeOH 중에서 HCl 처리하여 (±)-2-아미노-3-(히드록시이미노)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 224를 베이지색 고체로 얻었다(29 mg, 31 % 수득물).



<1166>

화합물 224

<1167>

<1168>

MW: 321.20; 수득률: 31 %; 베이지색 고체; Mp (° C): 225.2

<1169>

Rf: 0.30 (EtOAc:MeOH= 9:1, free base).

<1170>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.85-2.04 (m, 4H, 2xCH₂), 3.23-3.73 (m, 4H, CH₂-N), 5.58 (d, 1H, J = 4.4 Hz, CH), 8.23 (d, 2H, J = 5.0 Hz, ArH), 9.03 (d, 2H, J = 5.0Hz, ArH).

<1171>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.9,26.9, 47.9, 48.0, 55.6, 128.7 (2xC), 143.8 (2xC),145.5, 148.8, 163.8.

<1172>

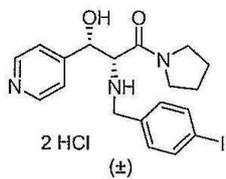
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 249.2 ([MH]⁺, 10), 115.0 (100).

<1173>

HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 224 RT = 0.60 분, 피크 면적 99.0 %.

<1174> (±)-트레오-2-(4-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 225의 제조

<1175> 7.5mL MeOH 중의 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 22(500 mg, 1.62 mmol)의 교반된 용액에 질소 하의 실온에서 트리에틸아민(495 μl, 3.56 mmol) 및 4-요오도벤즈알데하이드(413 mg, 1.73 mmol)을 가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 5시간 교반하였다. 아세트산(463 μL, 8.1 mmol) 및 NaBH₃CN (356 mg, 5.67 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (750 mL) 및 10 % 포타슘 카보네이트 수용액 사이에서 분별하였다. 유기층을 염수로 세척하고 (2 x 20 mL), MgSO₄로 건조하고 여과하였다. 증발 후에, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc:MeOH = 85: 15)로 정제하여, (±)-트레오-2-(4-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 VIB 01096을 황색 고체로서 얻었다(380 mg, 52 % 수득률). 메탄올 (10mL) 중의 (±)-트레오-2-(4-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 VIB 01096(380 mg, 8.43 mmol) 용액에 0.5 M 염산 수용액 (7 mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축하고 조생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션 후에, 여과 및 건조하여, (±)-트레오-2-(4-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 225를 얻은 황색 고체로서 얻었다(373 mg, 44 % 수득률).



<1176>

<1177> 화합물 225

<1178> MW: 524.37; 수득률 44 %; 얻은 황색 고체; Mp (° C): 194.7

<1179> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.42-1.80 (m, 4H, 2xCH₂), 2.32-2.50 (m, 1H, CH₂), 2.96-3.12 (m, 1H, CH₂), 3.12-3.25 (m, 2H, CH₂), 4.27 (q, 2H, J = 13.3 Hz, CH₂), 4.42 (d, 1H, J = 7.8 Hz, HC-N), 5.31 (d, 2H, J = 1.1 Hz, HC-O), 7.29 (d, 2H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.80 (dd, 2H, J = 2.9 Hz, J = 8.1 Hz, ArH), 8.15 (d, 2H, J = 5.5 Hz, ArH), 8.91 (d, 2H, J = 5.5 Hz, ArH).

<1180> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.7, 26.5, 47.5, 48.4, 51.1, 63.7, 72.3, 96.9, 126.9 (2xC), 131.0, 133.6 (2xC), 139.5 (2xC), 143.2 (2xC), 161.1, 163.8.

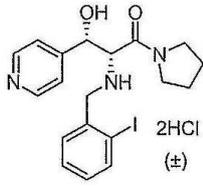
<1181> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 451.9 ([MH]⁺, 100), 363.8 (45), 342.9 (70), 216.9 (75), 148.0 (30).

<1182> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 225 RT= 3.83 분, 피크 면적 98.7 %.

<1183> (±)-트레오-2-(2-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 226의 제조

<1184> 10mL MeOH 중의 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 22(500 mg, 1.62 mmol)의 교반된 용액에 질소 하의 실온에서 1ml 메탄올 중의 Et₃N(496 μl, 3.57 mmol) 및 2-요오도벤즈알데하이드(414 mg, 1.78 mmol)을 가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 6시간 교반하고, 아세트산(464 μL, 8.11 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드(356 mg, 5.67 mmol)를 가하였다. 혼합물을 20°C에서 밤새 교반하고, 증발시켜서 얻은 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1N 수산화칼륨 수용액 사이에서 분별하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc:MeOH = 9: 1)로 정제하였다. 증발 및 건조 후에, 백색 고체 (±)-트레오-2-(2-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온을 얻었다(419.6 mg, 57 % 수득률). 생성물을 메탄올(10mL)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 교반하고, HCl (1 M, 7.4 mL) 용액을 실온에서 시린지를 통해 10분동안 가하였다. 혼합물을 농축하고 EtOAc로 트리츄레이션하였다. 여과 및 건조 후에, (±)-트레오-2-(2-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-

1-온 디하이드로클로라이드 화합물 226를 백색 고체로서 얻었다(195 mg, 25 % 수득률).



<1185>

<1186>

화합물 226

<1187>

MW: 524.22; 수득률: 25 %; 백색 고체; Mp (° C): 148.0

<1188>

Rf: 0.50 (MeOH:EtOAc = 20:80, free base).

<1189>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.33-1.80 (m, 4H, 2xCH₂), 2.12-2.25 (m, 1H, CH₂), 2.75-2.88 (m, 1H, CH₂), 3.14-3.25 (m, 1H, CH₂), 3.25-3.31 (m, 1H, CH₂), 4.14 (d, 1H, J= 8.4 Hz, NH-CH), 4.37-4.52 (m, 2H, NH-CH₂) 5.10 (d, 1H, J= 8.3 Hz, CH-O), 7.18 (t, 1H, J= 7.6 Hz, ArH), 7.49 (d, 1H, J= 7.5 Hz, ArH), 7.61 (d, 1H, J= 7.7 Hz, ArH), 7.68 (d, 2H, J= 5.2 Hz, ArH), 7.97 (d, J= 7.9 Hz, 1H, ArH), 8.66 (d, J= 4.9 Hz, 2H, ArH).

<1190>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.7, 26.5, 47.6, 47.8, 55.3, 64.3, 72.7, 101.8, 124.4(2xC), 130.3, 132.0, 132.5, 135.1, 141.7 (2xC), 148.2, 154.0, 164.2.

<1191>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 451.9 ([MH]⁺, 100), 352.9 (55), 342.9 (30).

<1192>

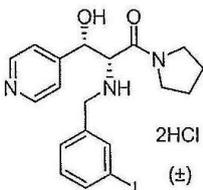
HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 226 RT = 3.72 분, 피크 면적 98.95 %.

<1193>

(±)-트레오-2-(3-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 227의 제조

<1194>

10mL MeOH 중의 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22(500 mg, 1.62 mmol)의 교반된 용액에 1ml 메탄올 중의 Et₃N(496 μl, 3.57 mmol) 및 3-요오도벤질알데하이드 (414 mg, 1.78 mmol)을 차례로 가하였다. 혼합물을 질소 하에 실온에서 6시간 교반하고, 아세트산(464 μL, 8.11 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (356 mg, 5.67 mmol)를 가하였다. 혼합물을 20°C에서 밤새 교반한 다음 증발시켜서, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1N 수산화칼륨 수용액 사이에서 분별하였다. 유기층을 염수로 세척하고 건조하였다. 유기층을 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂ :MeOH = 95: 5)로 정제하였다. 증발 및 건조 후에, 백색 고체 (±)-트레오-2-(3-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온을 얻었다(437 mg, 60 % 수득률). 생성물을 메탄올(10mL)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 교반하고, HCl (1 M, 7.7 mL) 용액을 실온에서 10분동안 가하였다. 혼합물을 농축하고 디에틸 에테르로 트리츄레이션하였다. 여과 및 건조 후에, (±)-트레오-2-(3-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 227을 백색 고체로서 얻었다(205 mg, 26 % 수득률).



<1195>

<1196>

화합물 227

<1197>

MW: 524.22; 수득률: 26 %; 백색 고체; Mp (° C): 142.8

<1198>

Rf: 0.30 (MeOH:CH₂Cl₂ = 5:95, free base).

<1199> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.25-1.80 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.03-2.12 (m, 1H, CH_2), 2.80-2.92 (m, 1H, CH_2), 3.11-3.25 (m, 2H, CH_2), 4.06-4.30 (m, 3H, CH-N & N-CH_2), 5.04 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, CH-OH), 7.23 (t, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH), 7.51 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.67 (d, 2H, $J=5.8$ Hz, ArH), 7.80 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, ArH), 7.87 (s, 1H, ArH), 8.66 (d, $J=5.2$ Hz, 2H, ArH).

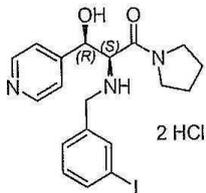
<1200> $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , δ): 24.7, 26.5, 47.3, 47.7, 50.5, 64.3, 72.8, 95.3, 124.5 ($2\times\text{C}$), 130.9, 132.0, 133.9, 140.1, 140.5, 148.3, 153.7, 164.2.

<1201> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 451.9 ($[\text{MH}]^+$, 100), 352.9 (40), 342.9 (50).

<1202> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 227 RT = 3.80 분, 피크 면적 98.7 %.

<1203> (+)-(2S,3R)-2-(3-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 228의 제조

<1204> MeOH (6 mL)중의 (+)-(2S,3R)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 204(204 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 Et_3N (202 μL , 1.46 mmol) 및, 시린지를 통해서, 메탄올(1mL) 중의 3-요오도벤즈알데하이드(169 mg, 0.73 mmol) 용액을 가하였다. 혼합물을 실온에서 질소 하에 5시간 교반하였다. CH_3COOH (190 μL , 3.30 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (146 mg, 2.32 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 증발시키고 잔류물을 CH_2Cl_2 와 1N 포타슘 카보네이트 수용액 사이에서 분별하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 95:5$)로 정제하였다. 증발 및 건조 후에, (2S, 3R)-2-(3-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 고체로서 얻었다(246 mg). 생성물을 메탄올(5mL)에 용해시키고, MeOH 중의 HCl (1 M, 2.5 mL) 용액을 시린지를 통해 가하고, 용액을 실온에서 06시간 교반하였다. 혼합물을 농축하고 얻어진 고체를 Et_2O 로 트리츄레이션하였다. 여과 및 건조 후에, (\pm)-(2S,3R)-2-(3-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 228를 백색 고체로 얻었다(280 mg, 80 %수득률)



<1205>

<1206> 화합물 228

<1207> MW: 524.22; 수득률: 80 %; 백색 고체; Mp ($^\circ\text{C}$): 107.4

<1208> $\alpha_D^{22} = +101.9$ (MeOH, $c = 1.02$).

<1209> Rf: 0.30 (MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95$, free base).

<1210> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.52-1.82 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.38-2.45 (m, 1H, CH_2), 3.01-3.09 (m, 1H, CH_2), 3.18-3.32 (m, 2H, CH_2), 4.20-4.29 (dd, 2H, $J=28.1\text{Hz}$, $J=13\text{A Hz}$, NH-CH_2), 4.40 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, N-CH), 5.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, CH-O), 7.25 (t, 1H, $J=5.4$ Hz, ArH), 7.54 (d, 1H, $J=7.1$ Hz, ArH), 7.81 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, ArH), 7.89 (d, 1H, $J=1.3$ Hz, ArH), 8.13 (d, $J=5.5$ Hz, 2H, ArH), 8.90 (d, $J=5.3$ Hz, 2H, ArH).

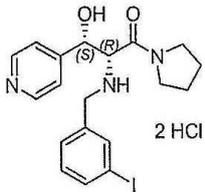
<1211> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 452.1 ($[\text{MH}]^+$, 100), 353.0 (65), 343.1 (80).

<1212> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 228 RT = 3.87 분, 피크 면적 97.0 %.

<1213> (2R,3S)-2-(3-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 229의 제조

<1214> 2.3 ml의 MeOH 중의 (-)-(2R,3S)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 203 (77 mg, 0.25 mmol), Et₃N (76 μL, 0.79 mmol), 3-요오도벤질알데하이드 (64 mg, 0.275 mmol), CH₃COOH (78.6 μL, 1.37 mmol) 및 NaBH₃CN (60.5 mg, 0.96 mmol)를 사용하여, 화합물 228에서와 유사하게 제조하였다.

<1215> (2R,3S)-2-(3-요오도벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 229를 얻은 황색 고체로 얻었다(70 mg, 53.5 % 수득물).



<1216>

<1217> 화합물 229

<1218> MW: 524.22; 수득률: 53.5 %; 얻은 황색 고체; Mp (° C): 179.7

<1219> Rf: 0.30 (MeOH:CH₂Cl₂ = 5:95, free base).

<1220> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 화합물 228과 동일.

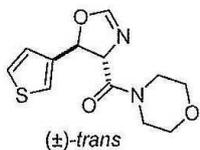
<1221> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 452.1 ([MH]⁺, 100), 353.0 (70), 343.1 (60).

<1222> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 228 RT = 3.78 분, 피크 면적 99.0 %.

<1223> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-모르폴리노-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 230의 제조

<1224> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)(모르폴리노)메탄온 SLA 09052A

<1225> 방법 D에 따라서, 티오펜-3-카르보알데하이드(0.768 mL, 5.35 mmol), 메탄올(5mL) 중의 KOH (0.273 mg, 4.86 mmol) 및 2-이소시아노-1-모르폴리노메탄온 SLA 07118 (0.75 g, 4.86 mmol)를 사용하여 SLA 09052A를 제조하였다. 용액을 0°C에서 2시간 교반하였다. 워크-업 후에, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(플로리실, EtOAc)로 정제하였다. 증발 및 건조 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)(모르폴리노)메탄온 SLA 09052A를 황색 오일로 얻었다 (0.327 g, 25 % 수득물).



<1226> SLA 09052A

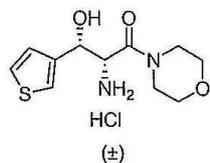
<1227> MW: 266.32; 수득률: 25 %; 황색 오일.

<1228> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.40-4.00 (m, 8H, 4xCH₂), 4.67 (dd, 1H, J= 7.3 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.29 (d, 1H, J= 13 Hz, CH-O), 6.97 (d, 1H, J= 2.2 Hz, CH=N), 7.01 (dd, 1H, J= 5.0 Hz, J= 1.3 Hz, CH=C), 7.28-7.40 (m, 2H, CH=C).

<1229> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-모르폴리노-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 230

<1230> MeOH (5 mL) 중의 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)(모르폴리노)메탄온 SLA 09052A(0.327 g, 1.12 mmol) 용액에 HCl 37 % (2 mL)를 가하였다. 혼합물을 24시간 가열한(50°C) 후에, 반응 혼합물을 농축하고

조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션 후, 여과하고 건조하여, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-모르폴리노-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 230을 얻은 황색 고체로 얻었다(276 mg, 77 % 수득률).



<1231>

<1232> 화합물 230

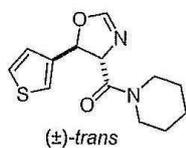
<1233> MW: 292.78; 수득률: 77 %; 얻은 황색 고체; Mp (° C): 209.1

<1234> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 2.77-2.92 (m, 2H, CH₂), 3.20-3.60 (m, 6H, 3xCH₂), 4.49 (d, 1H, J= 8.7 Hz, CH-N), 4.95 (d, 1H, J= 8.8 Hz, CHO), 7.18 (d, 1H, J= 4.5 Hz, CH=C), 7.44 (d, 1H, J= 1.7 Hz CH=C), 7.44 (dd, 1H, J= 4.5 Hz, J= 1.7 Hz CH=C).

<1235> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피페리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 231의 제조

<1236> 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)(피페리딘-1-일)메탄온 SLA 09052B

<1237> 방법 D에 따라서, 티오펜-3-카르보알데하이드(0.778 mL, 5.43 mmol), 메탄올(5mL) 중의 KOH (0.273 mg, 4.94 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피페리딘-1-일)에탄온 SLA 07116B (0.75 g, 4.94 mmol)를 사용하여 SLA 09052B를 제조하였다. 용액을 0°C에서 2시간 교반하였다. 워크-업(더 이상의 정제는 없었음) 및 건조 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)(피페리딘-1-일)메탄온 SLA 09052B를 황색 오일로 얻었다(1.29 g, 99 % 수득률).



<1238> SLA 09052B

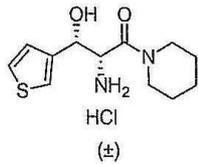
<1239> MW: 264.34; 수득률: 99 %; 황색 오일.

<1240> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.47-1.75 (m, 6H, 3xCH₂), 3.42-3.82 (m, 4H, 2xCH₂), 4.72 (dd, 1H, J= 12 Hz, J= 2.2 Hz, CH-N), 6.28 (d, 1H, J= 7.2 Hz, CH-O), 6.96 (d, 1H, J= 2.2 Hz, CH=N), 7.01 (dd, 1H, J= 5.0 Hz, J= 1.2 Hz, CH=C), 7.30-7.35 (m, 2H, CH=C).

<1241> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.5, 25.5, 26.5, 43.7, 46.8, 73.4, 78.0, 122.6, 125.1, 127.2, 140.5, 155.0, 166.3.

<1242> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피페리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 231

<1243> MeOH (5 mL) 중의 트랜스-(4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)(피페리딘-1-일)메탄온 SLA 09052B(1.29 g, 4.88 mmol) 용액에 염산 37 % (5 mL)를 가하였다. 혼합물을 24시간 가열한(50°C) 후에, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션 후, 여과하고 건조하여, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(피페리딘-1-일)-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 화합물 231을 얻은 황색 고체로 얻었다(1.07 g, 75 % 수득률).



<1244>

<1245>

화합물 231

<1246>

MW: 290.81; 수득률: 75 %; 옅은 황색 고체; Mp (° C): 210.6

<1247>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.82-0.97 (m, 1H, 0.5xCH₂), 1.30-1.70 (m, 5H, 2.5xCH₂), 2.75-2.91 (m, 1H, CH₂), 3.12-3.55 (m, 3H, 1.5xCH₂), 4.51 (d, 1H, J = 8.4 Hz, CH-N), 4.94 (d, 1H, J = 8.5 Hz, CHO), 7.16 (d, 1H, J = 4.9 Hz, CH=C), 7.44 (d, 1H, J = 2.5, Hz CH=C), 7.44 (dd, 1H, J = 4.5 Hz, J = 3.2 Hz CH=C).

<1248>

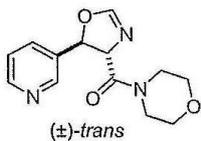
(±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-모르폴리노-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 232의 제조

<1249>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(모르폴리노)메탄온 SLA 09050A

<1250>

방법 D에 따라서, 피리딘-3-카르보알데하이드(0.65 mL, 4.86 mmol), 메탄올(10mL) 중의 KOH (0.273 mg, 4.86 mmol) 및 2-이소시아노-1-모르폴리노에탄온 SLA 07118 (0.75 g, 4.86 mmol)를 사용하여 SLA 09050A를 제조하였다. 용액을 0°C에서 20시간 교반하였다. 워크-업(더이상의 정제는 없었음), 증발 및 건조 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(모르폴리노)메탄온 SLA 09050A를 황색 고체로 얻었다(0.92 g, 72.5 % 수득률).



<1251>

SLA 09050A

<1252>

MW: 261.28; 수득률: 72.5 %; 황색 고체.

<1253>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.42-4.00 (m, 8H, 4xCH₂), 4.63 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 2.3 Hz, CH-N), 6.29 (d, 1H, J = 7.7 Hz, CH-O), 7.02 (d, 1H, J = 2.2 Hz, CH=N), 7.33 (m, 1H, ArH), 7.60-7.66 (m, 1H, ArH), 8.57-8.62 (m, 2H, ArH).

<1254>

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 43.0, 46.3, 66.7, 66.8, 74.6, 79.2, 123.5, 133.4, 135.1, 147.5, 150.0, 155.0, 166.3.

<1255>

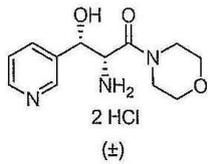
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 262.1 ([MH]⁺, 55), 108.0 (100).

<1256>

(±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-모르폴리노-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 232

<1257>

MeOH (10 mL) 중의 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(모르폴리노)메탄온 SLA 09050A(0.911 g, 3.48 mmol) 용액에 염산 37 % (5 mL)를 가하였다. 혼합물을 2.25시간 가열한(50°C) 후에, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시키고, 조 생성물을 K₂CO₃의 1N 용액에 용해하고, 혼합물 CH₂Cl₂:iPrOH = 9:1 (6 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켜서 얻은 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc:MeOH = 70:30)로 정제하였다. 증발 후에, 생성물을 MeOH 중의 HCl 용액(0.5M, 29 mL)에 용해하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션 후에, 여과하고 건조하여, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-모르폴리노-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 232를 황색 고체로 얻었다 (270 mg, 24 % 수득률)



<1258>

<1259>

화합물 232

<1260>

MW: 324.2; 수득률: 24 %; 황색 고체.

<1261>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.20-3.78 (m, 8H, 4xCH₂), 4.87 (d, 1H, J= 5.5 Hz, CH-N), 5.40 (d, 1H, J= 5.4 Hz, CHO), 8.20 (m, 1H, ArH), 8.77 (d, 1H, J= 8.3 Hz, ArH), 8.93 (d, 1H, J= 5.5 Hz, ArH), 9.03 (s, 1H, ArH).

<1262>

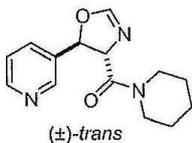
(±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-피페리딘-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 233의 제조

<1263>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피페리딘)메탄온 SLA 09050B

<1264>

방법 D에 따라서, 피리딘-3-카브알데하이드(0.512 mL, 5.42 mmol), 메탄올(10mL) 중의 KOH (0.277 mg, 4.93 mmol) 및 2-이소시아노-1-피페리딘에탄온 SLA 07116B (0.75 g, 4.93 mmol)를 사용하여 SLA 09050B를 제조하였다. 용액을 0°C에서 20시간 교반하였다. 워크-업(더이상의 정제는 없었음), 증발 및 건조 후에, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피페리딘)메탄온 SLA 09050B를 황색 고체로 얻었다(0.917 g, 72 % 수득률).



SLA 09050B

<1265>

<1266>

MW: 259.30; 수득률: 72 %; 황색 고체.

<1267>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.59-1.73 (m, 6H, 3xCH₂), 3.44-3.83 (m, 4H, 2xCH₂), 4.68 (dd, 1H, J= 7.6 Hz, J= 2.3 Hz, CH-N), 6.30 (d, 1H, J= 7.6 Hz, CH-O), 7.02 (d, 1H, J= 2.2 Hz, CH=N), 7.32 (m, 1H, ArH), 7.60-7.66 (m, 1H, ArH), 8.57-8.62 (m, 2H, ArH).

<1268>

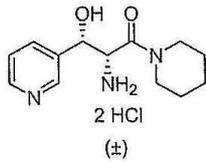
¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.4, 25.5, 26.4, 43.8, 46.9, 74.6, 79.5, 123.6, 133.5, 135.4, 147.5, 149.9, 154.8, 165.9.

<1269>

(±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-피페리딘-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 233

<1270>

MeOH (10 mL) 중의 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-3-일)옥사졸-4-일)(피페리딘)메탄온 SLA 09050B(0.917 g, 3.54 mmol) 용액에 염산 37 % (5 mL)를 가하였다. 혼합물을 2.25시간 가열한(50°C) 후에, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션하고, 여과하고 건조한 후에, 조 생성물을 K₂CO₃의 1N 용액에 용해하고, 혼합물 CH₂Cl₂:iPrOH = 9:1 (6 x 100 mL)로 추출하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc:MeOH = 7:3)로 정제하였다. (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-피페리딘-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온을 얻은 황색 고체로 얻었다(223.5 mg). 생성물을 MeOH 중의 HCl 용액(0.5M, 18 mL)에 용해하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. EtOAc로 트리츄레이션 후에, 여과하고 건조하여, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-피페리딘-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 233을 황색 고체로 얻었다(208 mg, 18 % 수득률).



<1271>

<1272>

화합물 233

<1273>

MW: 322.2; 수득률: 18 %; 황색 고체.

<1274>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.15-1.80 (m, 6H, 4xCH₂), 3.10-3.80 (m, 4H, 2xCH₂), 4.88 (d, 1H, J= 5.6 Hz, CH-N), 5.33 (d, 1H, J= 5.6 Hz, CHO), 8.19 (t, 1H, J= 7.1 Hz, ArH), 8.74 (d, 1H, J= 7.9 Hz, ArH), 8.93 (d, 1H, J= 5.6 Hz, ArH), 9.01 (s, 1H, ArH).

<1275>

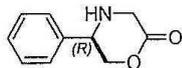
(2R,3S)-2-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 234

<1276>

(R)-5-페닐모르폴린-2-온 EBE 06134

<1277>

CH₃CN 중의 페닐브로모아세테이트 (18.58 g, 86 mmol) 용액에 질소 하에서 CH₃CN 중의 (R)-페닐글리시놀(10.17 g, 74 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (34 mL, 195 mmol) 용액을 가하였다. 조의 온도를 25°C 이하로 유지하면서 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 얻은 오일을 EtOAc (120 mL)로 처리하고 15분간 교반하였다. 얻어진 백색 침전물을 여과하여 제거하였다. 여과액을 감압 하에 농축하고, 10% 내지 50%[v/v] 시클로헥산 중의 EtOAc의 스텝 그래디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)를 사용하여 원하는 생성물을 분리하여, (R)-5-페닐모르폴린-2-온 EBE 06134를 백색 고체로 얻었다 (3.17 g, 24 % 수득률).



EBE 06134

<1278>

<1279>

MW: 177.2; 수득률: 24 %; 백색 고체; Mp (° C): 50.3

<1280>

Rf: 0.30 (EtOA:시클로헥산 = 50:50).

<1281>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.99 (s, 1H, NH), 3.89 (q, 2H, J = 17.8 Hz, N-CH₂), 4.18(dd, 1H, J= 3.7 Hz, J= 10.3 Hz, O-CH), 4.29 (t, 1H, J= 10.5 Hz, N-CH), 4.40(dd, 1H, J= 3.7 Hz, J= 10.5 Hz, O-CH), 7.30-7.45 (m, 5H, ArH).

<1282>

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 46.8, 54.8, 72.8, 125.3 (2xC), 127.0, 127.3 (2xC), 135.9, 166.0.

<1283>

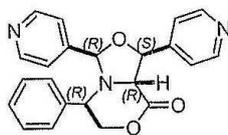
$\alpha_D^{22} = + 30.3^\circ$ (c = 1.00, MeOH).

<1284>

(1S, 3R, 5R, 8aR)-테트라히드로-5-페닐-1,3-디(피리딘-1-일)옥사졸로[4,3-c][1,4]옥사진-8(3H)-온 EBE 06136

<1285>

톨루엔 (75mL) 중의 (R)-5-페닐모르폴린-2-온 EBE 06134(3.0 g, 16.9 mmol) 및 페닐-4-카복살데하이드(5.43 g, 50.7 mmol) 용액을, 분자체 4A(25g)으로 채워진 속슬렛 추출기에서 16시간 환류하였다. 휘발성 물질을 모두 증발시키고, 원하는 생성물을 80% 내지 100%[v/v] 시클로헥산 중의 EtOAc의 그래디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 증발 후에, (1S, 3R, 5R, 8aR)-테트라히드로-5-페닐-1,3-디(피리딘-1-일)옥사졸로[4,3-c][1,4]옥사진-8(3H)-온 EBE 06136를 얻은 황색 고체로 얻었다(1.7 g, 46 % 수득률).



EBE 06136

<1286>

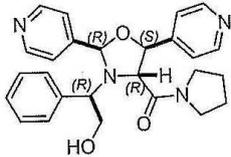
<1287> MW: 373.4; 수득률: 46 %; 옅은 황색 고체; Mp (° C): 155.6

<1288> Rf: 0.20 (EtOAc).

<1289> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.10-4.17 (m, 1H, N-CH), 4.25 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, N-CH), 4.36-4.54 (m, 2H, O-CH), 5.38 (d, 1H, O-CH, J = 8.2 Hz), 5.53 (s, 1H, N-CH), 7.20-7.35 (m, 8H, ArH), 7.40-7.50 (m, 1H, ArH), 8.51 (dd, 2H, J = 1.4 Hz, J = 4.5 Hz), 8.57 (dd, 2H, J = 1.4 Hz, J = 4.5 Hz, ArH).

<1290> ((2R,4S,5R)-3-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸)-2,5-디(피리딘-4-일)옥사졸리딘-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 EBE 06138

<1291> CH₂Cl₂ 중의 (1S, 3R, 5R, 8aR)-테트라히드로-5-페닐-1,3-디(피리딘-1-일)옥사졸로[4,3-c][1,4]옥사진-8(3H)-온 EBE 06136(1.7 g, 4.55 mmol) 용액에 피롤리딘(1.90 mL, 22.8 mmol)을 가하고, 용액을 질소 하 25°C에서 16시간 교반하였다. 휘발성 물질을 모두 증발시키고, 얻어진 생성물을 0%-20%[v/v] MeOH 중의 EtOAc의 그라디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)를 사용하여 분리하여, 증발 후에, ((2R,4S,5R)-3-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸)-2,5-디(피리딘-4-일)옥사졸리딘-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 EBE 06138을 백색 고체로 얻었다(0.665 g, 33 % 수득률).



EBE 06138

<1292>

<1293> MW: 444.5; 수득률: 33 %; 백색 고체; Mp (° C): 63.6.

<1294> Rf: 0.25 (MeOH:EtOAc = 20:80).

<1295> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.70-1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 2.25 (bs, 1H, OH), 2.75-2.85(m, 1H, CH-N), 2.95-3.05 (m, 1H, N-CH), 3.50-3.60 (m, 2H, N-CH²), 3.80-4.15(m, 4H, 2xCH +CH₂-O), 5.10 (d, 1H, J= 4.7 Hz, CH), 6.32 (s, 1H, CH), 7.18-7.32 (m, 7H, ArH), 7.45 (d, 2H, J= 5.9 Hz, ArH) 8.54 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH), 8.64 (d, 2H, J= 6.0 Hz).

<1296> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.9, 26.0, 46.3, 46.6, 60.3, 63.8, 65.2, 94.1, 121.1 (2xC), 123.0 (2xC), 128.0, 128.3 (2xC), 128.5 (2xC), 137.8, 147.8.

<1297> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 445.1 ([MH]⁺, 20).

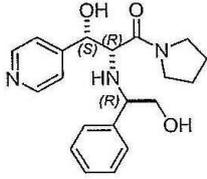
<1298> HPLC: 방법 A, 검출 254 nm, EBE 06138 RT = 3.50 분, 피크 면적 99 %.

<1299> [α]²²_D = -16.0 ° (c = 1.00, CHCl₃).

<1300> (2R,3S)-2-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 234

<1301> MeOH (6 mL) 중의 ((2R,4S,5R)-3-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸)-2,5-디(피리딘-4-일)옥사졸리딘-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 EBE 06138(600 mg, 1.34 mmol) 용액에 1 N HCl (6 mL)를 가하고 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 교반하고, 건조될 때까지 증발시켜서 백색 고체(745mg)를 얻었다. 이 조생성물을 CH₂Cl₂ (10 mL) 및 Na₂CO₃ (sat. sol.)에 용해하였다. 유기층을 분리하고 수층을 CH₂Cl₂ (5 x 2 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 실리카 겔과 혼합된 슝(600mg)으로 여과하고, 증발시키고, 25g의 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. 원하는 생성물을 EtOAc 중의 MeOH 0 % 내지 20 %의 그라디언트를 사용하여 용리시켜서, 증발 후에, (2R,3S)-2-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 고체로

얻었다(320 mg, 67 % 수득률).



<1302>

<1303>

화합물 234

<1304>

MW = 355.43; 수득률: 67 %; 백색 고체; Mp (° C) = 76.4

<1305>

Rf: 0.3 (MeOH:EtOAc = 20:80).

<1306>

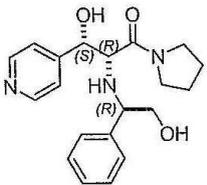
¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.18-1.30 (m, 2H, CH₂), 1.30-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.90 (m, 1H, CH₂), 2.23-2.33 (m, 1H, N-CH₂), 2.85-2.95 (m, 2H, N-CH₂), 3.00-3.12 (m, 2H, N-CH + N-CH), 3.72 -3.85 (m, 3H, O-CH₂ + NH), 4.58 (d, 1H, J=8.4 Hz, O-CH), 7.18-7.35 (m, 7H, ArH), 8.51 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH).

<1307>

[α]_D²² = - 68.8 ° (c = 1.00, CHCl₃).

<1308>

MeOH (1 mL) 중의 (2R,3S)-2-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온(100mg) 용액에 0°C에서 HCl (1 N, 1.1 mL) 용액을 가하고, 용액을 10분간 교반하여, 증발 후에, (2R,3S)-2-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 234를 백색 고체로서 얻었다 (120 mg, 99 % 수득률).



<1309>

2 HCl

<1310>

화합물 234

<1311>

MW: 430.4; 전체 수득률: 66 %; 백색 고체; Mp (° C): 38.6.

<1312>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.38-1.58 (m, 4H, CH₂), 2.12-2.22 (m, 1H, N-CH₂), 2.80-2.90 (m, 1H, N-CH₂), 3.00-3.10 (m, 2H, N-CH₂), 3.91 (dd, 1H, J= 4.3 Hz, J= 11.3 Hz, CH₂-O), 4.02-4.12 (m, 1H, CH₂-O), 4.55-4.65 (m, 2H, N-CH), 5.27 (d, 1H, J= 8.9 Hz), 7.35-7.45 (m, 3H, ArH), 7.45-7.58 (m, 2H, ArH).

<1313>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.5, 26.3, 47.2, 48.0, 63.5, 64.4, 67.3, 72.6, 126.7, 130.2, 131.5, 132.3, 143.3, 160.7, 163.8.

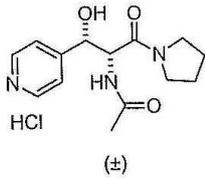
<1314>

N-((±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)아세트아미드 하이드로클로라이드 화합물 235의 제조

<1315>

CH₂Cl₂(6mL) 중의 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22(300 mg, 0.89 mmol)의 현탁액에 Et₃N(370 μl, 2.67 mmol)을 가하고, 혼합물을 10분간 교반하고, 4°C에서 냉각하고, CH₂Cl₂ 중의 아세트산 무수물(65mL, 0.89mmol) 용액을 10분간 적가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하고, 16시간 교반하고 물 (3x4 mL), NaOH (0.5 N) (3x4 mL)로 세척하고 증발시켜서 얻은 오일성 잔류물을 EtOAc 중의 MeOH 0 % 내지 20 %의 그라디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)를 사용하여 정제하였다. MeOH 중의 생성물을 4°C에서 N HCl (4 mL) 용액으로 처리하고 휘발성 물질을 모두 증발시켰다. EtOAc 중의 MeOH 혼합물을 사용하여 생성물을 침전시켜서, 증발 후에, N-((±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)아세트아미드 하이드로클로라이드 화합물 235를 얻었다(209 mg, 52 %

수득률).



<1316>

<1317>

화합물 235

<1318>

MW: 313.78; 수득률: 52 %; 백색 고체; Mp (° C): 181.3

<1319>

Rf: 0.20 (MeOH:EtOAc = 20:80, free base).

<1320>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.82-2.05 (m, 7H, 2xCH₂ & CH₃), 3.35-3.45 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.65 (m, 2H, CH₂), 5.10 (d, 1H, J= 3.8 Hz, N-CH), 5.39 (d, 1H, J=3.9 Hz, O-CH), 8.16 (d, 2H, J= 6.2 Hz, ArH), 8.81 (d, 2H, J= 6.7 Hz, ArH).

<1321>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 22.1, 25.0, 27.0, 47.5, 48.2, 57.0, 72.0, 126.6 (2xC), 142.0 (2C), 142.0 (2xC), 164.4, 169.0, 173.0.

<1322>

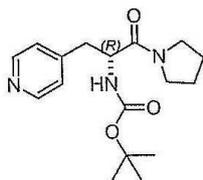
(R)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 236의 제조

<1323>

3차-부틸 (R)-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바메이트 EBE 06172

<1324>

N-북-(S)-3-(피리딘-4-일)알라닌 (0.500 g, 1.88 mmol)을 CH₂Cl₂ (15 mL)에 용해하고 DIEA (361 μL, 2.07 mmol)를 가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고 이소부틸 클로로포르메이트(270 μL, 2.07 mmol)를 가하였다. 혼합물을 10분간 교반하고 CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 피롤리딘(267 mg, 3.76 mmol)을 가하였다. 혼합물을 4°C에서 15분간, 25°C에서 12시간 교반하고, 차례로 NaH₂PO₄, 포화 탄산수소나트륨, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 건조될 때까지 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 EtOAc 중의 MeOH 0-10 %[v/v]의 그래디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiQ)로 정제하여, 3차-부틸(R)-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바메이트 EBE 06172를 백색 고체로 얻었다(146 mg, 24 % 수득률).



<1325>

EBE 06172

<1326>

MW: 319.4; 수득률: 24 %; 백색 고체; Mp (° C): 52.5.

<1327>

Rf: 0.30 (MeOH:EtOAc = 20:80).

<1328>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.65-1.90 (m, 4H, CH₂), 2.80-2.90(m, 1H, CH), 2.90-3.00 (m, 2H, CH₂), 3.28-3.38 (m, 1H, N-CH), 3.40-3.50 (m, 2H, N-CH₂), 4.60-4.70 (m, 1H, N-CH), 5.38-5.48 (m, 1H, NH), 7.16 (d, 2H, J=4.5 Hz, ArH), 8.50 (d, 2H, J= 4.5 Hz, ArH).

<1329>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 320.2 ([MH]⁺, 20).

<1330>

HPLC: 방법 A, 검출 254 nm, EBE 06172 RT = 3.82 분, 피크 면적 85 %.

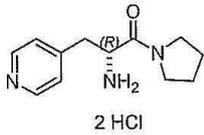
<1331>

(R)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 236

<1332>

CH₂Cl₂ (8 mL) 중의 TFA (2 mL) 용액에 3차-부틸(R)-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바

메이트 EBE 06172 (146 mg, 0.654 mmol)을 가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 생성물을 MeOH 중의 amberlite-400 (OH⁻ 형태, 2 g) 현탁액으로 처리하였다. 현탁액을 여과하고 MeOH (3 x 5 mL)로 세척하였다. 합한 메탄올 분획을 감압 하에 증발시키고, EtOAc:MeOH:NH₄OH = 70:30:4 혼합물을 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)를 사용하여 원하는 생성물을 분리하여 오일성 잔류물을 얻고, iPrOH 중의 0.1 N HCl 용액으로 10분간 처리하였다. 휘발성 물질을 증발시켜서 (R)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 236을 얻은 황색 고체로서 얻었다(78 mg, 47 % 수득률).



<1333>

<1334> 화합물 236

<1335> MW: 255.75; 수득률: 47 %; 얻은 황색 고체; Mp (° C): 127.5

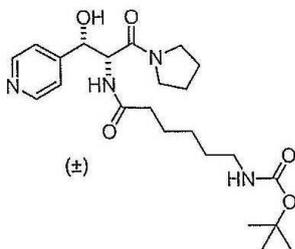
<1336> Rf: 0.30 (EtOAc:MeOH:NH₄OH = 70:30:4, free base).

<1337> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.80-2.05 (m, 4H, CH₂), 3.28-3.80 (m, 6H, CH₂, N-CH₂), 3.70 (t, 1H, J= 6.7 Hz, CH-N), 8.10 (d, 2H, J= 5.9 Hz, ArH), 8.88 (d, 2H, J=5.6 Hz, ArH).

<1338> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 23.4, 25.4, 35.6, 46.1, 46.5, 51.1, 128.5 (2xC), 146.3(2xC), 156.1, 165.0.

<1339> 5-((±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바모일)펜틸카바메이트 화합물 237의 제조

<1340> THF (10 mL) 중의 N-북-아미노헥산산(342 mg, 1.48 mmol) 용액에 N-메틸모르폴린(163 μL, 1.48 mmol)을 가하였다. 용액을 5분간 교반하고, -15°C에서 냉각하고, 이소부틸 클로로포르메이트(211 μL, 1.48 mmol)를 적가하여 처리하였다. 이 용액을, 15°C에서 스테인리스 스틸 캐놀러를 통해서, THF (10 mL) 중의 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 22(500 mg, 1.48 mmol) 및 N-메틸-모르폴린(489 mg, 1.47 mmol) 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 계속 교반하면서 -15°C에서 0.5시간, 이어서 25°C에서 2시간 두었다. 용매를 증발시킨 후에, 잔류물을 EtOAc 및 H₂O 사이에서 분별하고, NaH₂PO₄, NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, EtOAc 중의 MeOH 0% 내지 10 %[v/v]의 그라디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 5-((±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바모일)펜틸카바메이트 화합물 237를 백색 고체로 얻었다(455 mg, 69 % 수득률)



<1341>

<1342> 화합물 237

<1343> MW: 448.6; 수득률: 69 %; 백색 고체.

<1344> Rf: 0.20 (EtOAc:MeOH = 90: 10).

<1345> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.05-1.15 (m, 2H, CH₂), 1.35-1.55 (m, 13H, 2xCH₂ + C(CH₃)₃), 1.75-1.95 (m, 4H, 2xCH₂), 2.00-2.20 (m, 2H, O=CCH₂), 3.05 (q, 2H, J= 6.7 Hz, N-CH₂), 3.20-3.35 (m, 1H, N-CH), 3.38-3.50

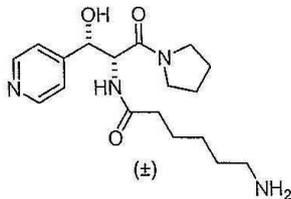
(m, 2H, N-CH₂), 3.65- 3.75 (m, 1H, N-CH), 4.72 (bs, 1H, NH), 4.98 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 3.6 Hz), 5.08 (d, 1H, J= 3.3 Hz, OCH), 5.23 (bs, 1H, OH), 6.50 (d, 1H, J= 8.7 Hz, NH), 7.35 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH), 8.58 (d, 2H, J= 4.6 Hz, J= 1.4 Hz, ArH).

<1346> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 449.2 ([MH]⁺, 30), 349.2 (100).

<1347> HPLC: 방법 A, 검출 254 nm, 화합물 237 RT = 4.03 분, 피크 면적 99.9 %.

<1348> 6-아미노-N-((±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)헥산아미드화합물 238의 제조

<1349> CH₂Cl₂ (8 mL) 중의 5-((±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바모일)펜틸카바메이트 화합물 237(81mg, 0.181 mmol) 용액에 0°C에서 TFA (2 mL)를 가하고, 0°C에서 2시간 교반하였다. 휘발성 물질을 모두 증발시켜서 얻은 잔류물을 MeOH 중의 Amberlite-400 (OH⁻) 현탁액으로 처리하였다. 여과 후, 여과액을 증발시키고, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 10:5:0.4을 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 생성물을 분리하여 6-아미노-N-((±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)헥산아미드화합물 238를 백색 고체로 얻었다(40 mg, 64 % 수득물).



<1350>

<1351> 화합물 238

<1352> MW: 448.6; 수득물: 64 %; 백색 고체; Mp (° C): 134.4

<1353> Rf 0.30 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 10:5:0.4).

<1354> ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.12-1.30 (m, 2H, CH₂), 1.30-1.50(m, 2H, CH₂), 1.50-1.65(m, 2H, CH₂), 1.65-1.95 (m, 4H, CH₂), 2.10-2.30 (m, 2H, CH₂), 2.55-2.70 (t, 2H, J = 6.9 Hz, CH₂), 3.10 -3.20 (m, 2H, CH₂), 3.28-3.50 (m, 2H, CH₂), 3.60-3.70 (m, 1H, CH), 4.95 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, J= 8.4Hz, O-CH), 5.02 (d, 1H, J =5.0 Hz, OH), 7.11 Hz (d, J= 8.48 Hz, 1H, ArH), 7.35 (dd, 2H, J= 4.4 Hz, J =1.5 Hz, ArH), 8.55 (dd, J= 1.5 Hz, J= 4.6 Hz, 2H, ArH).

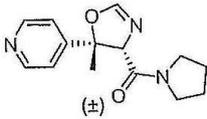
<1355> ¹³C NMR (CDCl₃, δ): 24.0, 25.1, 25.8, 25.9, 32.5, 35.8, 41.7, 46.0, 46.9, 55.6, 72.6, 121.3 (2xC), 149.2, 149.5 (2xC), 168.9, 173.7.

<1356> (±)-에리스로-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)부탄-1-온디하이드로클로라이드 화합물 239의 제조

<1357> (±)-시스-(5-메틸-5-피리딘-4-일-4,5-디히드로-옥사졸-4-일)-피롤리딘-1-일-메탄온 EBE 06180

<1358> MeOH 중의 KOH(223 mg, 39.7 mmol)의 교반된 용액에 4-아세틸피리딘(478 mg, 39.7 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098(500 mg, 3.2 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 및 H₂O 사이에서 분별하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켜서 얻은 황색 오일을 EtOAc 중의 MeOH 20 %[v/v]를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 시스- 및 트랜스-(±)-(5-메틸-5-피리딘-4-일-4,5-디히드로-옥사졸-4-일)-피롤리딘-1-일-메탄온을 얻었다. 혼합물을 CH₂Cl₂중의 MeOH 2% 내지 5 %[v/v]의 그래디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 더욱 정제하여 순수한 시스-(±)-(5-메틸-5-피리딘-4-일-4,5-디히드로-옥사졸-4-일)-피롤리딘-1-일-메탄온 EBE 06180을 백색

고체로 얻었다(122 mg, 51 % 수득률)



EBE 06180

<1359>

<1360>

MW: 259.3; 수득률: 51 %; 백색 고체; Mp (° C): 140.9

<1361>

Rf: 0.30 (EtOAc:MeOH = 80:20).

<1362>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.45-1.75 (m, 4H, 2xCH₂), 1.81 (s, 3H, CH₃), 2.75-2.90(m, 1H, N-CH₂), 3.10-3.22 (m, 1H, N-CH₂), 3.30-3.40 (t, 2H, J= 6.7 Hz, N-CH₂), 4.83 (d, 1H, J= 1.7 Hz, NCH), 7.22 (d, 1H, J= 1.4 Hz, N=CH), 7.27 (d, 2H, J= 6.0 Hz, Ar), 8.57 (d, 2H, J= 6.1 Hz, ArH).

<1363>

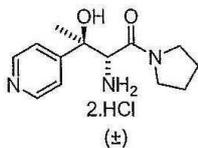
¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 23.6, 26.0, 27.9, 46.0, 46.5, 77.8, 87.2, 120.2, 148.9, 149.6 (2xC), 155.6 (2xC), 165.4.

<1364>

(±)-에리스로-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)부탄-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 239

<1365>

MeOH (1 mL) 중의 시스-(±)-(5-메틸-5-피리딘-4-일-4,5-디히드로-옥사졸-4-일)-피롤리딘-1-일-메탄온 EBE 06180 (50 mg, 0.19 mmol) 용액에 1 N HCl (1 mL) 용액을 가하고 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 가열하였다. 휘발성 물질을 모두 증발시켜서 (±)-에리스로-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)부탄-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 239를 백색 고체로 얻었다(54 mg, 87 % 수득률).



<1366>

<1367>

화합물 239

<1368>

MW: 322.23; 수득률: 87 %; 백색 고체; Mp (° C): 140.9

<1369>

Rf: 0.1 (EtOAc:MeOH = 80:20, free base).

<1370>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.85-2.05 (m, 7H, CH₃ + 2xCH₂), 3.35-3.65 (m, 4H, 2xN-CH₂), 4.61 (s, 1H, O-CH), 8.23 (d, 2H, J= 4.5 Hz, ArH), 8.89 (d, 2H, J= 4.3Hz, ArH).

<1371>

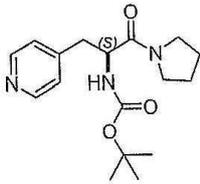
(S)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 240의 제조

<1372>

3차-부틸-(S)-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바메이트 EBE 06190

<1373>

THF (12 mL) 중의 N-복-(2S)-3-(피리딘-4-일)알라닌(500 mg, 1.9 mmol) 용액에 N-메틸모르폴린(200 μL, 1.9 mmol)을 가하고, 용액을 5분간 교반하고, -15°C에서 냉각하고, 이소부틸 클로로포름레이트(249 μL, 1.9 mmol)를 적가하여 처리하였다. 혼합물을 10분간 교반하고, 피롤리딘(1.08 g, 15.2 mmol)을 가하고 3시간 교반하면서 25°C로 가온되게 하였다. 감압 하에 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 NaH₂PO₄ pH=7.2 사이에서 분별하였다. 수층을 버리고, 유기층을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척하고, Na₂SO₄으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 얻어진 고체를 EtOAc 중의 MeOH 0% 내지 10 %[v/v]의 그래디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 3차-부틸-(S)-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바메이트 EBE 06190를 백색 고체로 얻었다(167 mg, 28 % 수득률).



EBE 06190

<1374>

<1375>

MW: 319.4; 수득률: 28 %; 백색 고체; Mp (° C): 130.0

<1376>

Rf: 0.30 (EtOAc: MeOH = 90: 10).

<1377>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.65-1.90 (m, 4H, CH₂), 2.80-2.95 (m, 1H, CH), 2.95-3.05 (m, 2H, CH₂), 3.30-3.45 (m, 1H, NCH), 3.45-3.55 (m, 2H, N-CH₂), 4.60-4.75 (m, 1H, N-CH), 5.42 (d, 1H, J= 8.8 Hz, NH), 7.16 (dd, 2H, J= 4.5 Hz, J= 1.5 Hz, ArH), 8.51 (dd, 2H, J= 1.5 Hz, J= 4.5 Hz, ArH).

<1378>

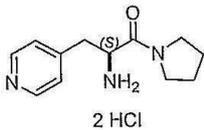
¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.1, 25.8, 28.3 (3xC), 39.1, 45.8, 46.5, 52.6, 79.9, 124.8 (2xC), 145.7, 149.8 (2xC), 155.0, 169.2.

<1379>

(S)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 240

<1380>

CH₂Cl₂ (3 mL) 중의 3차-부틸 (S)-1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일카바메이트 EBE 06190(100 mg, 0.313 mmol) 용액에 4°C에서 TFA (479 μL, 6.26 mmol) 및 MeOH (0.3 mL)을 가하고, 반응물을 3 시간 교반하였다. 휘발성 물질을 모두 증발시켜서 얻은 생성물을 MeOH 중의 amberlite-400 (OH⁻ 형태, 5 g) 현탁액으로 처리하였다. 현탁액을 여과하고 MeOH (5 x 5 mL)로 세척하였다. 합한 메탄올 분획을 감압 하에 증발시키고, EtOAc 중의 MeOH 0% 내지 30 % [v/v]의 그라디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)를 사용하여 원하는 생성물을 분리하여 (S)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온을 얻었다. 생성물을 MeOH에 용해하고, 5°C로 생각하고, HCl 용액(0.1 N) (9 mL)을 적가하였다. 휘발성 물질을 모두 증발시켜서, (S)-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 240을 백색 고체로 얻었다(91 mg, 99 % 수득률).



<1381>

2 HCl

<1382>

화합물 240

<1383>

MW: 292.21; 수득률: 99 %; 백색 고체; Mp (° C): 195.9

<1384>

Rf: 0.10 (EtOAc:MeOH = 90: 10, free base).

<1385>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.80-2.05 (m, 4H, CH₂), 3.30-3.40 (m, 5H, N-CH₂ + N-CH), 3.60-3.75 (m, 1H, CH), 4.72 (t, 1H, J= 7.3 Hz, CH), 8.08 (d, 2H, J = 5.4Hz, ArH), 8.87 (d, 2H, J= 5.3 Hz, ArH).

<1386>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 25.0, 26.9, 37.2, 47.6, 48.0, 57.2, 130.0 (2xC), 143.1(2xC), 157.3, 166.6.

<1387>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 220.1 ([MH]⁺, 10), 203.1 (50).

<1388>

(±)-트레오-2-아미노-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 241의 제조

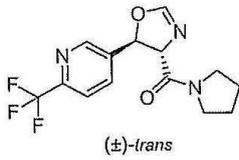
<1389>

(±)-트랜스-(5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄은 EBE 06190

<1390>

MeOH (10 mL) 중의 KOH (184 mg, 3.28 mmol) 용액에 4°C에서 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보알데하이드 (575 mg, 3.28 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄올 BLE 04098(500 mg, 3.28 mmol)를 가하였다.

혼합물을 4℃에서 2시간교반하고, 25℃까지 가온되게 두었다. 휘발성 물질을 모두 증발시키고, 얻어진 생성물을 염수와 EtOAc 사이에서 분별하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄으로 건조하고, 여과하여, 용매를 증발시킨 후에, (±)-트랜스-(5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 EBE 06196를 얻은 갈색 고체로 얻었다(801 mg, 78 % 수득률).



EBE 06196

<1391>

<1392>

MW: 310.13; 수득률: 78 %; 얻은 갈색 고체.

<1393>

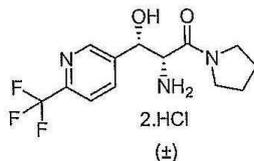
¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.75-2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 3.40-3.60 (m, 3H, 2xN-CH₂), 3.90-4.00 (m, 1H, N-CH), 4.57 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 2.2 Hz, N-CH), 6.31 (d, 1H, J = 8.0 Hz, O-CH), 7.06 (d, 1H, J = 2.2 Hz, N=CH), 7.71 (d, 1H, J = 8.1Hz, ArH), 7.84 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, J = 8.1 Hz, ArH), 8.70 (d, 1H, J = 1.5 Hz, ArH).

<1394>

(±)-트레오-2-아미노-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 241

<1395>

MeOH (2 mL) 중의 (±)-트랜스-(5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 EBE 06196(400 mg, 1.28 mmol) 용액에 HCl (37 %) (10 mL)를 가하고, 혼합물을 계속 교반하면서 60℃에서 2시간 가열하였다. 증발 후에, 얻어진 백색 고체를 MeOH 중의 amberlite-400 (OH⁻ 형태, 5 g) 현탁액으로 처리하였다. 현탁액을 여과하고 MeOH (5 x 5 mL)로 세척하였다. 합한 메탄올 분획을 감압 하에 증발시키고, EtOAc 중의 MeOH 0% 내지 8 %[v/v]의 그라디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiQ)를 사용하여 원하는 생성물을 분리하여 (±)-트레오-2-아미노-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온을 얻었다(287 mg). MeOH (2 mL) 중의 (±)-트레오-2-아미노-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온(209mg, 0.69 mmol) 용액을 4℃에서 HCl 37 % (10 mL)로 처리하였다. 모든 휘발성 물질을 증발시켜서 (±)-트레오-2-아미노-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 241를 백색 고체로 얻었다(269 mg, 74 % 수득률).



<1396>

<1397>

화합물 241

<1398>

MW: 376.2; 수득률: 74 %; 백색 고체; Mp (° C): 190.0.

<1399>

Rf: 0.3 (EtOAc:MeOH = 92:8, free base).

<1400>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.40-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.90 (m, 2H, CH₂), 2.35- 2.50 (m, 1H, N-CH), 3.15-3.35 (m, 1H, N-CH₂), 3.35-3.45 (m, 2H, N-CH₂), 4.32 (d, 1H, J = 8.3 Hz, N-CH), 5.11 (d, 1H, J = 8.2 Hz, O-CH), 7.88 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 8.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 8.73 (s, 1H, ArH).

<1401>

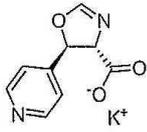
¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.8, 26.6, 47.4, 47.9, 58.7, 71.3, 121.7, 122.9 (d, 1C, J = 273.2 Hz, CF₃), 137.9, 140.3, 149.0, 149.7, 165.8.

<1402>

(±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(티아졸리딘-3-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 242의 제조

<1403> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판산 디하이드로클로라이드 EBE 10038B

<1404> MeOH (35 mL) 중의 KOH (2.57 g, 35.4 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 4-피리딘카복스알데하이드(3.80 g, 35.4 mmol)을 가하였다. 용액을 0℃에서 3시간 교반하고 농축하여 중간물질 트랜스-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카복실레이트를 얻은 황색 고체 10038A로 얻었다.



<1405> EBE 10038A

<1406> ¹H NMR (CD₃OD, δ): 4.29 (dd, 1H, J= 1.7 Hz, J= 7.6 Hz, N-CH), 5.67 (d, 1H, J= 7.6 Hz, O-CH), 7.29 (d, 1H, J= 1.9 Hz, N=CH), 7.46 (d, 2H, J= A.I Hz, ArH), 8.55 (dd, 2H, J= 1.7 Hz, J= 4.4 Hz, ArH).

<1407> 고체 10038A를 MeOH (100 mL)에 용해하고 0℃에서 5분간 교반하고 HCl (12 N) (10.5 mL)로 처리하였다. 반응물을 60℃로 2시간 가열하고, 4℃로 냉각하여 형성된 침전물을 여과하였다. 침전물을 증발시키고 건조하여 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판산디하이드로클로라이드 EBE 10038B를, 20%의 (±)-에리스로 이성질체와 함께, 얻은 베이지색 고체로서 얻었다(9 g, 99 % 조 수득률).



<1408> EBE 10038B

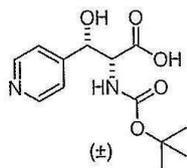
<1409> MW: 255.10; 수득률: 99 %; 얻은 베이지색 고체.

<1410> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.94 (d, 1H, J= 3.9 Hz, N-CH), 4.61 (t, 1H, J= 3.0 Hz, O-CH), 8.31 (d, 2H, ArH), 8.95 (m, 2H, ArH). 주된 트레오 이성질체에 대한 화학식과 ¹H- NMR 결과만을 표시함.

<1411> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 183.1 ([MH]⁺, 5).

<1412> (±)-트레오-N-부-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-3-히드록시-프로피온산 EBE10040

<1413> 디옥산(40mL) 중의 디-3차-부틸디카보네이트(9.28 g, 42.5 mmol) 용액을, 1 N NaOH (145 mL) 용액 중의 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판산디하이드로클로라이드 EBE 10038B(9.01 g, 35.4 mmol)의 미리 혼합된 얼음 냉각 용액에 가하였다. 2상 혼합물을 5℃에서 30분간 교반하고, 3.5시간 동안 실온으로 가온 되게 두고, 농축하고, 얼음조에서 냉각하고, pH 4-5로 산성화하고, n-부탄올로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄으로 건조하고, 여과하여, (±)-트레오-N-부-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-3-히드록시-프로피온산 EBE10040 를 얻은 황색 고체로 얻었다(3.34g, 33 % 수득률).



<1414> EBE 10040

<1415> MW: 282.2; 수득률: 33 %; 얻은 황색 고체.

<1416> ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.32 (d, 1H, J= 9.4 Hz, N-CH), 5.13 (s, 1H, O-CH), 6.35 (d, 1H, J= 9.4 Hz, NH), 7.37 (d, 2H, J= 3.8 Hz, ArH), 8.48 (d, 2H, J= 3.6 Hz), 2 OH not seen.

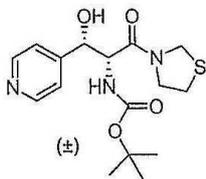
<1417> ^{13}C -NMR (DMSO-d₆, δ): 27.9 (3xC), 59.0, 71.3, 78.2, 121.4, 122.8, 148.9, 150.3, 151.0, 155.2, 171.6.

<1418> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 283.2 ([MH]⁺, 10).

<1419> HPLC: 방법 A, 검출 254 nm, EBE 10040 RT = 3.17분, 피크 면적 95.9 %.

<1420> 3차-부틸 (±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(티아졸리딘-3-일)프로판-2-일카바메이트 EBE 10042

<1421> CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 (±)-트레오-N-북-2-아미노-3-(피리딘-4-일)-3-히드록시-프로피온산 EBE10040(500 mg, 1.77 mmol) 용액에 0°C에서 트리에틸아민(253 μ L, 3.54 mmol), 히드록시벤조트리아졸 (239 mg, 1.77 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보-다이미드하이드로클로라이드 (EDCI) (340 mg, 1.77 mmol) 및 트리아졸리딘(140 μ L, 1.77 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 교반하고 실온으로 가온되게 두고, 16시간 동안 교반하고, CH₂Cl₂ (90 mL)에 희석하였다. 혼합물을 염수(3x10 mL), 1 N NaOH (3x 10 mL)로 세척하고 Na₂SO₄으로 건조하고, 여과하여, 얻은 조 오일을 CH₂Cl₂중의 MeOH 3% 내지 4 %[v/v]의 그라디언트를 사용한 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)를 사용하여 정제하였다. 증발 후에, 3차-부틸 (±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(티아졸리딘-3-일)프로판-2-일카바메이트 EBE 10042를 황색 오일로 얻었다(200 mg, 32 % 수득물).



EBE 10042

<1422>

<1423> MW: 353.4; 수득률: 32 %; 황색 오일.

<1424> Rf: 0.2 (CH₂Cl₂:MeOH = 97:3).

<1425> ^1H -NMR (CDCl₃, δ): 1.29 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.90-3.05 (m, 2H, S-CH₂), 3.60-3.95 (m, 2H, N-CH₂), 4.40-4.72 (m, 3H, N-CH + S-CH₂-N), 5.10-5.15 (m, 1H, OCH), 5.68 (m, 1H, NH), 7.34 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH), 8.53 (d, 2H, J= 6.0 Hz, ArH), OH not seen.

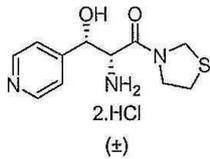
<1426> ^{13}C -NMR (CDCl₃, δ), 괄호 안은 소량의 회전 이성질체: 28.1 (29.2) [3xC], 31.1, (48.5) 48.7, 49.0 (49.1), (56.4) 56.7, 72.3, 80.5, 121.4 [2xC], 148.7, 149.4 [2xC], 155.5, (169.0) 169.2.

<1427> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 354.2 ([MH]⁺, 20).

<1428> HPLC: 방법 A, 검출 254 nm, EBE 10042 RT = 3.87 분, 피크 면적 98.1 %.

<1429> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(티아졸리딘-3-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온다하이드로클로라이드 화합물 242의 제조

<1430> MeOH (10 mL) 중의 3차-부틸 (±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(티아졸리딘-3-일)프로판-2-일 카바메이트 EBE 10042(150 mg, 424 μ mol) 용액에 4°C에서 MeOH (12 mL) 중의 1 N HCl 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 교반하였다. 휘발성 물질을 모두 증발시켜서 얻은 오일 잔류물을 MeOH에 용해하고, EtOAc로 처리하여 침전물을 형성시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜서 (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(티아졸리딘-3-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 다하이드로클로라이드 화합물 242를 얻은 황색 고체로 얻었다(135 mg, 98 % 수득물).



<1431>

<1432> 화합물 242

<1433> MW: 326.24; 수득률: 98 %; 옅은 황색 고체; Mp (° C): 210.6

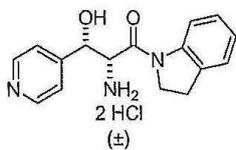
<1434> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.90-3.15 (m, 2H, S-CH₂), 3.55-3.90 (m, 1H, N-CH), 4.00-4.15 (m, 1H, N-CH), 4.18-4.53 (m, 1H, N-CH), 4.62-4.78 (m, 2H, N-CH₂-S), 5.38-5.49 (m, 1H, O-CH), 8.25 (d, 2H, J= 5.7 Hz, 2H, ArH), 8.94 (d, 2H, J = 5.7 Hz, ArH).

<1435> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ), 괄호 안은 소량의 회전 이성질체: (29.9) 31.8, 34.8, (51.1) 52.1, (57.8) 58.2, 71.0 (71.3), 126.8 [2xC], 143.2 [2xC], 161.4, (164.8) 165.2.

<1436> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 254.2 ([MH]⁺, 15).

<1437> (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(인돌린-3-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 243의 제조

<1438> CH₂Cl₂ (13 mL) 중의 포타슘 트랜스-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카복실레이트 EBE 10038A(500 mg, 2.60 mmol) 용액에 HOBT (352 mg, 2.60 mmol), EDCI (499 mg, 2.60 mmol) 및 인돌린 (292 mL, 2.60 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 교반하고, 실온으로 가온되게 두고, 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (100 mL)에 용해하고, 염수(3x25 mL), NaOH 1N (3x25 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 여과하여, 증발 후, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(1H-인돌-1-일)메탄온 SLA 09182 (533 mg, 70 % 수득률)을 옅은 갈색 오일로 얻었다. MeOH (12 mL) 중의 SLA 09182 (533 mg, 2.6 mmol) 용액에 HCl 37 % (880 μL) 용액을 가하였다. 반응물을 50°C에서 3시간 교반하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 생성물을 MeOH에 용해하고 amberlite (OH⁻ 형태)로 처리하고, 여과하고, 증발 후에, 옅은 잔류물을 CH₂Cl₂ 중의 MeOH 0%-10% 그래디언트를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(인돌린-3-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온을 얻었다. MeOH (3.2 mL) 중의 1M HCl 용액으로 처리하여 하이드로클로라이드 염을 형성시키고, 증발 후, (±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-1-(인돌린-3-일)-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 243를 백색 고체로 얻었다(149 mg, 16 % 수득률).



<1439>

<1440> 화합물 243

<1441> MW: 356.25; 수득률: 16 %; 백색 고체; Mp (° C): 202.5

<1442> Rf: 0.30 (CH₂Cl₂: MeOH = 90:10, free base)

<1443> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.65-3.80 (m, 1H, N-CH₂), 4.15-4.28 (m, 1H, CH₂), 3.65-3.80 (m, 1H, CH₂), 4.15-4.30 (m, 1H, N-CH₂), 4.64 (d, 1H, J= 5.4 Hz, N-CH), 5.45 (d, 1H, J= 5.3 Hz, O-CH), 6.70 (t, 1H, J= 7.4 Hz, ArH), 7.12 (dd, 2H, J= 7.7 Hz, ArH), 8.07 (d, 1H, J= 7.9 Hz, ArH), 8.15 (d, 2H, J= 6.2 Hz, ArH), 8.79 (d, 2H, J= 6.2 Hz, ArH).

<1444> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 28.9, 30.8, 58.4, 71.1, 118.5, 126.1, 126.4, 126.5 (2xC), 128.4, 133.6, 142.9,

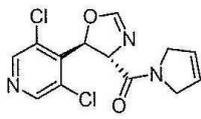
143.6 (2xC), 161.0, 164.7.

<1445> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 284.2 ([MH]⁺, 10).

<1446> (±)-트레오-2-아미노-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(2H-피롤-1(5H)-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 245의 제조

<1447> 트랜스-(5-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(2H-피롤-1(5H)-일)메탄온 SLA 09022

<1448> 메탄올 (70mL) 중의 KOH (0.315 g, 5.62 mmol)의 교반 및 냉각(0°C)된 용액에 3,5-디클로로피리딘-4-카브알데하이드(0.989 mg, 5.62 mmol) 및 2-이소시아노-1-(2H-피롤-1(5H)-일)에탄온 SLA 07178 (0.696 g, 5.11 mmol)를 가하였다. 용액을 계속 냉각하면서 2시간 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL) 사이에서 분별하였다. 유기층을 추가적인 EtOAc 추출물(3x50 mL)과 합하고, 염수(70mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켜서 얻은 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(플로리실, EtOAc:시클로헥산=80:20)로 정제하여, 증발 후, 트랜스-(5-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(2H-피롤-1(5H)-일)메탄온 SLA 09022를 얻은 황색 고체로 얻었다(1.267 g, 80 % 수득물).



(±)-trans

SLA 09022

<1449>

<1450> MW: 312.15; 수득률: 80 %; 얻은 황색 고체.

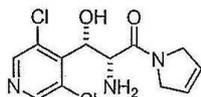
<1451> Rf: 0.15 (EtOAc: 시클로헥산 = 80:20).

<1452> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.30-4.32 (m, 3H, 1.5xCH₂), 4.77-4.83 (m, 1H, 0.5xCH₂), 4.86 (dd, 1H, J= 2.2 Hz, J= 8.8 Hz, CH-N), 5.84-5.88 (m, 2H, CH=CH), 6.86 (d, 1H, J= 8.7 Hz, CH-O), 6.96 (d, 1H, J= 2.2 Hz, O-CH=N), 8.52 (s, 2H, ArH).

<1453> ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 52.1, 52.6, 59.2, 75.1, 123.9, 124.4, 131.5, 139.5, 147.6, 148.3, 151.0, 153.9, 164.3.

<1454> (±)-트레오-2-아미노-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(2H-피롤-1(5H)-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 245

<1455> 메탄올(20mL) 중의 트랜스-(5-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-4,5-디히드로옥사졸-4-일)(2H-피롤-1(5H)-일)메탄온 SLA 09022(1.26 g, 4.04 mmol) 용액에 HCl 37 % (1.5 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하고, 농축하고 얻어진 황색 오일을 EtOAc로 2회 공증발시키고 EtOAc로 트리츄레이션하여, 진공 하에 여과 및 건조 후에, (±)-트레오-2-아미노-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-3-히드록시-1-(2H-피롤-1(5H)-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드를 얻은 황색 고체로 얻었다(1.13 g, 75 % 수득물).



2HCl
(±)

<1456>

<1457> 화합물 245

<1458> MW: 375.16; 수득률: 75 %; 얻은 황색 고체; Mp (° C): 176.5

<1459> Rf: 0.15 (CH₂Cl₂: MeOH = 90:10, free base).

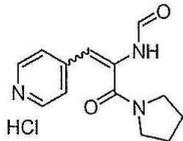
<1460> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.30-3.32 (m, 1H, 0.5xCH₂), 3.90-3.97 (m, 1H, 0.5xCH₂), 4.25-4.37 (m, 2H, CH₂), 4.76

(d, 1H, J= 10.3 Hz, N-CH), 5.60-5.65 (m, 1H, =CH), 5.70 (d, 1H, J= 10.3 Hz, O-CH) 5.78-5.82 (m, 1H, =CH), 8.57 (s, 2H, ArH).

<1461> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 56.6, 56.7, 57.3, 72.4, 128.0, 128.9, 136.3(2C), 145.8, 152.5(2C), 168.1.

<1462> N-(1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-2-일)포름아미드 하이드로클로라이드 (시스:트랜스 이성질체 혼합물) 화합물 246의 제조

<1463> 5 mL의 CH₃CN 중의 트리페닐포스핀(200 mg, 0.76 mmol)의 교반된 용액에 20℃에서 디에틸아조디카보네이트(120 μl, 0.76 mmol), Et₃N (55 μl, 0.38 mmol) 및 N-((±)-트레오-1-히드록시-3-옥소-1-(피리딘-4-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)포름아미드 하이드로클로라이드 화합물 216(115 mg, 0.38 mmol)을 가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc:MeOH = 9:1)로 정제하여 N-(1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-2-일)포름아미드 TTA 08074A (80 mg, 43 % 수득률)를 얻었다. 디에틸에테르 중의 HCl 0.4 N(1 mL, 0.4 mmol)을 사용하여 EtOAc에서 HCl 처리하여 증발 및 건조 후, N-(1-옥소-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-2-일)포름아미드 하이드로클로라이드 (시스:트랜스 이성질체 혼합물) 화합물 246을 얻은 황색의 풀같은 생성물을 얻었다 (60 mg, 28 % 수득률).



cis:trans mixture

<1464> 화합물 246
 <1465> MW: 281.74; 수득률: 28 %; 얻은 황색의 풀같은 생성물.
 <1466> R_f : 0.24 (EtOAc:MeOH = 9:1).

<1468> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.80-2.05 (bs, 4H, 2xCH₂), 3.25-3.45 (bs, 2H, CH₂-N), 3.55-3.70 (bs, 2H, CH₂-N), 6.87 (s, 1H, CH), 7.82 (d, 2H, J= 5.0 Hz, ArH), 8.31 (s, 1H, HC=O), 8.65 (d, 2H, J= 5.0 Hz, ArH).

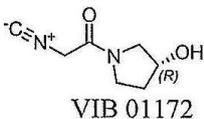
<1469> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 25.1, 26.5, 47.1, 48.9, 109.0, 125.6 (2xC), 127.7, 142.2 (2xC), 142.6, 154.9, 161.6.

<1470> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 246.1 ([MH]⁺, 5), 175.1 (100).
 <1471> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 246 RT = 1.90 분, 피크 면적 95.0 %.

<1472> (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 247의 제조

<1473> 1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄온 VIB 01172

<1474> 교반 및 냉각(0℃)한 메틸 이소시아노아세테이트(96% 테크니컬 그레이드, 1.7 g, 17.21 mmol)에 (R)-(+)-3-피롤리디놀(1.5 g, 17.21 mmol) 및 MeOH (5 mL)을 천천히 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 농축하였다. 염수(30 mL)을 가하고, 혼합물을 EtOAc (3x50 mL)로 추출하고, MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켜서 1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄온 VIB 01172을 황색 고체로서 얻었다(1.3 g, 49 % 수득률).



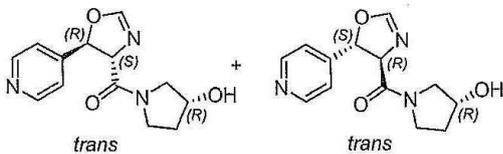
<1475> MW: 154.17; 수득률: 49 %; 황색 고체; M_p (° C) = 55.9

<1477> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.95-2.20 (m, 2H, CH_2), 2.60-2.82 (m, 1H, OH), 3.30- 3.68 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.20-4.36 (m, 2H, CH_2), 4.49-4.65 (m, 1H, CH-O).

<1478> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 155.1 ($[\text{MH}]^+$, 90).

<1479> 트랜스-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄올 VIB 01174.

<1480> MeOH (8mL) 중의 KOH(0.40 g, 7.13 mmol)의 교반 및 냉각(0°C)된 용액에 피리딘-4-카브알데하이드 (0.84 mg, 7.84 mmol) 및 1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄올 VIB 01172(1.10 g, 7.13 mmol)을 차례로 가하였다. 혼합물을 0°C 에서 실온까지 24시간 교반하였다. MeOH를 증발시킨 후, 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H_2O (10 mL) 사이에서 분별하였다. 수층을 EtOAc (2×50 mL)로 더욱 추출하였다. EtOAc 분획을 합하고, 염수로 2회 세척하고(2×10 mL), MgSO_4 로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 증발 및 건조 후에, 트랜스-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄올 VIB 01174을 조 생성물 얻은 황색 고체로 얻었다(490 mg, 부분입체이성질체 혼합물 1 : 1 비율, 26 % 수득률)



VIB 01174

<1481>

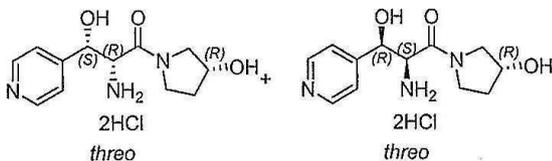
<1482> MW: 261.28; 수득률: 26 %; 얻은 황색 고체.

<1483> $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.88-2.22 (m, 2H, CH_2), 3.50-3.80 (m, 3H, $1.5\times\text{CH}_2$), 3.95-4.20 (m, 1H, $0.5\times\text{CH}_2$), 4.40-4.65 (m, 2H, CH-N & CH-O), 4.74 (s, 1H, OH), 6.18-6.22 (m, 1H, CH-O), 7.00-7.12 (m, 1H, HC=N), 7.20-7.30 (m, 2H, ArH), 8.52-8.68 (m, 2H, ArH).

<1484> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 262.2 ($[\text{MH}]^+$, 45), 235.2 (75), 148 (100).

<1485> (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 247

<1486> 메탄올(6.5mL) 중의 트랜스-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄올 VIB 01174(0.49 g, 1.87 mmol) 용액에 염산 37 % ($575 \mu\text{L}$)을 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열(50°C)한 후, 반응 혼합물을 농축하고 조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션 후, 여과하고 건조하여, (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드를 얻은 분홍색 고체로서 얻었다(420 mg, 부분입체이성질체 혼합물 1 : 1 비율, 69 % 수득률).



<1487>

<1488> 화합물 247

<1489> MW: 324.2; 수득률: 69 %; 얻은 분홍색 고체; Mp ($^\circ\text{C}$): 177.0

<1490> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.88-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.70-3.80 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.20-4.65 (m, 2H, CH-O & CH-N), 5.20-5.45 (m, 1H, CH-O), 8.10-8.25 (m, 2H, ArH), 8.80-9.00 (m, 2H, ArH), $2\times\text{OH}$ & NH_2 not seen.

<1491> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 252.2 ($[\text{MH}]^+$, 37), 235.1 (63), 148.0 (100).

<1492> (-)-트레오-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 248 및 (+)-트레오-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 249의 제조

<1493> 유리 염기의 추출:

<1494> (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 214 (300 mg, 0.92 mmol)를 10 mL의 a Na₂CO₃ (10 %) 용액에 용해한 다음, 수성 혼합물을 NaCl로 포화시켰다. 수층을 5 x 15 mL의 혼합물 CH₂Cl₂:2-PrOH (9:1)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 증발시켜서 163 mg (70 %)의 화합물 214의 상응하는 유리 염기를 얻었다.

<1495> 분석 키랄 분리:

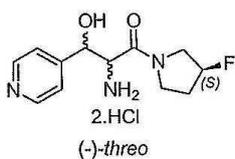
<1496> 화합물 214의 1 mg/mL 용액 20 µL를 Chiralpak AD에 주사하였다: 유속 = 1 mL/min, 온도 = 25 ° C, 이동상:헥산:에탄올=7:3, UV 220 nm에서 검출 및 폴라리미터로 검출, 처음으로 용리된 부분입체이성질체 화합물 248 Rt1(-) =20.94 분, 두번째 용리된 부분입체이성질체 Rt2(+) = 24.77 분, k1(-) = 5.93, k2(+) = 7.20, α = 1.21이고 레졸루션 Rs = 1.21. UV 신호의 인터그레이션은 첫번째 부분입체이성질체 화합물 248에서 42%, 두번째 화합물 249에서 58%였다(UV 반응은 두 부분입체이성질체에 대하여 상이하다).

<1497> 세미-프레퍼티브 키랄 분리:

<1498> 화합물 214의 유리염기 170mg을 6mL의 에탄올에 용해하고, 이 용액 30 µL를 매 9분마다 Chiralpak AD-H에 주사하였다, 유속 = 2 mL/min, 이동상: 헥산:에탄올=7:3, UV 220 nm에서 검출. 195번 연속해서 주사하였다. 2개의 주된 분획을 UV로 확인하고, 2개의 상이한 플라스크에 수집하였다. 용매를 진공 하에 30°C에서 제거하였다. 얻어진 고체를 50mL의 CH₂Cl₂에 용해한 다음, 0.45 µm 밀리포어 막으로 여과하였다. CH₂Cl₂를 증발시킨 후에, 고체를 50mL의 메탄올에 용해한 다음 여과하였다. 첫번째 부분입체 이성질체의 유리 염기에 대해서는, 동일한 플라스크에 수집된 두가지 UV-가시성 불순물을 제거하기 위하여 새로운 일련의 주사가 필요하였다: 동일한 크로마토그래피 조건, 100 µL의 a 25 mg/mL 용액을 20분마다 30번 주사하였다. 화합물 203 및 화합물 204에서와 동일한 방법에 따라서 염 화합물 248 및 화합물 249를 재생성시켰다.

<1499> 재생성된 염 화합물 248 및 화합물 249를 분석 조건에서 주사하고, 화합물 248 및 화합물 249의 부분입체이성질체 초과량은 96% 보다 높은 것으로 결정되었다.

<1500> (-)-트레오-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 248



<1501>

<1502> 화합물 248

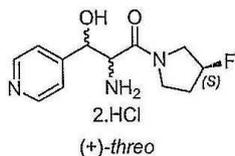
<1503> MW: 326.19; 70 mg 수득; 옅은 황색 고체; Mp (° C): 너무 흡습성임

<1504> Diastereoisomeric excess > 96 % HPLC로 220 nm에서 측정 (Chiralpak AD).

<1505> α²⁵_D = - 2.0 (메탄올, c = 1).

<1506> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.85-2.38 (m, 2H, CH₂), 2.72-4.05 (m, 4H, 2xCH₂), 4.49-4.62 (m, 1H, CH-N), 5.10-5.48 (m, 2H, CH-O & CH-F), 8.11-8.25 (m, 2H, ArH), 8.82-8.98 (m, 2H, ArH).

<1507> (+)-트레오-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)프로판-1-온디하이드로클로라이드 화합물 249



<1508>

<1509>

화합물 249

<1510>

MW: 326.19; 85 mg 수득; 얼은 황색 고체; Mp (° C): 너무 흡습성임.

<1511>

Diastereoisomeric excess > 96 % HPLC로 220 nm에서 측정 (Chiralpak AD).

<1512>

$\alpha^D_{25} = + 31.7$ (메탄올, c = 1).

<1513>

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.82-2.38 (m, 2H, CH_2), 2.90-4.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.35-4.60 (m, 1H3 CH-N), 5.00-5.48 (m, 2H, CH-O & CH-F), 8.11-8.25 (m, 2H, ArH), 8.82-9.00 (m, 2H, ArH).

<1514>

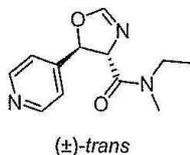
(±)-트레오-2-아미노-N-에틸-3-히드록시-N-메틸-3-피리딘-4-일-프로판아미드 디하이드로클로라이드 화합물 250의 제조

<1515>

트랜스-N-에틸-4,5-디히드로-N-메틸-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아미드 SLA 09190

<1516>

CH_2Cl_2 (12 mL) 중의 포타슘 트랜스-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카복실레이트 EBE 10038A(501 mg, 2.60 mmol) 용액에 HOBT (352 mg, 2.60 mmol), EDCI (500 mg, 2.60 mmol) 및 N-메틸에탄아미드 (223 mL, 2.60 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 교반하고, 실온으로 가온되게 두고, 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (100 mL)에 용해하고, 염수(2x25 mL), 1N NaOH (2x25 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고 여과하여, 증발 후, 트랜스-N-에틸-4,5-디히드로-N-메틸-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아미드 SLA 09190 (144 mg, 24 % 수득률)을 얼은 갈색 오일로 얻었다.



SLA 09190

<1517>

<1518>

MW: 233.27; 수득률: 24 %; 얼은 갈색 오일.

<1519>

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.15-1.30 (m, 3H, CH_3), 3.22 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3.40-3.80(m, 2H, N- CH_2), 4.59 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 7.8 Hz, N-CH), 6.24 (d, J= 1.1Hz, OCH), 7.02 (d, 1H, J= 1.0 Hz, N=CH), 7.23 (d, 2H, J= 4.8 Hz, ArH), 8.61(d, 2H, J= 4.6 Hz, ArH).

<1520>

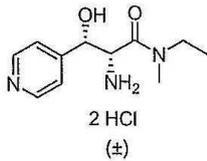
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 234.2 ($[\text{MH}]^+$, 30).

<1521>

(±)-트레오-2-아미노-N-에틸-3-히드록시-N-메틸-3-피리딘-4-일-프로판아미드 디하이드로클로라이드 화합물 250

<1522>

MeOH (5 mL) 중의 트랜스-N-에틸-4,5-디히드로-N-메틸-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카복스아미드 SLA 09190 (144 mg, 0.6 mmol) 용액에 HCl 37 % (240 μL)을 가하였다. 반응물을 50°C에서 3시간 교반하고 감압하에 농축하였다. 얻어진 생성물을 MeOH에 용해하고, amberlite (OH^- 형태)로 처리하고, 여과하고, 증발 후에, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 중의 MeOH 10 %의 그라디언트)로 정제하여, 2-아미노-N-에틸-3-히드록시-N-메틸-3-피리딘-4-일-프로판아미드를 얻었다. 이 유리 염기를 MeOH (1 mL) 중의 HCl 1 M로 처리하여 하이드로클로라이드 염을 형성시키고, 증발 후, (±)-트레오-2-아미노-N-에틸-3-히드록시-N-메틸-3-피리딘-4-일-프로판아미드 디하이드로클로라이드 화합물 250을 얼은 황색 고체로 얻었다(80 mg, 44 % 수득률).



<1523>

<1524>

화합물 250

<1525>

MW: 296.19; 수득률: 44 %; 옅은 황색 고체; Mp (° C): 114.7

<1526>

Rf: 0.30 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10, freebase).

<1527>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 0.96-1.10 (m, 3H, CH₃), 2.81 (s, 1.8H 주된 회전이성질체, 0.6xCH₃), 2.88 (s, 1.2H 소량의 회전이성질체, 0.4CH₃), 3.18-3.55 (m, 2H, CH₂), 4.66 (d, 0.4H 소량의 회전이성질체, J= 6.6 Hz, 0.4xN-CH), 4.69 (d, 0.6H 주된 회전이성질체, J = 6.3 Hz, 0.6xN-CH), 5.24 (d, 0.4H 소량의 회전이성질체, J= 6.9 Hz, 0.4xO-CH), 5.27 (d, 0.6H 주된 회전이성질체, J= 6.3 Hz, 0.6xO-CH), 8.08 (t, 2H, J= 6.5 Hz, ArH), 8.86 (d, 2H, J= 5.0 Hz, ArH).

<1528>

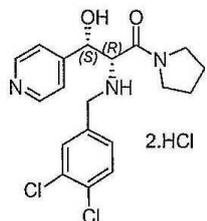
¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 12.0, (13.6), (33.4), 35.3, 44.5, (45.6), 56.1, (56.2), 71.6, (72.1), 126.2 (2xC), 144.5, 144.6, 159.6, 166.5. () 괄호는 소량의 회전이성질체.

<1529>

(2R, 3S)-2-(3,4-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 251의 제조

<1530>

자석 교반기를 구비한 250mL 둥근 바닥 플라스크 안에서, MeOH(5 ml) 중의 (-)-(2R,3S)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 203 (175 mg, 0.57 mmol) 및 Et₃N (175 μL, 1.25 mmol) 용액에, 질소 대기 하에 실온에서, 3,4-디클로로벤즈알데하이드(112 mg, 0.63 mmol)를 천천히 가하였다. 그리고 나서, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 교반하였다. AcOH (65 μL, 1.15 mmol) 및 NaBH₃CN (50 mg, 0.74 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 다시 15시간 교반하였다. MeOH를 증발시키고, EtOAc (100 mL)를 가하였다. 유기층을 포화 탄산나트륨(5mL) 및 염수 (20mL)의 혼합물, 다음으로 염수 (10mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 용리액 EtOAc:MeOH = 95: 5)로 정제하여, 오일 (-)-(2R,3S)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (182 mg, 81 % 수득률)을 얻었다. 유리 염기(182 mg, 0.46 mmol)를 4°C에서 MeOH (2 mL)에 용해하고, 이소프로판올 중의 HCl 0.1 N 용액(10.2 mL, 1.01 mmol)을 가하였다. 30°C에서 증발시킨 후, EtOAc:MeOH = 95:5 혼합물을 가하여, 증발 및 건조 후에, (2R, 3S)-2-(3,4-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 251을 얻었다(208 mg, 78 % 수득률).



<1531>

<1532>

화합물 251

<1533>

MW: 467.22; 수득률: 78 %; 백색 고체; Mp (° C): 195.1

<1534>

Rf: 0.22 (EtOAc:MeOH = 95:5, free base).

<1535>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.55-1.77 (m, 4H, 2xCH₂), 2.46-2.53 (m, 1H, 0.5xN-CH₂), 3.20-3.30 (m, 3H, 1.5xN-CH₂), 4.25 (d, 1H, J= 13.3 Hz, 0.5xN-CH₂), 4.38 (d, 1H, J= 13.3 Hz, 0.5xN-CH₂), 4.52 (d, 1H, J= 7.7 Hz,

N-CH), 5.33 (d, 1H, J= 7.7 Hz, O-CH), 7.48 (dd, 1H, J= 8.3 Hz, J= 1.7 Hz, ArH), 7.62 (dd, 1H, J= 8.3 Hz, J= 1.2 Hz, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 8.15 (d, 2H, J= 5.6 Hz, ArH), 8.91 (d, 2H, J= 5.6 Hz, ArH).

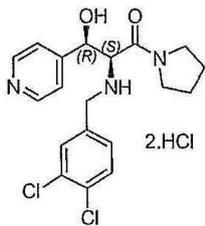
<1536> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.7, 26.6, 47.6, 48.2, 50.4, 64.0, 72.2, 126.8 (2xC), 131.7, 132.2, 132.3, 133.8, 133.9, 135.1, 143.5 (2xC), 160.6, 163.8.

<1537> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 394.1/396.1/398.1 ([MH]⁺, 60/45/10), 219.2 (100).

<1538> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 251 RT = 3.83 분, 피크 면적 99.5 %.

<1539> (2S,3R)-2-(3,4-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 252의 제조

<1540> (+)-(2S,3R)-2-아미노-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 204(175 mg, 0.57 mmol)로부터 출발하여, 화합물 251에서와 동일한 방법으로 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후, (2S,3R)-2-(3,4-디클로로벤질아미노)-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온을 얻었다(187 mg, 83 % 수득률). 이 유리 염기(187 mg, 0.47 mmol)를 4°C에서 MeOH (2 mL)에 용해하고, 이소프로판올 중의 HCl 0.1 N 용액(10.4 mL, 1.04 mmol)을 가하였다. 30°C에서 증발시킨 후, EtOAc:MeOH = 95:5 혼합물을 가하여, 증발 및 건조 후, 화합물 252를 백색 고체로 얻었다(212 mg, 80 % 수득률).



<1541>

<1542> 화합물 252

<1543> MW: 467.22; 수득률: 80 %; 백색 고체; Mp (° C): 187.5

<1544> Rf: 0.22 (EtOAc:MeOH = 95:5, free base).

<1545> ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.55-1.77 (m, 4H, 2xCH₂), 2.46-2.53 (m, 1H, 0.5xN-CH₂), 3.20-3.30 (m, 3H, 1.5xN-CH₂), 4.25 (dd, 1H, J= 13.3 Hz, 0.5xN-CH₂), 4.40 (d, 1H, J= 13.3 Hz, 0.5xN-CH₂), 4.52 (d, 1H, J= 7.7 Hz, N-CH), 5.33 (d, 1H, J= 7.4 Hz, O-CH), 7.48 (d, 1H, J= 8.3 Hz, ArH), 7.62 (dd, 1H, J= 8.3 Hz, J= 0.8 Hz, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 8.15 (d, 2H, J= 5.7 Hz, ArH) 8.91 (d, 2H, J= 5.7 Hz, ArH).

<1546> ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 24.7, 26.6, 47.6, 48.2, 50.4, 64.0, 72.3, 126.8 (2xC), 131.7, 132.2, 132.3, 133.8, 133.9, 135.1, 143.5 (2xC), 160.6, 163.8.

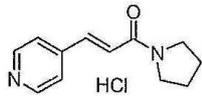
<1547> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 394.1/396.1/398.1 ([MH]⁺, 60/45/10), 219.2 (100).

<1548> HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 252 RT = 3.83 분, 피크 면적 99.5 %.

<1549> (E)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 하이드로클로라이드 화합물 253의 제조

<1550> 자석 교반기가 구비된 100mL 둥근 바닥 플라스크 안의, CHCl₃ (20 mL) 중의 3-(4-피리디닐)아크릴산 (1.01 g, 6.77 mmol) 용액에 질소 대기 하에, 1-히드록시벤조트리아졸 (1.11 g, 8.21 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 교반하였다. 그리고 나서, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(1.56g, 8.15 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 4°C에서 10분간 교반하였다. 그리고 나서, 피롤리딘(1.11 mL, 18.3 mmol)을 천천히 가하고 반응 혼합물을 +4°C에서 실온까지 15시간 교반하였다. 디클로로메탄(200 mL)을 가하고, 유기층을 염수 (100mL)로 세척하고, NaOH 0.5 N (100 mL) 용액 및 염수(50mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켜서 (E)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (1.30 g, 94 % 수득률)을 얻었다. 이 유리 염기(1.3 g, 6.40 mmol)를 4°C에서 MeOH (10 mL)에 용해하고, 이소프로판올 중의 HCl 0.1 N 용액(79

mL, 7.9 mmol)을 가하였다. 30°C에서 증발 및 건조 후, (E)-3-(피리딘-4-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 하이드로클로라이드 화합물 253을 베이지색 고체로 얻었다(1.40 g, 87 % 수득물).



<1551>

<1552>

화합물 253

<1553>

MW: 238.71; 수득률: 87 %; 베이지색 고체; Mp (° C): 229.4

<1554>

Rf: 0.35 (EtOAc : MeOH = 95:5, free base).

<1555>

¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.92-2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 3.56 (t, 2H, J= 6.7 Hz, N-CH₂), 3.80 (t, 2H, J= 6.7 Hz, N-CH₂), 7.59 (d, 1H, J= 15.6 Hz, CH=C), 7.68(d, 1H, J= 15.6 Hz, CH=C), 8.35 (d, 2H, J= 5.7 Hz, ArH) 8.86 (d, 2H, J= 5.6Hz, ArH).

<1556>

¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 25.2, 27.0, 47.6, 48.2, 126.7 (2xC), 131.9, 136.5, 143.1(2xC), 154.5, 164.6.

<1557>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 203.2 ([MH]⁺, 100).

<1558>

HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, 화합물 253 RT = 3.18 분, 피크 면적 99.5 %.

<1559>

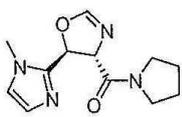
(±)-트레오-2-아미노-3-히드록시-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 254의 제조

<1560>

트랜스-(4,5-디히드로-5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 LPO 01190B

<1561>

MeOH (6 mL) 중의 수산화칼륨(0.33 g, 5.0 mmol)의 교반 및 냉각(0°C)된 용액에 1-메틸-2-이미다졸 카복스알데하이드(0.56 g, 5.0 mmol) 및 2-이소시아노-1-(피롤리딘-1-일)에탄온 BLE 04098(0.70 g, 5.0 mmol)의 혼합물을 가하였다. 용액을 4°C에서 3시간 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)와 물(20 mL) 사이에서 분별하였다. 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 농축하여 얻은 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(플로리실, EtOAc:MeOH=95:5)로 정제하여, 증발 및 건조 후, 트랜스-(4,5-디히드로-5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)옥사졸-4-일)(피롤리딘-1-일)메탄온LPO 01190B를 갈색 오일로 얻었다(0.32 g, 25 % 수득물).



(±)-trans

LPO 01190B

<1562>

<1563>

MW: 248.28; 수득률: 25 %; 갈색 오일.

<1564>

Rf: 0.30 (EtOAc:MeOH = 9: 1, free base).

<1565>

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.94-2.12 (m, 4H, 2xCH₂), 3.50 (t, 2H, J= 6.5 Hz, N-CH₂), 3.69-4.13 (m, 5H, N-CH₂, N-CH₃), 5.68 (dd, 1H, J= 7.7 Hz, J= 2.3 Hz, CH=N), 6.19 (d, 1H, J= 7.7 Hz, CH-O), 6.82 (d, 1H, J= 2.2 Hz, CH=N), 6.94 (d, 1H, J= 1.1 Hz, ArH), 7.00 (d, 1H, J= 1.1 Hz, ArH).

<1566>

¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 24.2, 26.0, 32.9, 46.4, 46.7, 71.2, 72.7, 123.0, 127.9, 143.7, 153.7, 166.6.

<1567>

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 267.3 ([MH+18]⁺, 10), 196.2 (100).

<1568>

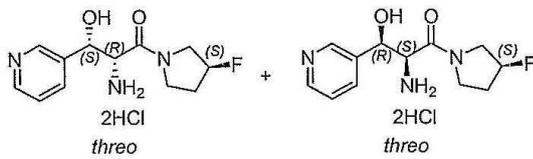
HPLC: 방법 A, 검출 UV 254 nm, LPO 01190B RT = 3.92 분, 피크 면적 99.5 %.

<1585> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.85-2.45 (m, 2H, CH_2), 3.50-4.10 (m, 3H, CH_2 & N-CH), 4.25-4.65 (m, 2H, N- CH_2), 5.15-5.25 (m, 0.5H, 0.5xCHF), 5.35-5.45 (m, 0.5H, 0.5xCHF), 6.21 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, O-CH), 7.04 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, N-CH), 7.30-7.38 (m, 1H, ArH), 7.60-7.68 (m, 1H, ArH), 8.55-8.65 (m, 2H, ArH).

<1586> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 264.1 ($[\text{MH}]^+$, 18).

<1587> (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 255

<1588> 메탄올(40 mL) 중의 트랜스-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S,5R)- & (4R,5S)-4,5-디히드로-5-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)메탄온 SLA 11014(0.450 g, 1.71 mmol) 용액에 HCl 37 % (5 mL)를 가하였다. 50°C에서 3시간 가열한 후, 혼합물을 농축하고 조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션하고 여과하여, 건조 후, (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(피리딘-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 255를 황색 고체로 얻었다(540 mg, 부분입체이성질체 혼합물 비율 약 1:1, 97 % 수득물).



<1589>

<1590> 화합물 255

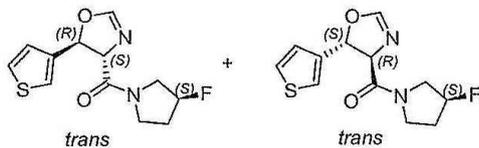
<1591> MW: 326.19; 수득률: 97 %; 황색 고체; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 168.9

<1592> $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.85-2.40 (m, 2H, CH_2), 3.45-4.20 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4.40-4.75 (m, 1H, N-CH), 5.30-5.60 (m, 2H, O-CH & CHF), 8.15-8.25 (m, 1H, ArH) 3 8.70-8.80 (m, 1H, ArH), 8.90-9.10 (m, 2H, ArH).

<1593> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 254.1 ($[\text{MH}]^+$, 81.38), 236.2 (25).

<1594> ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S, 5R)- & (4R,5S)-4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)메탄온 SLA 11016

<1595> MeOH (8mL) 중의 KOH(0.216 g, 3.85 mmol)의 교반 및 냉각(0°C)된 용액에 1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-이소시아노에탄온 VIB 01166 (0.600 g, 4.22 mmol) 및 티오펜-3-카르보알데하이드 (0.37 mg, 3.85 mmol)를 가하였다. 용액을 0°C에서 20시간 교반하였다. 감압 하에 증발 후, 얻어진 잔류물을 EtOAc와 H_2O 사이에서 분별하였다. 생성물을 EtOAc (4x 50 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고(25 mL), MgSO_4 로 건조하고 여과하고 증발시켜서, 얻은 생성물을 크로마토그래피(플로리실, EtOAc:MeOH = 95:5)를 사용하여 정제하였다. ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S, 5R)- & (4R,5S)-4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)메탄온 SLA 11016을 황색 고체로 얻었다(0.411g, 부분입체이성질체 혼합물 비율 약 1 : 1, 32 % 수득물) .



SLA 11016

<1596>

<1597> MW: 268.31; 수득률: 32 %; 황색 고체; Mp ($^{\circ}\text{C}$) = 132.9

<1598> Rf: 0.35 (EtOAc:MeOH = 80:20).

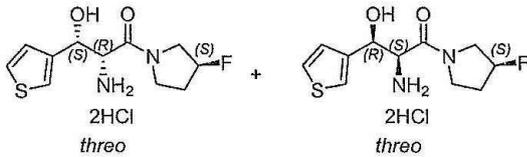
<1599> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.80-2.45 (m, 2H, CH_2), 3.50-4.10 (m, 3H, CH-N & CH_2), 4.20-4.70 (m, 2H, CH_2), 5.15-5.45 (m, 1H, CHF), 6.18-6.25 (m, 1H, O-CH), 6.99 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, N=CH), 7.00-7.15 (m, 1H,

ArH), 7.28-7.35 (m, 1H, ArH), 7.32-7.40 (m, 1H, ArH).

<1600> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 269.0 ([MH]⁺, 10).

<1601> (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 256

<1602> 메탄올 (50mL) 중의 ((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)((4S, 5R)- & (4R,5S)-4,5-디히드로-5-(티오펜-3-일)옥사졸-4-일)메탄온 SLA 11016(0.400 g, 1.49 mmol) 용액에 염산 37 % (4 mL)를 가하였다. 50℃에서 3시간 가열한 후, 혼합물을 농축하고 조 생성물을 EtOAc로 2회 공증발시켰다. EtOAc로 트리츄레이션하고 여과하여, 건조 후, (2S,3R)- & (2R,3S)-2-아미노-1-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-3-히드록시-3-(티오펜-3-일)프로판-1-온 디하이드로클로라이드 화합물 256를 황색 고체로 얻었다(451 mg, 부분입체이성질체 혼합물 비율 약 1: 1, 91 % 수득률).



<1603>

<1604> 화합물 256

<1605> MW: 331.23; 수득률: 91 %; 황색 고체; Mp (° C): 221.6

<1606> ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.25-2.05 (m, 2H, CH₂), 2.10-2.50 (m, 1H, 0.5xCH₂), 3.20-3.65 (m, 3H, 1.5xCH₂), 3.90-4.10 (m, 1H, CH-N), 4.70-5.10 (m, 2H, O-CH & CHF), 6.92-6.99 (m, 1H, ArH), 7.21-7.32 (m, 2H, ArH).

<1607> MS-ESI m/z (% rel. Int.): 259.1 ([MH]⁺, 25).