



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년03월26일
(11) 등록번호 10-0816898
(24) 등록일자 2008년03월19일

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2001-7013390

(22) 출원일자 2001년10월19일

심사청구일자 2005년04월18일

번역문제출일자 2001년10월19일

(65) 공개번호 10-2002-0002434

(43) 공개일자 2002년01월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2000/010551

국제출원일자 2000년04월20일

(87) 국제공개번호 WO 2000/62767

국제공개일자 2000년10월26일

(30) 우선권주장

09/295,181 1999년04월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US 5604231

WO 9847899

WO 9740011

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 이재정

(54) 사이토카인 생산 및 분비 억제용 약학적 조성물

(57) 요약

약학적 조성물들은 사이토카인 생산 및/또는 분비에 영향을 미치는 화합물을 포함한다. 그러한 화합물에는 아릴 치환 올레핀 아민 화합물, 피리딜옥시알킬아민 및 페녹시알킬 아민, 및 3-아미노페닐 아민 화합물과 같은 아릴 치환 아민 화합물이 있다. 그러한 약학적 조성물은, 특히 사이토카인 생산 및/또는 분비와 관련된 각종 증상들, 질병들 및 질환들을 치료하는데 사용될 수 있다. 특히 가장 관심을 끄는 것은 사이토카인을 원치 않은 정도로 과량 생산 및/또는 분비하는 것과 관련이 있는 증상들, 질병들 및 질환들을 예방하고 치료하는데 유용한 약학적 조성물이다. 그러한 약학적 조성물은 염증성 장 질환, 염증, 관절염, AIDS와 관련된 종양 질환의 악액질, 및 자동 면역 질환을 치료하는데 유용하다.

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 아랍에미리트, 헝가리, 이스라엘, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 인도, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 시에라리온, 남아프리카, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

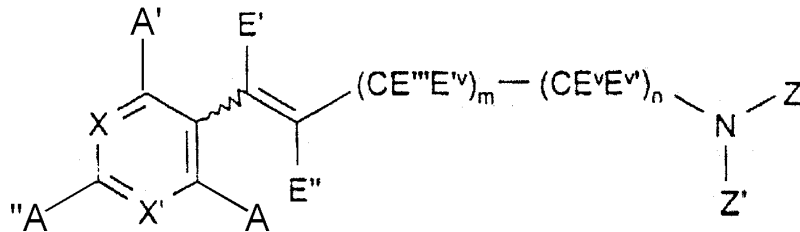
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식으로 표시되는 화합물을 유효량 투여하는 것을 특징으로 하는, 인간을 제외한 포유동물에서 고열, 염증성 장 질환, 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염, 급성 담관염, 아프타성 구내염, 감염 또는 악성종양에 수반되는 악액질, 조직 소모증(악액질), 루푸스, 패혈증, 천식, 말라리아, 궤양성 대장염, 암 또는 에이즈를 치료하는 방법:



식중,

X는 탄소, 또는 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, SH, OH, C₁₋₈ 알콕시, 및 C₁₋₈ 티오알콕시로 구성된 그룹에서 선택된 치환기에 결합된 탄소이고;

X'은 N이고;

A, A', 및 A''은 각각 독립적으로 수소, 할로, G₈알킬, 또는 C₁₋₈알콕시이고;

m 및 n의 합은 1 내지 8의 정수이고;

E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, E^V, 및 E^{VI}는 각각 독립적으로 수소, G₅알킬, 또는 할로G₄₋₅알킬이고;

Z 및 Z'은 각각 독립적으로 수소 또는 G₈알킬이며;

상기 구조에서 파상선은 상기 화합물이 트랜스(E) 또는 시스(Z)의 형태를 가질 수 있음을 의미한다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, E^V 및 E^{VI} 중 적어도 하나가 수소가 아닌 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 m과 n의 합이 2 또는 3인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 A가 수소인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 A, A' 및 A"가 모두 수소인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, E^V 및 E^{VI}으로 표시된 치환기들중 하나 또는 두 개가 비수소 치환기들인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, 및 E^V가 수소이고 상기 E^{VI}가 비수소인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 11

제9항에 있어서, E^I과 E^{II}가 수소인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 화합물이 트랜스 (E)형을 갖는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 15

제1항에 있어서, Z 및 Z' 중 적어도 하나가 수소인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 16

제1항에 있어서, Z가 수소이고 Z'가 메틸인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 유효량이 환자 1인당 약 1mg/24시간을 초과하지 않으며, 혈장내 상기 화합물의 농도가 500 pg/ml을 초과하지 않는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 18

삭제

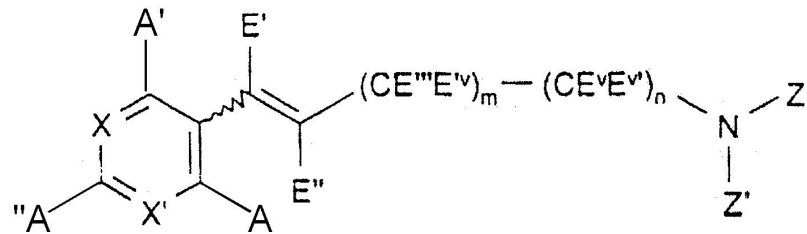
청구항 19

제1항에 있어서, 상기 화합물이 (3E) 및 (3Z)-N-메틸-4-(3-피리딜)-2-메틸-3-부텐-1-아민, (3E) 및 (3Z)-N-메틸-4-(3-피리딜)-3-메틸-3-부텐-1-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-헥센-3-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-2-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-3-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민, 4(E) 및 4(Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-1,1,1-트리플루오로-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-1-아민, 4(E) 및 4(Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-2-아민, (1E) 및 (1Z)-N-메틸-1-(3-피리딜)-1-옥텐-4-아민, (1E) 및 (1Z)-N-메틸-1-(3-피리딜)-5-메틸-1-헵텐-4-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-2-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-헥센-2-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-3-아민, (3E) 및 (3Z)-4-(3-피리딜)-2-메틸-3-부텐-1-아민, (3E) 및 (3Z)-4-(3-피리딜)-3-메틸-3-부텐-1-아민, (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-헥센-3-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-2-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-3-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-1,1,1-트리플루오로-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-1-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-2-아민, (1E) 및 (1Z)-1-(3-피리딜)-1-옥텐-4-아민, (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-2-아민, (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리

딜)-5-헥센-2-아민, 및 (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-메틸 -5-헥센-3-아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 20

하기 화학식으로 표시되는 화합물이 포함되어 있는, 고열, 염증성 장 질환, 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염, 급성 담석증, 아프타성 구내염, 감염 또는 악성종양에 수반되는 악액질, 조직 소모증(악액질), 루푸스, 패혈증, 천식, 말라리아, 궤양성 대장염, 암 또는 에이즈 치료용 약학적 조성물:



식중,

X는 탄소, 또는 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, SH, OH, C₁₋₈ 알콕시, 및 C₁₋₈ 티오알콕시로 구성된 그룹에서 선택된 치환기에 결합된 탄소이고;

X'은 N이고;

A, A', 및 A''은 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₈알킬, 또는 C₁₋₈알콕시이고;

m 및 n의 합은 1 내지 8의 정수이고;

E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, E^V, 및 E^{VI}는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₅알킬, 또는 할로C₁₋₅알킬이고;

Z 및 Z'은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₈알킬이며;

상기 구조에서 파상선은 상기 화합물이 트랜스(E) 또는 시스(Z)의 형태를 가질 수 있음을 의미한다.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

제20항에 있어서, 상기 E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, E^V 및 E^{VI} 중 적어도 하나가 수소가 아닌 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 25

제20항에 있어서, 상기 m과 n의 합이 2 또는 3인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 26

제20항에 있어서, 상기 A가 수소인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 27

제20항에 있어서, 상기 A, A' 및 A"가 모두 수소인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 28

제20항에 있어서, 상기 E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, E^V 및 E^{VI}로서 표시된 치환기들중 하나 또는 두개가 비수소 치환기들인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, 및 E^V가 수소이고 상기 E^{VI}가 비수소인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, E^I과 E^{II}가 수소인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

제20항에 있어서, 상기 화합물이 트랜스(E)형을 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 34

제20항에 있어서, Z와 Z'중 적어도 하나가 수소인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 35

제20항에 있어서, Z가 수소이고 Z'가 메틸인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 36

제20항에 있어서, 패혈증, 관절염 또는 루푸스를 치료하는데 사용되는 것임을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 37

제20항에 있어서, 상기 화합물이 (3E) 및 (3Z)-N-메틸-4-(3-피리딜)-2-메틸-3-부텐-1-아민, (3E) 및 (3Z)-N-메틸-4-(3-피리딜)-3-메틸-3-부텐-1-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-헥센-3-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-2-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-3-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민, 4(E) 및 4(Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-1,1,1-트리플루오로-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-1-아민, 4(E) 및 4(Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-2-아민, (1E) 및 (1Z)-N-메틸-1-(3-피리딜)-1-옥텐-4-아민, (1E) 및 (1Z)-N-메틸-1-(3-피리딜)-5-메틸-1-헵텐-4-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-2-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-헥센-2-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-3-아민, (3E) 및 (3Z)-4-(3-피리딜)-2-메틸-3-부텐-1-아민, (3E) 및 (3Z)-4-(3-피리딜)-3-메틸-3-부텐-1-아민, (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-헥센-3-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-2-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-3-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-1,1,1-트리플루오로-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-1-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-2-아민, (1E) 및 (1Z)-1-(3-피리딜)-1-옥텐-4-아민, (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-2-아민, (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-헥센-2-아민, 및 (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-3-아민로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 약학적 조성물.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 약학적 조성물에 관한 것이며, 보다 상세하게는 사이토카인 생산 및/또는 분비에 영향을 미치는 화합물이 도입되어 있는 약학적 조성물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 여러가지 증상, 질병 및 질환들을 치료하는 방법에 관한 것이며, 보다 상세하게는 사이토카인 생산 및/또는 분비 기능 장애와 관련된 다양한 증상, 질병 및 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히 관심이 있는 것은 바람직하지 않은 정도로 높은 농도로 사이토카인을 생산 및/또는 분비하는 것과 관련이 있는 증상, 질병 및 질환을 예방 및 치료하는데 유용한 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 사이토카인은 세포 기능에 영향을 미치며 면역, 염증 또는 조혈 반응과 관련된 세포들간의 상호 작용을 조절하는 폴리펩티드이다. 사이토카인은 (일반적으로 대식세포(macrophages) 및 단핵구(monocytes)와 같은 단핵 세포에 의해 생산 및 분비되는) 단핵구 활성물질(monokines) 및 (일반적으로 림프구에 의해 생산 및 분비되는) 림프카인을 포함한다. 사이토카인의 예로는 인터루킨-1 (IL-1), 인터루킨-6 (IL-6), 인터루킨-8 (IL-8), 종양괴사인자 (TNF-알파 및 TNF-베타를 포함하는 TNF)를 들 수 있다. 사이토카인은 여러가지 기능, 특히 면역 시스템 및 염증 반응에 관한 여러가지 반응을 갖는 것을 인식되고 있다. 참고문헌 [Ebadi et al., *Neurochem. Int.*, **30(4-5)**: 347-374(1997)] 참조.
- <3> 그러나, 과도하거나 조절되지 않은 사이토카인 생산 및 분비는, 특히 면역조절 기능의 결핍 및 생리적 상태 (예를 들면 염증)와 관련이 있는 각종 질병 및 질환을 매개하거나 악화시키는 것과 연관성이 있다. 참고문헌 [Tamaka, *Jap. J. Clin. Med.*, **56(1)**: 97-101 (1998); Dinarello, *J. Biol. Regul. Homeostat. Ag.*, **11(3)**: 91-103(1997); Moldawer et al., *Sem. Oncol.*, **25(1)**: 73-81 (1998); Balkwill, *J. Viral Hepat.*, **4(2)**: 6-15 (1997); Martin et al., *Eur. Resp. J.*, **10(9)**: 2139-2146 (1997) 및 PCT WO 98/25619] 참조. 예를 들어, 전 염증성 사이토카인 (pro-inflammatory cytokines)은 여러가지 세포 유형에 의해 생산되며, 숙주 면역 반응의 제어에 있어 주요 역할을 하고, 다양한 병리현상과 관련이 있다. 전 염증성 사이토카인의 예에는 인터루킨종, 프로스타글란딘종, 집락자극인자 및 종양괴사인자가 있다.
- <4> 사이토카인은 고열, 식욕부진, 조직 소모증 (악액질), 급성병기 단백질 생산 및 면역조절과 같이 감염과 관련된 광범위한 증상들을 매개한다. 이런 증상들은 어느 정도는, 면역 시스템이 활성화되고 생화학적 작용들이 일어나는 협조 반응 때문이다. 사이토카인 매개 반응은 외상 및 감염에 대한 반응의 핵심적인 부분이기도 하지만, 사이토카인의 과다 생산, 또는 부적절한 생물학적 상황 (biological context)에서의 사이토카인의 생산은 광범위한 질병의 사망을 및 병리현상과 관련이 있다. 과도하거나 조절되지 않은 사이토카인 생산 및/또는 분비와 관련이 있는 질병 또는 질환으로는 말라리아, 패혈증, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 암 및 후천성면역결핍증 (AIDS)이 있다. 참고문헌, 예를 들면 [Grimble et al., *Zeitschrift fur Ernährungswissenschaft*, **37(1)**: 57-65 (1998)] 참조. 또한, 참고문헌 [Barnes, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **29(6)**: 867-870 (1997)] 참조.
- <5> 니코틴은 여러가지 약리학적 효과를 가지는 것으로 알려져 있다. 보고되어 있는 니코틴의 약리학적 효과는 미국 특허 제5,663,356호 (Ruecroft et al.)의 제1 컬럼 제39행 내지 제2 컬럼 제8행에 논의된 바 있다. 또한, 여러가지 니코틴 화합물이 다양한 증상 및 질병의 치료에 유효한 것으로 보고되어 있다. 참고문헌, 예를 들면 [Williams et al., *DN&P***7(4)**: 205-227 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.***1(1)**: 1-26(1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs***5(1)**: 79-100 (1996), Bencherif et al., *JPET***7279**:1413-1421 (1996), Lippiello et al., *JPET***7279**:1422-1429 (1996), Damaj et al., *Neuroscience* (1997), Holladay et al., *J. Med. Chem***40(28)**:4169-4194 (1997), Bannon et al., *Science***279**:77-80 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 97/19059, 및 미국 특허 제5,278,176 (Lin), 제5,583,140호 (Bencherif 등), 제5,597,919호 (Dull 등), 제5,616,716호 (Dull 등), 제5,811,442호 (Bencherif 등) 및 제5,852,041호 (Cosford 등), 및 미국특허출원 제 09/054,130호] 참조.
- <6> 니코틴은 궤양성 대장염과 같은 염증성 장질환의 치료용으로 제안되었다. 참고문헌 [Lashner et al., *Digestive Disease and Science*, **35(7)**: 827-832 (1990); Pullan et al., *N. Engl. J. Med.*, **330**:811-815 (1994); 및 Sanborn et al., *Aliment Pharmacol. Ther.*, **11**:663-671 (1997)] 참조. 또한, 참고문헌 [Silverstein et al., *Mayo Clin. Proc.*, **69**:425-429 (1994) 및 Birtwistle, *Postgrad. Med. J.*, **72**:714-718 (1996)] 참조. 뿐만 아

나라, 연구 결과가 참고문헌 [Zijlstra et al., *Gut*, **35**:247-251 (1994) 및 Pullan, *Ann. R. Coll. Surg. Eng.*, **78**:85-91 (1996)]에 보고되어 있다. 또한, 니코틴 화합물을 투여하면 염증성 장질환을 예방 및 치료하는데 유용하다는 것이 제안된 바 있다. 예를 들면 미국 특허 제5,604,231호 (Smith 등)를 참조한다.

<7> 니코틴 반응과 면역 시스템 간의 상호 작용이 존재한다는 것이 제안된 바 있다. 참고문헌 [Lukas et al., *Intl. Rev. Neurobiol.*, Vol. 34, pp.25-130 (1992) 및 Jonakait, *TINS*, Vol. 16(10), pp. 419-423 (1993)] 참조. 니코틴을 투여하면 IL-2 생산이 억제되는 것으로 나타났다. 참고문헌 [Denicoff et al., *Ann. Intern. Med.*, Vol. 107, pp. 293-300 (1987); Plata-Salaman et al., *Neurosc. Biobeh. Res.*, Vol. 15, pp.185-215 (1991) 및 Hanish et al., *J. Neurosc.*, Vol. 13, pp. 3368-3374 (1993)] 참조. 니코틴은 사이토카인 생산에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 참고문헌 [Zhang et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, **18**(8-9): 467-748 (1996)] 참조. 예를 들면, 니코틴은 인간의 치은 섬유아 세포 재생에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 참고문헌 [Peacock et al., *J. Periodtol.*, **64**(7): 685-665 (1993)] 참조. 니코틴은 복용량에 반비례하는 방법 (inverse dose dependent manner; 즉, 최소 용량으로 최대 억제 효과를 나타냄)으로 프로스타글란딘에 억제 효과를 나타낸다는 것이 보고된 바 있다. 참고문헌 [Zijlstra et al., *Gut*, **35**: 247-251 (1994)] 참조. 또한, 니코틴은 IL-10 생산 억제에 의해 결정된대로 T-헬퍼 2 (TH2) 세포 기능에 억제 효과를 나타내는 것으로 보고된 바 있다. 참고문헌 [Madretsma et al., *Eur. J. Gastroen Hepat.*, **8**(10): 1017-1020 (1996)] 참조. 또한, IL-2 및 TNF-알파 억제가 관찰된 것으로부터 알 수 있듯이, 니코틴은 사이토카인의 생산 조절을 통해 면역조절 효과를 나타내는 것으로 보고되었다. 참고문헌 [Madretsma et al., *Immunopharmacology*, **35**: 47-51 (1996)] 참조. 참고문헌 [Van Dijk et al., *European Journal of Pharmacology*, **278**(1): R11-2(1995)] 참조.

<8> 사이토카인과 같이 염증성 매개체에 의해 나타나는 바람직하지 못한 효과를 제어하는 것이 바람직하다고 보고되었다. 참고문헌 [Sartor, *Amer. J. Gastroent.*, **92**(12): S5-S11 (1997); Wallace et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **214**(3): 192-203(1997) 및 Matthys et al., *Nurrition*, **13**(9): 763-770 (1997)] 참조.

<9> 따라서, 특정 사이토카인의 생산 및/또는 분비를 억제해야 할 필요가 있는 증상, 질병 또는 질환을 예방하고 치료하는데 유용한 약학적 조성물을 제공하는 것이 바람직할 것이다. 사이토카인의 생산 및 분비시에 유의한 효과를 나타내는 약학적 조성물을 투여함으로써 특정 증상, 질병 또는 질환을 앓고 있는 개체들을 관련 증상들로부터 차단하는 것이 매우 유익할 것이다. 또한, 그러한 약학적 조성물은 심혈관 부위와 상호작용함으로써 수반되는 심각한 관련 부작용 (예를 들면, 심박수 증가 및 혈압 상승) 또는 이 조성물이 골격근 위치에 작용함으로써 수반되는 심각한 관련 부작용을 제공하지 않는다는 점에서 상기 약학적 조성물은 매우 유익할 것이다.

발명의 상세한 설명

<10> 발명의 개요

<11> 본 발명은, 여러가지 증상들, 질병 및 질환들, 보다 구체적으로는 사이토카인의 생산 및/또는 분비 기능장애와 관련된 각종 증상, 질병 및 질환들을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 통상의 사이토카인 생산 및/또는 분비의 변화 (예를 들면, 바람직하지 않을 정도로 높은 농도의 사이토카인 생산 및/또는 분비)와 관련된 증상을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 본 발명의 화합물 유효량을 환자에게 투여하는 것과 관련이 있다. 본 발명의 화합물은 아릴 치환 올레핀 아민 화합물, 피리딜옥시알킬아민 및 페녹시알킬아민, 및 3-아미노페닐 아민 화합물과 같은 아릴 치환 아민 화합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 방법은 이 화합물의 전구 약물 유도체를 투여하는 것과 관련이 있다.

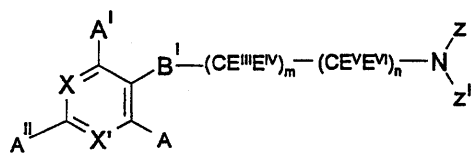
<12> 다른 태양에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화합물 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 그러한 약학적 조성물은 유효량 사용시 사이토카인 생산 및/또는 분비와 관련된 기능장애에 영향을 미칠 수 있게 되며, 따라서 비정상적인 사이토카인 생산 및/또는 분비와 관련된 증상들을 예방 또는 치료하는 치료제로서 작용할 수 있는 능력을 갖는 화합물 유효량을 포함한다. 이들 조성물은 본 발명 화합물의 전구 약물 유도체를 포함할 수도 있다.

<13> 본 발명의 약학적 조성물은 사이토카인 생산 및/또는 분비 기능 장애와 관련된 증상들을 예방 또는 치료하는데 유용하다. 특히, 약학적 조성물은 사이토카인 생산 및/또는 분비를 억제하는데 유용하다. 이 약학적 조성물은 그 내부에 포함된 화합물이 (i) 사이토카인의 생산 및/또는 분비를 예방 및/또는 억제하고, (ii) 인식가능한 부작용 (예를 들면, 현저한 혈압과 심박수 상승, 및 골격근에서의 현저한 부작용)를 제공하지 않을 가능성을 가지고 있으므로, 전술한 바와 같은 증상을 앓고 있으며 그러한 질병 또는 질환의 임상적 징후들을 나타내는 개체들에게는 치료학적 이득을 제공한다. 본 발명의 약학적 조성물은 사이토카인의 생산 및/또는 분비의 기능 장애와

관련된 증상들의 예방 및 치료에 대하여 안전하고 효과적일 것으로 여겨진다.

<14> 바람직한 구현예에 대한 상세한 설명

<15> 본 발명을 실시하는데 유용한 화합물은 하기의 화학식으로 표시되는 화합물을 포함한다:

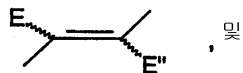
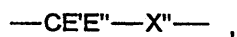
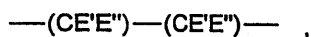


<16>

<17> 식중, X와 X'는 독립적으로, 참고문헌 [Hansch et al., *Chem. Rev.***91**: 165 (1991)]에 따라서 측정한 시그마 m의 값이 0보다, 때로는 0.1보다, 일반적으로는 0.2보다, 그리고 심지어는 0.3보다 크거나; 0보다, 일반적으로는 -0.1보다 작거나; 0인 특성을 갖는 치환종에 결합된 질소 또는 탄소이다;

<18> m은 정수이고 n도 정수인데, 이때 m과 n의 합은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 바람직하게는 1, 2 또는 3, 가장 바람직하게는 2 또는 3이다;

<19> B'는 산소, 질소-함유 잔기 (예를 들면, NR') 또는 황이거나, 적어도 하나의 원자가 구조 내의 방향족 고리에 결합된 탄소이고 다른 원자는 탄소, 산소, 질소 또는 황인 치환 또는 비치환된 두개의 원자가 브릿지된 종들인데, B'는 하기와 같은 것들로부터 선택될 수 있다:



<20>

<21> (예를 들면, 알킬-함유 잔기, 올레핀 또는 아세틸린 결합 잔기, 비치환 또는 치환된 잔기들). 여기서, X''는 산소, 질소-함유 잔기 (예를 들면, NR') 또는 황이고, 구조 중의 과상선은 화합물이 시스 (Z) 또는 트랜스 (E) 형태를 가질 수 있음을 의미한다;

<22> E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, E^V 및 E^{VI}는 독립적으로 수소 또는 적당한 비수소 치환기 (예를 들면, 알킬, 치환된 알킬, 할로 치환 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴, 아릴, 치환된 아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬)이며, 바람직하게는 저급 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸 또는 이소프로필과 같이, C₁-C₈, 바람직하게는 C₁-C₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬) 또는 할로 치환 저급 알킬 (예를 들면, 트리플루오로메틸 또는 트리클로로메틸과 같이 C₁-C₈, 바람직하게는 C₁-C₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬), 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴, 아릴, 치환된 아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이다. 통상, E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, E^V 및 E^{VI}가 모두 수소이거나, E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, E^V 및 E^{VI} 중 적어도 하나가 비수소이고 나머지가 수소이다. 또한, E^{III}와 E^{IV}, E^V와 E^{VI} 및 이들과 연결된 탄소 원자들은 결합하여 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸과 같은 고리 구조를 형성할 수 있거나; E^{III}와 E^V (바로 인근의 탄소 원자들 상에 있는 경우) 및 이들과 연결된 탄소 원자들은 결합하여 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸과 같은 고리 구조를 형성할 수 있다;

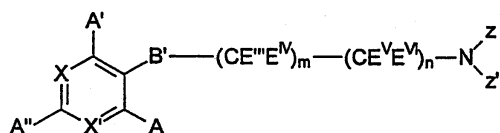
<23> Z와 Z^I는 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸 또는 이소프로필과 같이 C₁-C₈, 바람직하게는 C₁-C₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬), 치환된 알킬, 아실, 알콕시카르보닐 또는 아릴옥시카르보닐이고; 바람직하게는 Z와 Z^I 중 적어도 하나가 수소이거나, Z와 Z^I 모두가 수소이며, 가장 바람직하게는 Z가 수소이고 Z^I는 메틸이다. 다르

계는, Z가 수소이고, Z^I 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만틸, 퀴누클리디닐, 피리디닐, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 페닐, 벤질, 티아졸릴 또는 옥사졸릴 (전술한 것중 어떤 것은 알킬, 알콕시, 할로 또는 아미노 치환기와 같은 하나 이상의 치환기로 적당하게 치환될 수 있다)과 같은 고리 구조 (사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 아릴)를 나타낸다; 이와는 달리, Z는 수소이고, Z^I 는 프로파르길이다; 다르게는, Z, Z^I 및 이들에 연결된 질소 원자는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 2-이미노-2,3-디히드로티아졸릴 또는 2-이미노-2,3-디히드로옥사졸릴과 같은 고리 구조를 형성할 수 있으며, 어떤 조건에서는 피페라지닐 (예를 들면, 피페라진)을 형성할 수 있다; Z^I 과 E^V (식중, n은 1) 및 이들에 연결된 탄소 및 질소 원자들은 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐과 같은 단환 구조 (monocyclic ring structure)를 형성하거나, 3-(2-아자바이사이클로[4.2.0]옥틸), 3-(2-아자바이사이클로[2.2.2]옥틸), 또는 3-(2-아자바이사이클로[2.2.1]헵틸)과 같은 이환 구조 (bicyclic ring structure)를 형성한다; 그러나, 바람직한 것은 Z^I 과 E^V 및 이들에 연결된 탄소 및 질소 원자들이 결합하여 E^{VI} 나 E^{III} 중 어느 것도 치환 또는 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 벤즈히드릴 또는 벤질이 아닌 고리를 형성한다; Z^I 과 E^{III} (n은 1)과 이들에 연결된 탄소 및 질소 원자들은 결합하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐과 같은 단환 구조 또는 3-(2-아자바이사이클로[4.2.0]옥틸), 3-(2-아자바이사이클로[2.2.2]옥틸), 3-(2-아자바이사이클로[2.2.1]헵틸)과 같은 이환 구조를 형성할 수 있다; Z, Z^I 및 E^V (n은 1)와 이들에 연결된 탄소 및 질소 원자들은 결합하여 퀴누클리디닐, 2-(1-아자바이사이클로[2.2.1]-헵틸) 또는 2-(1-아자바이사이클로[3.3.0]옥틸)과 같은 이환 구조 또는 아자아다만틸과 같은 삼환 구조를 형성할 수 있다; Z^I , E^V 및 E^{VI} (n은 1)과 이들에 연결된 탄소 및 질소 원자들은 결합하여 1-(2-아자바이사이클로[2.2.1]헵틸)과 같은 이환 구조를 형성할 수 있다; 그리고, Z, Z^I , E^V 및 E^{VI} (n은 1)와 이들에 연결된 탄소 및 질소 원자들은 결합하여 삼환 구조를 형성할 수 있다. X와 X'가 치환중에 결합된 탄소 원자인 경우에, 통상 치환중은 약 -0.3 내지 약 0.75의 시그마 m값, 대개의 경우에는 약 -0.25 내지 약 0.6의 시그마 m값을 갖는다. 어떤 경우에는 치환중이 0이 아닌 시그마 m값을 갖는 것을 특징으로 한다. 어떤 화합물에서는, X가 질소이고; 다른 화합물에서는 X'가 질소이며; 다른 화합물에서는 X와 X'가 모두 질소이다. A, A' 및 A"는 각각 X와 X'에 대하여 전술한 방향족 탄소 원자에 대한 치환중으로서 기재한 중들을 나타내는데, 통상은 수소, 할로 (예를 들면, F, Cl, Br, 또는 I), 알킬 (예를 들면, 직쇄 또는 분지쇄의 저급 C₁₋₈ 알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸), 또는 NX^{III}X^{IV} (X^{III} 및 X^{IV}는 각각 수소 또는 C₁₋₈, 바람직하게는 C₁₋₅ 알킬을 포함하는 저급 아킬이다)을 포함한다. 또한, 매우 바람직하게는 A가 수소이고, 바람직하게는 A'가 수소이며, 통상은 A"가 수소이다. 일반적으로, A와 A'는 모두 수소이고; 때로는 A와 A'가 수소이며 A"는 아미노, 메틸 또는 에틸이며; A, A' 및 A"가 모두 수소인 경우도 있다. (X 또는 X'가 치환기 성분에 결합된 탄소인 경우) A, A' 또는 A"의 인접한 치환기들은 결합하여 에테르, 아세탈, 케탈, 아민, 케톤, 락톤, 락탐, 카바메이트 또는 우레아 관능기들을 포함하는 (그러나 이들로서 한정되지는 않음) 하나 이상의 포화 또는 불포화, 치환 또는 비치환된 탄소환 고리 또는 헤테로 고리를 형성할 수 있다. 바람직한 구현예에 있어서, m은 1 또는 2이고, n은 1이며, E^I , E^{II} , E^{III} , E^{IV} 및 E^{VI} 는 각각 수소이고, E^V 는 수소 또는 알킬 (예를 들면, 메틸)이다. E^I , E^{II} , E^{III} , E^{IV} , E^V 및 E^{VI} 각각의 동일성과 위치에 따라서 화합물들은 광학적으로 활성일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 알케닐 측쇄내에 키랄 중심을 가질 수 있는데, 예를 들면 화합물은 E^{III} , E^{IV} , E^V 및 E^{VI} 를 어떤 것을 선택하느냐에 따라서 R 또는 S 배치를 가질 수 있으며 S 배치가 바람직하다. E^I , E^{II} , E^{III} , E^{IV} , E^V 및 E^{VI} 에 따라서 본 발명의 화합물은 키랄 중심을 가지며, 본 발명은 거울상 이성체 화합물뿐 아니라 이들 화합물의 라세미 혼합물에 관한 것이다. 통상, E^I , E^{II} , E^{III} , E^{IV} , E^V 및 E^{VI} 으로 표시되는 치환기들 중에서 최대 약 4개, 빈번하게는 최대 약 3개, 보통은 0, 1 또는 2개가 비수소 치환기 (예를 들면, 저급 알킬 또는 할로-치환 저급 알킬)가 되도록 m, n, E^I , E^{II} , E^{III} , E^{IV} , E^V 및 E^{VI} 를 선택한다. 통상, X는 CH, CBr 또는 COR이다. 가장 바람직하게는, X'가 질소이다. 그러나, 다른 바람직한 화합물은 X'가 C-NR'R", C-OR' 또는 -C-NO₂, 더 바람직하게는 C-NH₂, C-NHCH₂ 또는 C-N(CH₃)₂이며, 가장 바람직하게는 NH₂인 화합물이다. 또한, X가 치환중에 결합된 탄소인 경우에, 치환중은 H, Br 또는 OR' (식중, R'는 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 3급 부틸임)인 것이 바람직하다. B'의 동일성 여부에 따라서, B', A' 및 이들에 연결된 탄소 원자들은 결합하여 고리 구조 (예

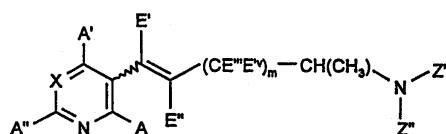
를 들면, 5 또는 6원 고리)를 형성할 수 있으며; B'와 E^{III} 및 이들 사이에 있는 원자들은 결합하여 고리 구조 (예를 들면, 싸이클로알킬, 치환된 싸이클로알킬, 헤테로싸이클릴, 치환된 헤테로싸이클릴)를 형성할 수 있다. 보다 구체적으로는, A, A^I, A^{II} 및 (X와 X'가 각각 탄소인 경우에) X 또는 X'의 치환기들은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 헤테로싸이클릴, 치환된 헤테로싸이클릴, 싸이클로알킬, 치환된 싸이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, F, Cl, Br, I, NR'R'', CF₃, OH, CN, NO₂, C₂R', SH, SCH₃, N₃, SO₂CH₃, OR', (CR'R'')_qOR', O-(CR'R'')_qC₂R', SR', C(=O)NR'R'', NR'C(=O)R'', C(=O)R', (CR'R'')_qC₂R', C(=O)OR', OC(=O)R', OC(=O)NR'R'' 및 NR'C(=O)OR'' [식중, q는 1 내지 6의 정수이고, R' 및 R''는 각각 수소 또는 알킬 (예를 들면, C₁ - C₁₀ 알킬, 바람직하게는 C₁ - C₅ 알킬, 더 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 이소부틸), 싸이클로알킬 (예를 들면, 싸이클로프로필, 싸이클로부틸, 싸이클로펜틸, 싸이클로헥실, 싸이클로헵틸 및 아다만틸), 헤테로 고리 부분의 헤테로 원자가 두개 이상의 탄소 원자에 의해 임의의 다른 질소, 산소 또는 황 원자로부터 분리된 비방향족 헤테로 고리 (예를 들면, 퀴놀리딘, 피롤리딘 및 피페리딘), 방향족기-함유종 (예를 들면, 피리딘, 퀴놀리딘, 피리미딘, 푸라닐, 페닐 및 벤질인데, 이들중 어떤 것은 알킬, 알콕시, 할로 또는 아미노 치환기와 같은 하나 이상의 치환기로 적당하게 치환될 수 있다)]를 포함한다. 다른 대표적인 방향족 고리 시스템들은 참고문헌 [Gibson et al., *J. Med. Chem.* **39**:4065 (1996)]에 개시되어 있다.

<24> 본 명세서에서 사용된 "알킬"은 메틸, 에틸 또는 이소프로필과 같은, C₁ - C₈, 바람직하게는 C₁ - C₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다; "치환된 알킬"은 히드록실, 알콕시, 메르캅토, 아릴, 헤테로싸이클로, 할로, 아미노, 카르복실, 카르바밀, 시아노 등과 같은 하나 또는 그 이상의 치환기를 더 포함하는 알킬 라디칼을 의미한다; "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지고 있는, C₁ - C₈, 바람직하게는 C₁ - C₅의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다; "치환된 알케닐"은 전술한 바와 같은 치환기들을 하나 이상 더 포함하는 알케닐 라디칼을 의미한다; "싸이클로알킬"은 3 내지 8개, 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리-함유 라디칼을 의미한다; "치환된 싸이클로알킬"은 전술한 바와 같은 치환기들을 하나 이상 더 포함하는 싸이클로알킬을 의미한다; "아릴"은 탄소수 6 내지 10개의 방향족 라디칼을 의미한다; "치환된 아릴"은 전술한 바와 같은 치환기들을 하나 이상 더 포함하는 아릴 라디칼을 의미한다; "알킬아릴"은 알킬-치환 아릴 라디칼을 의미한다; "치환된 알킬아릴"은 전술한 바와 같은 치환기들을 하나 이상 더 포함하는 알킬아릴 라디칼을 의미한다; "아릴알킬"은 아릴-치환 알킬 라디칼을 의미한다; "치환된 아릴알킬"은 전술한 바와 같은 치환기들을 하나 이상 더 포함하는 아릴알킬 라디칼을 의미한다; "헤테로싸이클릴"은 하나 이상의 헤테로 원자 (예를 들면, O, N, S)를 고리 구조의 일부로서 포함하며 고리에 2 내지 7개의 탄소 원자를 가지고 있는 포화 또는 불포화 고리형 라디칼을 의미한다; "치환된 헤테로싸이클릴"은 전술한 바와 같은 치환기들을 하나 이상 더 포함하는 헤테로싸이클릴 라디칼을 의미한다; "아실"은 포르밀, 아세틸 또는 프로파노일과 같이, C₁ - C₈, 바람직하게는 C₁ - C₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬- 또는 치환된 알킬-카르보닐 라디칼을 의미한다; "알콕시카르보닐"은 0-카르보닐 부분에 결합되어 있는 알킬 또는 치환된 알킬 라디칼을 의미한다; 그리고 "아릴옥시카르보닐"은 0-카르보닐 부분에 결합되어 있는 아릴 또는 치환된 아릴 라디칼을 의미한다.

<25> 이들중 특히 관심을 가질 수 있는 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 화합물들이다:



및



<26>

<27> 식중, n, m, E^I, E^{II}, E^{III}, E^{IV}, X, X', Z, Z', Z'', A, A' 및 A''는 전술한 바와 같이 정의되며, 구조 중의 파상

선은 화합물이 시스형(Z) 또는 트랜스형(E)을 가질 수 있다는 것을 의미한다. 그러한 화합물은 바람직하게는 트랜스형(E)을 갖는다.

<28>

본 발명의 대표적인 화합물은 (3E) 및 (3Z)-N-메틸-4-(3-피리딜)-2-메틸-3-부텐-1-아민, (3E) 및 (3Z)-N-메틸-4-(3-피리딜)-3-메틸-3-부텐-1-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-헥센-1-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-2-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-3-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민, 4(E) 및 4(Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-1,1,1-트리플루오로-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-1-아민, 4(E) 및 4(Z)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-2-아민, (1E) 및 (1Z)-N-메틸-1-(3-피리딜)-1-옥텐-4-아민, (1E) 및 (1Z)-N-메틸-1-(3-피리딜)-5-메틸-1-헵텐-4-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-2-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-헥센-2-아민, (5E) 및 (5Z)-N-메틸-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-3-아민, (3E) 및 (3Z)-4-(3-피리딜)-2-메틸-3-부텐-1-아민, (3E) 및 (3Z)-4-(3-피리딜)-3-메틸-3-부텐-1-아민, (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-헥센-3-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-2-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-3-메틸-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-1,1,1-트리플루오로-4-펜텐-2-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-1-아민, (4E) 및 (4Z)-5-(3-피리딜)-4-메틸-4-펜텐-2-아민, (1E) 및 (1Z)-1-(3-피리딜)-1-옥텐-4-아민, (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-2-아민, (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-헥센-2-아민 및 (5E) 및 (5Z)-6-(3-피리딜)-5-메틸-5-헥센-3-아민이다. 그 전체가 인용으로서 본 명세서에 포함되어 있는 미국 특허 제5,616,716호 (Dull 등) 참조. 다른 대표적인 화합물들이 미국 특허 제5,212,188호 (Caldwell 등)에 개시되어 있는데 이 특허의 내용은 그 전체가 인용으로서 본 명세서에 포함되어 있으며, 미국 특허 제5,616,707호 (Crooks 등), 제5,663,356호 (Reucroft 등), 제5,811,442호 (Bencherif 등) 및 제5,861,423호 (Caldwell 등)에도 개시되어 있다.

<29>

본 발명에서 유용한 아릴 치환 올레핀 아민 화합물을 합성하여 생산하는 방법은 다양할 것이다. 참고문헌 [Loffler et al., *Chem. Ber.*, **42**, pp.3431-3438(1909) 및 Laforge, *J.A.C.S.*, **50**, p.2477(1928)]에 개시된 방법에 따라서 치환된 니코틴계 화합물로부터 (E)-메타니코틴계 화합물을 제조할 수 있다. 참고문헌 [Acheson et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2**, pp. 579-585 (1980)]에 개시된 일반적인 방법에 따라서 상응하는 6-치환 니코틴계 화합물로부터 6-치환 메타니코틴계 화합물을 제조할 수 있다. 이 화합물의 제조에 필요한 전구체인 6-치환 니코틴계 화합물은 참고문헌 [Rondahl, *Acta Pharm. Suec.*, **14**, pp. 113-118 (1997)]에 개시된 일반적인 방법에 따라서 6-치환 니코틴산 에스테르로부터 합성될 수 있다. 5-치환 메타니코틴계 화합물은 참고문헌 [Acheson et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2**, pp. 579-585 (1980)]에 개시된 일반적인 방법에 따라서 상응하는 5-치환 니코틴계 화합물로부터 제조될 수 있다. 5-할로-치환 니코틴계 화합물 (예를 들면, 플루오로- 및 브로모-치환 니코틴계 화합물) 및 5-아미노 니코틴계 화합물은 참고문헌 [Rondahl, *Act. Pharm. Suec.*, **14**, pp. 113-118 (1997)]에 개시된 일반적인 방법에 따라서 제조될 수 있다. 5-트리플루오로메틸 니코틴계 화합물은 참고문헌 [Ashimori et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **38(9)**, pp. 2446-2458 (1990) 및 Rondahl, *Act. Pharm. Suec.*, **14**, pp. 113-118 (1997)]에 개시된 방법과 물질을 이용하여 제조될 수 있다.

<30>

또한, 방향족 할라이드와 보호된 아민 치환기를 포함하는 말단 올레핀을 팔라듐 촉매로 커플링 반응 (palladium catalysed coupling reaction)시키고, 보호기를 제거하여 1급 아민을 수득한 다음, 임의로 알킬화 반응시켜서 2급 또는 3급 아민을 제공함으로써 메타니코틴계 화합물을 얻을 수 있다. 특히, 어떤 메타니코틴계 화합물은 3-할로-치환 피리딘 화합물, 5-치환 피리딘 화합물 또는 5-할로-치환 피리미딘 화합물을, 보호된 아민 관능기를 가지고 있는 올레핀 (예를 들면, 프탈이미드염을 3-할로-1-프로펜, 4-할로-1-부텐, 5-할로-1-펜텐 또는 6-할로-1-헥센과 반응시켜 얻은 올레핀)과 팔라듐 촉매 커플링 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 참고문헌 [Frank et al., *J. Org. Chem.*, **42(15)**, pp. 2947-2949 (1978) 및 Malek et al., *J. Org. Chem.*, **47**, pp. 5395-5397 (1982)] 참조. 다르게는, 4-(N-메틸-N-3급-부틸옥시카르보닐)아미노부티르산 메틸 에스테르와 같은 N-보호된 변성 아미노산 잔기를 적당한 아릴 할라이드와 부틸 리튬으로부터 유도될 수 있는 아릴 리튬 화합물과 커플링시켜서 소정의 메타니코틴계 화합물을 제조할 수도 있다. 이어서, 생성되는 N-보호된 아릴 케톤을 상응하는 알콜로 화학적으로 환원시키고 알킬 할라이드로 전환시킨 다음 디히드로할로겐화시켜서 올레핀 관능기를 도입한다. 다음으로, N-보호기를 제거하면 소망하는 메타니코틴계 화합물이 제공된다.

<31>

(Z)-메타니코틴계 화합물을 제공하는 서로 다른 많은 방법들이 있다. 그 한 방법으로서, (Z)-메타니코틴계 화합물을 E와 Z 이성체의 혼합물인 니코틴계 화합물로부터 합성할 수 있다; 그리고, 참고문헌 [Sprouse et al., *Abstracts of Papers*, p. 32, *Coresta/TCRC Joint Conference* (1972)]에 기재된 것과 같은 방법을 이용하여 크로마토그래피함으로써 (Z)-메타니코틴계 화합물을 분리할 수 있다. 다른 방법으로는, 상응하는 아세틸렌 화합물

(예를 들면, N-메틸-4-(3-피리디닐)-3-부텐-1-아민계 화합물)을 제어 수소화반응 (controlled hydrogenation) 시켜서 메타니코틴계 화합물을 제조할 수도 있다. 예를 들면, 특정 5-치환 (Z)-메타니코틴계 화합물과 특정 6-치환 (Z)-메타니코틴계 화합물은 5-치환-3-피리딘카르복스알데하이드 및 6-치환-3-피리딘카르복스알데하이드로부터 각각 제조될 수 있다. (Z)-메타니코틴계 화합물의 대표적인 합성 방법이 미국 특허 제5,597,919호 (Dull 등)에 개시되어 있다.

<32>

아릴 치환 올레핀 아민 화합물의 (Z)-올레핀 이성체를 합성하여 제조할 수 있는 방법들이 많이 있다. 그 한가지 시도로서, 참고문헌 [H.Lindlar et al., *Org. Syn.* **46**: 89 (1966)]에 개시된 방법에 따라서 시판중인 린들라 촉매 (Lindlar catalyst: Aldrich Chemical Company)를 이용하여 상응하는 알킬닐 화합물 (예를 들면, N-메틸-5-(3-피리디닐)-4-부텐-2-아민계 화합물)을 제어 수소화반응시켜서 아릴 치환 올레핀 아민 화합물의 (Z)-이성체를 제조할 수 있다. 필요한 알킬닐 화합물은 방향족 할라이드, 바람직하게는 3-브로모피리딘계 또는 3-요오도피리딘계 화합물을 알킬닐 측쇄 화합물 (예를 들면, N-메틸-4-펜텐-2-아민계 화합물)과 함께 팔라듐 촉매 커플링 반응시켜서 필요한 알킬닐 화합물을 제조할 수 있다. 통상, 참고문헌 [L. Bleicher et al., *Synlett.* 1115(1995)]에 개시된 방법은, 요오드화구리(I)와 트리페닐포스핀 및 염기인 탄산칼륨의 존재하에서 아릴 할라이드를 모노치환된 알킨과 팔라듐 촉매로 커플링 반응시키는데 사용된다. 시판중인 4-펜텐-2-올 (Aldrich Chemical Company)을 피리딘중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 처리한 다음, 생성되는 4-펜텐-2-올 p-톨루엔설포네이트를 40% 수용액 또는 테트라히드로푸란 중의 2.0M 용액 상태인 과량의 메틸아민과 반응시켜서 N-메틸-4-펜텐-2-아민과 같은 알킬닐 화합물을 제조할 수 있다. 어떤 경우에는, N-메틸-4-펜텐-2-아민계 화합물을 디-3급-부틸 디카보네이트로 처리하여 상기 화합물의 아미노 관능기를 보호하여 3급-부톡시카르보닐 보호된 아민계 화합물을 제공할 필요가 있다. 이러한 보호된 아민 화합물을 아릴 할라이드와 팔라듐 촉매로 커플링 반응시킨 다음 생성되는 알킬닐 화합물을 제어 수소화반응시킬 수 있는데, 이러한 일련의 반응이 비보호된 아민 화합물에 비하여 훨씬 용이하게 진행될 수 있다. 트리플루오로아세트산과 같은 강산을 이용하여 3급-부톡시카르보닐 보호기를 쉽게 제거하여 아릴 치환 올레핀 아민 화합물의 (Z)-올레핀 이성체를 수득할 수 있다.

<33>

아릴 치환된 올레핀 아민 화합물을 합성하여 제조할 수 있는 방법은 다양할 것이다. 4-펜텐-2-올과 같은 올레핀 알콜을 3-브로모피리딘 또는 3-요오도피리딘과 같은 방향족 할라이드와 축합시킨다. 통상, 참고문헌 [Frank et al., *J. Org. Chem.*, **43**, pp. 2947-2949 (1978) 및 Malek et al., *J. Org. Chem.*, **47**, pp. 5395-5397 (1982)]에 개시된 바와 같이 올레핀과 방향족 할라이드를 팔라듐 촉매로 커플링시키는 반응들이 사용된다. 올레핀 알콜을 커플링하기 전에 3급-부틸디메틸실릴 에테르로서 보호할 수 있다. 이어서, 탈실릴화 반응시켜서 올레핀 알콜을 생성한다. 이어서, 참고문헌 [deCosta et al., *J. Org. Chem.*, **35**, pp. 4334-4343 (1992)]에 개시된 바와 같은 방법에 따라서 알콜 축합 생성물을 아민으로 전환시킨다. 통상, 메탄설포닐 클로라이드 또는 p-톨루엔설포닐 클로라이드를 이용하여 알콜을 활성화시킨 다음, 암모니아나 1급 또는 2급 아민을 이용하여 메실레이트화 또는 토실레이트화시킴으로써 알콜 축합 생성물을 아릴 치환 올레핀 아민으로 전환시킨다. 즉, 아민이 암모니아인 경우에 아릴 치환 올레핀 1급 아민 화합물이 제공되고; 아민이 메틸아민 또는 싸이클로부틸아민과 같은 1급 아민인 경우에는 아릴 치환 올레핀 2급 아민이 생성되며; 아민이 디메틸아민 또는 피롤리딘과 같은 2급 아민이면 아릴 치환 올레핀 3급 아민 화합물이 제공된다. 다른 대표적인 올레핀 알콜로는 4-펜텐-1-올, 5-헥센-2-올, 5-헥센-3-올, 3-메틸-3-부텐-1-올, 2-메틸-3-부텐-1-올, 4-메틸-4-펜텐-1-올, 4-메틸-4-펜텐-2-올, 1-옥텐-4-올, 5-메틸-1-헵텐-4-올, 4-메틸-5-헥센-2-올, 5-메틸-5-헥센-2-올, 5-헥센-2-올 및 5-메틸-5-헥센-3-올이 있다. 1,1,1-트리플루오로-4-펜텐-2-올과 같은 트리플루오로페닐-치환 올레핀 알콜은 참고문헌 [Kubota et al., *Tetrahedron Letters*, Vol. 33(10), pp.1351-1354 (1992)]에 개시된 방법에 따라서 1-에톡시-2,2,2-트리플루오로에탄올 및 알릴트리메틸실란으로부터, 또는 참고문헌 [Ishihara et al., *Tetrahedron Letters*, Vol. 34(56), pp. 5777-5780 (1993)]에 개시된 방법에 따라서 트리플루오로아세트산 에틸 에스테르 및 알릴트리부틸스테인 (allyltributylstannane)으로부터 제조될 수 있다. 어떤 올레핀 알콜은 광학적으로 활성이며, 상응하는 광학적 활성형 아릴 치환 올레핀 아민 화합물을 제공하도록 거울상 이성체 혼합물 또는 순수 거울상 이성체로서 사용될 수 있다. 메탈릴 알콜과 같은 올레핀 알릴 알콜을 방향족 할라이드와 반응시키면 아릴 치환 올레핀 알데하이드가 생성되고; 생성되는 알데하이드를 환원적 아민화 (예를 들면, 알킬 아민 및 나트륨 시아노보로하이드라이드를 이용하여 처리함)에 의해 아릴 치환 올레핀 아민 화합물로 전환시킬 수 있다. 바람직한 방향족 할라이드는 3-브로모피리딘계 화합물 및 3-요오도피리딘계 화합물이다. 통상, 3-할로피리딘계 화합물과 같은 화합물의 치환기들은 화학물질 (예를 들면, 토실클로라이드 및 메틸아민)과의 접촉 및 아릴 치환 올레핀 아민 화합물 제조시의 반응 조건들을 견딜 수 있는 것이다. 다르게는, -OH, NH₂ 및 -SH와 같은 치환기들은 상응하는 아실 화합물로서 보호되거나, -Hf와 같은 치환기들은 프탈이미드 관능기로서 보호될 수 있다.

<34>

(4E)-N-메틸-5-(5-이소프로폭시-3-피리딜)-4-펜텐-2-아민과 같이 분지쇄를 갖는 아실 치환 올레핀 아민 화합물을 제공하는 방법들은 다양할 것이다. 그 하나의 시도에 의하면, 측쇄인 N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-4-펜텐-2-아민을 Heck (Heck) 반응 조건 하에서 3-치환 5-할로-치환 피리딘, 5-브로모-3-이소프로폭시피리딘과 커플링 반응시킨 다음 3급-부톡시카르보닐 보호기를 제거하는 수렴 방식 (convergent reaction)에 의해 상기 예시 화합물을 합성할 수 있다. 통상, 참고문헌 [W.C.Frank et al., *J. Org. Chem.***43**: 2947 (1978) 및 N.J.Malek et al., *J. Org. Chem.***47**: 5395 (1982)]에 열거된 것과 같은, 올레핀과 방향족 할라이드의 팔라듐-촉매 커플링 반응 관련 방법이 사용된다. 이 방법에 필요한 N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-4-펜텐-2-아민은 다음과 같이 합성될 수 있다: (i) 시판중인 4-펜텐-2-올 (Aldrich Chemical Company, Lancaster Synthesis Inc.)을 피리딘 중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 처리하여 4-펜텐-2-올 p-톨루엔설포네이트를 수득한다 [T. Michel. et al., *Liebigs Ann.***11**: 1811 (1996)에 이미 개시되어 있음]; (ii) 생성되는 토실레이트를 40% 수용액인 20몰 당량의 메틸아민과 함께 가열하여 N-메틸-4-펜텐-2-아민을 수득한다; 그리고 (iii) 참고문헌 [A. Viola et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*(**21**): 1429 (1984)]에 이미 언급된 바와 같이, 생성되는 아민을 무수 테트라히드로푸란중의 1.2몰 당량의 디-3급-부틸 디카보네이트와 반응시켜서 측쇄, N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-4-펜텐-2-아민을 수득한다. 할로-치환된 피리딘 (예를 들면, 5-브로모-3-이소프로폭시피리딘)은 두개의 서로 다른 경로에 의해 합성될 수 있다. 그 하나의 제조방법은, 3,5-디브로모피리딘을 밀봉 유리관에 넣고 구리 분말 (3,5-디브로모피리딘을 기준으로 하여 5중량%)의 존재하에서 무수 이소프로판올 중의 2몰 당량의 포타슘 이소프로폭시드와 함께 140℃에서 14시간 동안 가열하여 5-브로모-3-이소프로폭시피리딘을 수득한다. 5-브로모니코틴산으로부터 5-브로모-3-이소프로폭시피리딘을 제조하는 두번째 방법은 다음과 같다: (i) 5-브로모니코틴산을 티오닐 클로라이드로 처리한 다음 중간산물인 산 클로라이드를 암모니아수와 반응시켜서 5-브로모니코틴아미드로 전환시킨다. (ii) 참고문헌 [C.V.Greco et al., *J. Heterocyclic Chem.***7**(**4**): 761 (1970)]에 이미 개시된 바와 같이, 생성되는 5-브로모니코틴아미드를 수산화나트륨과 70% 과염소산칼슘 용액으로 처리하여 호프만 분해반응시킨다; 그리고, (iii) 참고문헌 [C.V.Greco et al., *J. Heterocyclic Chem.***7**(**4**): 761 (1970)]에 이미 개시된 바와 같이, 생성되는 3-아미노-5-브로모피리딘을 산성 조건하에서 아질산이소아밀 (isoamyl nitrite)로 디아조화시킨 다음, 중간산물인 디아조늄염을 이소프로판올로 처리하여 5-브로모-3-이소프로폭시피리딘을 수득한다. 5-브로모-3-이소프로폭시피리딘과 N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-4-펜텐-2-아민의 팔라듐-촉매 커플링 반응은 아세토니트릴-트리에틸아민 (2:1, v,v)에서, 1몰%의 아세트산팔라듐 (II)과 4몰%의 트리-o-톨릴포스핀으로 이루어진 촉매를 이용하여 실시된다. 이 반응에 따르면 반응 성분들을 80℃에서 20시간 동안 가열하여 (4E)-N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-5-(5-이소프로폭시-3-피리딜)-4-펜텐-2-아민을 수득할 수 있다. 0℃에서 아니솔 중의 30몰 당량의 트리플루오로아세트산으로 처리하여 3급-부톡시카르보닐 보호기를 제거하여 (4E)-N-메틸-5-(5-이소프로폭시-3-피리딜)-4-펜텐-2-아민을 제공한다.

<35>

분지쇄를 갖는 아릴 치환 올레핀 화합물을 제공하는 방법은 다양할 것이다. 한 가지 시도로서, Heck 반응 조건 하에서, 할로-치환 피리딘, 5-브로모-3-메톡시피리딘을 2급 알콜 관능기, 4-펜텐-2-올을 포함하는 올레핀과 커플링 반응시키고, 생성되는 피리딜 알콜 중간산물을 그의 p-톨루엔설포네이트 에스테르로 전환시킨 다음 메틸아민으로 처리하여 (4E)-N-메틸-5-(5-메톡시-3-피리딜)-4-펜텐-2-아민과 같은 화합물을 합성할 수 있다. 통상, 참고문헌, [W.C.Frank et al., *J. Org. Chem.***43**: 2947 (1978) 및 N.J.Malek et al., *J. Org. Chem.***47**: 5395 (1982)]에 열거된 것과 같은, 올레핀과 방향족 할라이드의 팔라듐-촉매 커플링 반응 관련 방법이 사용된다. 반응에 필요한 할로-치환 피리딘, 5-브로모-3-메톡시피리딘은 참고문헌 [H.J.den Hertog et al., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **74**:1171 (1955)]에 개시된 것과 유사한 방법에 의해 합성되는데, 즉, 3,5-디브로모피리딘을 밀봉 유리관 속에 넣고 구리 분말 (3,5-디브로모피리딘의 중량을 기준으로 하여 5중량%)의 존재 하에서 무수 메탄올 중의 2.5몰 당량의 소듐 메톡사이드와 함께 150℃에서 14시간 동안 가열하여 5-브로모-3-메톡시피리딘을 제조한다. 1몰%의 아세트산 팔라듐 (II)과 4몰%의 트리-o-톨릴포스핀으로 이루어진 촉매를 이용하여, 상기에서 생성된 5-브로모-3-메톡시피리딘 (참고문헌 [D.L.Comins, et al., *J.Org. Chem.***55**:69 (1990)] 참조)을 아세토니트릴-트리에틸아민 (1.1:1, v/v)중의 4-펜텐-2-올과 커플링시킬 수 있다. 이 반응은 성분들을 밀봉 유리관에 넣고 140℃에서 14시간 동안 가열하여 (4E)-N-메틸-5-(5-메톡시-3-피리딜)-4-펜텐-2-올을 수득하는 것이다. 생성되는 알콜을 0℃에서 무수 피리딘 중의 2몰 당량의 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 처리하여 (4E)-N-메틸-5-(5-메톡시-3-피리딜)-4-펜텐-2-올 p-톨루엔설포네이트를 제조한다. 소량의 에탄올을 공용매로서 포함하는 40% 수용액인 120몰 당량의 메틸아민으로 토실레이트 중간산물을 처리하여 (4E)-N-메틸-5-(5-메톡시-3-피리딜)-4-펜텐-2-아민을 생산한다.

<36>

(2S)-(4E)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민과 같이 광학적으로 활성인 아릴 치환 올레핀 아민 화합물을 제공하는 방법은 다양할 것이다. 그 하나의 시도로서, 할로-치환 피리딘, 3-브로모피리딘을 Heck 반응 조건 하에서

키랄, 2급 알콜 관능기, (2R)-4-펜텐-2-올을 가지고 있는 올레핀과 커플링 반응시키면 상기 예시 화합물이 합성된다. 생성되는 키랄 피리딜 알콜 중간산물, (2R)-(4E)-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-올을 그의 상응하는 p-톨루엔설포네이트 에스테르로 전환시킨 다음, 메틸아민으로 처리하면 입체배치가 반전된 토실레이트 치환이 일어난다. 통상, 참고문헌, [W.C.Frank et al., *J. Org. Chem.***43**: 2947 (1978) 및 N.J.Malek et al., *J. Org. Chem.***47**: 5395 (1982)]에 열거된 것과 같은, 방향족 할라이드와 올레핀의 팔라듐-촉매 커플링 반응 관련 방법이 사용된다. 참고문헌 [A.Kalivretenos, J.K.Stille 및 L.S.Hegedus, *J.Org.Chem.***56**:2883 (1991)]에 개시된 일반적인 합성 방법에 따라서, 키랄 에폭시드, (R)-(+)-프로필렌 옥사이드 (Fluka Chemical Company에서 시판)를 저온 (-25 내지 -10℃)에서 테트라히드로푸란 중의 브롬화비닐마그네슘으로 처리하면 키랄 촉매, (2R)-4-펜텐-2-올을 얻을 수 있다. 생성되는 키랄 알콜을, 1몰%의 아세트산 팔라듐 (II)과 4몰%의 트리-o-톨릴포스핀으로 이루어진 촉매를 이용하여 아세토니트릴-트리에틸아민 (1:1, v/v)중의 3-브로모피리딘과 핵크 반응시킨다. 이 반응은 성분들을 밀봉 유리관에 넣고 140℃에서 14시간 동안 가열하여 핵크 반응 생성물, (2R)-(4E)-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-올을 생산하는 반응이다. 생성되는 키랄 피리딜 알콜을 0℃에서 무수 피리딘 중의 3몰 당량의 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 처리하여 토실레이트 중간산물을 수득한다. p-톨루엔설포네이트 에스테르를, 소량의 에탄올을 공용매로서 포함하는 40% 수용액인 82몰 당량의 메틸아민과 함께 가열하여 (2S)-(4E)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민을 생성한다. 이와 유사한 방법으로, 3-브로모피리딘과 (2S)-4-펜텐-2-올을 핵크 커플링 반응시켜서 (2S)-(4E)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민과 같은 상응하는 아릴 치환 올레핀 아민 거울상 이성체를 합성할 수 있다. 생성되는 중간산물, (2S)-(4E)-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-올을 그의 p-톨루엔설포네이트로 전환시킨 다음 메틸아민 치환시킨다. 참고문헌 [A.Kalivretenos, J.K.Stille, 및 L.S.Hegedus, *J.Org.Chem.***56**:2883 (1991)]에 보고된 바 있는 (R)-(+)-프로필렌 옥사이드로부터 (2R)-4-펜텐-2-올 제조방법에 개시된 것과 유사한 방법에 따라서 (S)-(-)-프로필렌 옥사이드 (Aldrich Chemical Company)로부터 키랄 알콜, (2S)-4-펜텐-2-올을 제조한다.

<37> 본 발명에서 특히 관심을 끄는 다른 화합물들은, (3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민, (3-(3-피리딜옥시)프로필)아민, (3-(5-브로모-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민, (1-메틸-3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민, (3-(5-에톡시-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민, (3-(6-메틸-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민, (3-(5-클로로-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민, (3-(2-브로모-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민, (1-메틸-3-(5-메톡시-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민, (4-(3-피리딜옥시)부틸)메틸아민, (3-페녹시프로필)메틸아민 및 (3-(3-아미노페녹시)프로필)메틸아민, (3-(4-메톡시페녹시)프로필)메틸아민과 같은 피리딜옥시알킬아민 및 페녹시알킬아민이다.

<38> 본 발명에서 유용한 소정의 페녹시알킬아민 화합물들을 제공하는 방법은 다양할 것이다. 어떤 페녹시알킬아민 화합물은, 무수 N,N-디메틸포름아미드 중의 염기 (예를 들면, 수소화나트륨)의 존재 하에서 페놀을 1,3-디클로로프로판, 1,3-디브로모프로판, 1,3-디요오도프로판, 또는 1-클로로-3-요오도프로판 (이들은 모두 Aldrich Chemical Company에서 시판된다)과 같은 1,3-디할로프로판으로 알킬화시킴으로써 제조될 수 있다. 생성되는 3-할로-1-페녹시프로판, 테트라히드로푸란 또는 수성 메탄올과 같은 용매 중의 메틸아민으로 처리하여 메틸(3-페녹시프로필)아민과 같은 페녹시알킬아민으로 전환시킬 수 있다. 본 발명에 따른 (3-페녹시프로필)메틸아민의 3-치환-페닐 동족체를 합성하여 제조하는 방법은, 페놀 대신 3-치환-페놀을 사용하는 것을 제외하고는 메틸(3-페녹시프로필)아민의 제조와 관련하여 개시된 방법과 유사하다. 어떤 경우에는 필요에 따라 보호기를 사용할 수 있다. 예를 들어, 대표적인 화합물인 (3-(3-아미노페녹시)프로필)메틸아민은, N-프탈아미도-보호 페놀, 2-(3-히드록시페닐)이소인돌린-1,3-디온 (3-아미노페놀을 프탈산 무수물로 처리하여 제조함)을 1-클로로-3-요오도프로판으로 알킬화시킴으로써 제조될 수 있다. 생성되는 중간산물인 2-(3-(3-클로로프로폭시)-페닐)이소인돌린-1,3-디온을 메탄올성 메틸아민 (methanolic methylamine)으로 처리하여 (3-(3-아미노페녹시)-프로필)메틸아민으로 전환시킬 수 있다. 본 발명에 따른 메틸(3-페녹시프로필)아민의 4-치환-페닐 동족체를 합성하여 제조하는 방법은, 페놀 대신 4-치환-페놀을 사용하는 것을 제외하고는 메틸(3-페녹시프로필)아민을 제조하는 방법과 유사하다. 예를 들어, 4-메톡시페놀을 (3-(4-메톡시페녹시)프로필)메틸아민으로 전환시킬 수 있다.

<39> 피리딜옥시알킬아민 화합물을 제공하는 방법은 다양할 것이다. 어떤 피리딜옥시알킬아민 화합물은, 3-히드록시피리딘을 무수 N,N-디메틸포름아미드 중의 염기 (예를 들면, 수산화나트륨)의 존재 하에서 1,3-디클로로프로판, 1,3-디브로모프로판, 1,3-디요오도프로판, 또는 1-클로로-3-요오도프로판 (이들은 모두 Aldrich Chemical Company에서 시판된다)과 같은 1,3-디할로프로판으로 알킬화시킴으로써 제조될 수 있다. 생성되는 3-할로-1-(3-피리딜옥시)프로판, 테트라히드로푸란 또는 수성 메탄올과 같은 용매 중의 메틸아민으로 처리하여 (3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민과 같은 피리딜옥시알킬아민으로 전환시킬 수 있다. 하나의 대표적인 화합물인 (3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민은, 3-히드록시피리딘을 주변 온도에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 중의 1.2몰 당량의

1-클로로-3-요오도프로판 및 1.6몰 당량의 수소화나트륨으로 반응시킴으로써 제조된다. 생성되는 중간산물인 3-클로로-1-(3-피리딜옥시)프로판은 약 54%의 수율로서 얻어지는데, 이것을 가열하면서 메탄올 중의 과량 (25몰 당량)의 수성 메틸아민으로 처리하면 (3-(3-피리딜옥시 프로필)메틸아민으로 전환된다 (수율: 약 40%). (4-(3-피리딜옥시)부틸)메틸아민과 같은 피리딜옥시알킬아민 화합물은, 3-히드록시피리딘을 N,N-디메틸포름아미드 중의 염기 (예를 들면, 수소화나트륨)의 존재하에서 1,4-디요오도부탄, 1,4-디브로모부탄, 1,4-디클로로부탄 또는 1-클로로-4-요오도부탄 (이들은 모두 Aldrich Chemical Company에서 시판된다)과 같은 1,4-디할로부탄으로 알킬화시킴으로써 제조된다. 생성되는 4-할로-1-(3-피리딜옥시)부탄을 테트라히드로푸란 또는 수성 메탄올과 같은 용매 중의 메틸아민으로 처리하면 (4-(3-피리딜옥시)부틸)메틸아민과 같은 피리딜옥시알킬아민으로 전환될 수 있다.

<40> (3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민의 2-치환-3-피리딜 동족체 및 (3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민의 6-치환-3-피리딜 동족체를 합성하여 제조하는 방법은, 3-히드록시피리딘 대신 2-치환-3-히드록시피리딘과 6-치환-3-히드록시피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 (3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민을 제조하는 방법과 유사하다. 예를 들어, 이 방법을 이용하면 시판중인 2-브로모-3-히드록시피리딘과 3-히드록시-2-니트로피리딘을 각각 3-(2-브로모-(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민과 3-(2-니트로-(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민으로 전환시킬 수 있다. 이와 유사하게, 시판중인 3-히드록시-6-메틸피리딘을 3-(6-메틸-(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민으로 전환시킬 수 있다.

<41> (3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민의 5-치환-3-피리딜 동족체를 합성할 수 있는 방법은, 3-히드록시피리딘 대신 5-치환-3-히드록시피리딘을 사용하는 것을 제외하고는 (3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민의 제조방법과 유사하다. 예를 들어, 이 방법을 이용하면, 5-브로모-3-히드록시피리딘을 중간산물인 3-클로로-1-(5-브로모-3-피리딜옥시)프로판으로 전환시킨 다음, 3-(5-브로모(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민으로 전환시킬 수 있다. 5-브로모-3-히드록시피리딘은, 그 내용이 전체로서 본 명세서에 인용으로 통합되어 있는 미국 특허 제4,192,946호 (Clauson-Kaas 등)에 개시된 방법에 따라서 2-피푸틸아민으로부터 제조될 수 있다. 유사한 방법으로, 5-클로로-3-히드록시피리딘 (Aldrich Chemical Company에서 시판된다)는 3-(5-클로로(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민으로 전환될 수 있다. 유사하게는, 참고문헌 [Chen et al., *Heterocycles***24(12)**:3411 (1986)]에 개시된 방법에 따라서 제조된 5-메톡시-3-히드록시피리딘은 3-(5-메톡시(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민으로 전환될 수 있다. 유사하게는, 5-에톡시-3-히드록시피리딘은 3-(5-에톡시(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민으로 전환될 수 있다. 유사하게는, 참고문헌 [Tamura et al., *Heterocycles***15(2)**:871 (1981)]에 개시된 방법에 따라서 제조된 5-아미노-3-히드록시피리딘은 3-(5-아미노(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민으로 전환될 수 있다. 이와 유사한 방법으로, PCT WO 96/40682호에 개시된 방법에 따라서 각각 제조된 3-히드록시-5-트리플루오로메틸피리딘과 2-플루오로-5-히드록시-3-메틸피리딘은 각각 3-(5-트리플루오로메틸(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민과 3-(5-플루오로-5-메틸(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민으로 전환될 수 있다.

<42> (3-(5-치환(3-피리딜옥시))프로필)메틸아민과 같은 다수의 5-치환 동족체는, 디아조늄염을 중간산물로 하여 5-아미노-3-히드록시피리딘으로부터 제조될 수 있는 5-치환 3-히드록시피리딘으로부터 합성될 수 있다. 예를 들어, 참고문헌 [Zwart et al., *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas***74**:1062 (1955)]에 개시된 일반적인 방법에 따라서 5-아미노-3-히드록시피리딘을 5-플루오로-3-히드록시피리딘, 5-클로로-3-히드록시피리딘, 5-브로모-3-히드록시피리딘, 5-요오도-3-히드록시피리딘 또는 5-시아노-3-히드록시피리딘으로 전환시킬 수 있다. 또한, 중간산물인 상응하는 5-디아조늄염을 물과 반응시켜서 5-히드록시-치환 동족체들을 제조할 수 있다. 중간산물인 5-디아조늄염을 불화붕산 (fluoroboric acid)과 반응시켜서 5-플루오로-치환 동족체들을 제조할 수 있다. 5-아미노-3-히드록시피리딘을 염화구리의 존재하에서 아질산나트륨 및 염산과 반응시켜서 5-클로로-치환 동족체들을 제조할 수 있다. 중간산물인 상응하는 디아조늄염과 시안화구리칼륨구리를 반응시켜서 5-시아노-치환 동족체들을 제조할 수 있다. 참고문헌 [Morisawa, *J. Med. Chem.***20**:129(1977)]에 개시된, 아미노 피리딘을 니트로피리딘으로 전환시키는 일반적인 방법에 따라서 발연 황산과 과산화물을 반응시켜서 5-아미노-치환 동족체들을 상응하는 5-니트로 동족체들로 전환할 수 있다.

<43> 3-히드록시피리딘을 (참고문헌 [Gerlach et al., *Helv. Chim. Acta.***60(8)**: 2860 (1977)]에 개시된 방법에 따라 제조된) 3[(3급-부틸)디메틸실릴옥시]-1-브로모부탄과 같은 보호된 3-히드록시-1-할로부탄으로 알킬화시켜서 (3급-부틸)디메틸실릴 보호된 4-(3-피리딜옥시)부탄-2-올을 생산함으로써 (1-메틸-3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민과 같이 분지쇄를 가지고 있는 피리딜옥시알킬아민을 제조할 수 있다. 불화암모늄 또는 수성 아세트산으로 처리하여 (3급-부틸)디메틸실릴기를 제거하여 4-(3-피리딜옥시)부탄-2-올을 수득할 수 있다. 수득된 화합물을 트리에틸아민 중의 메탄설포닐 클로라이드 또는 피리딘 중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 메실화 또는 토실화한

다음 테트라히드로푸란 또는 수성 메탄올 중의 메틸아민으로 처리하여 메틸 분지쇄를 갖는 화합물 (예를 들면, (1-메틸-3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민)을 수득한다.

<44> 다르게는, (1-메틸-3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민과 같이 분지쇄를 갖는 피리딜옥시알킬아민은, 3-히드록시 피리딘을 참고문헌 [Stowell et al., *J.Org.Chem.***48**:5381 (1983)]에 개시된 방법에 따라서 제조된 1-요오도-3-부타논, 예를 들면 2-메틸-2-(2-요오도에틸)-1,3-디옥솔란으로 알킬화시킴으로써 합성될 수 있다. 생성되는 케탈, 3-(2-(1-메틸-2,5-디옥솔라닐)에톡시)피리딘을 메탄올 중의 수성 아세트산 또는 p-톨루엔설폰산으로 처리하여 보호하면 4-(3-피리딜옥시)부탄-2-올을 얻을 수 있다. 참고문헌 [Borch, *Org.Syn.***52**:124 (1972)]에 개시된 방법에 따라서 메틸아민과 소듐 시아노보로하이드라이드를 이용하여 생성되는 케톤을 환원적 아민화시켜서 (1-메틸-3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민을 수득한다. 다르게는, 중간산물, 4-(3-피리딜옥시)부탄-2-올을 소듐 보로하이드라이드로 환원시켜서 알콜, 4-(3-피리딜옥시)-부탄-2-올을 얻을 수 있다. 상기 알콜을 메실화 또는 토실화한 다음 메틸아민을 이용하여 메실레이트 또는 토실레이트 치환하여 분지쇄 피리딜옥시알킬아민, (1-메틸-3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민을 제공한다.

<45> (1-메틸-3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민과 같이 분지쇄의 피리딜옥시알킬아민의 순수 거울상 이성체를 합성하는데 키랄 출발 물질이 유용하다. 그 하나의 시도는 메틸 (R)-(-)-3-히드록시부티레이트 또는 (+)-거울상 이성체, (S)-(-)-3-히드록시부티레이트 (두 화합물 모두 Aldrich Chemical Company로부터 시판됨)을 이용하는 것이다. 예를 들어, 참고문헌 [Yuasa et al., *J.Chem.Soc., Perk.Trans.***1(5)**:465 (1996)]에 개시된 방법에 따라서 (R)-(-)-3-히드록시부티레이트를 (R)-(-)-3-테트라히드로피라닐옥시부틸 브로마이드로 전환시킬 수 있다. N,N-디메틸포름아미드 중의 수소화나트륨을 이용하여 3-히드록시피리딘을 (R)-(-)-3-테트라히드로피라닐옥시부틸 브로마이드를 알킬화시키면 4-(3-피리딜옥시)부탄-2R-올의 테트라히드로피라닐 에테르가 생산된다. 메탄올 중의 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트를 이용하여 얻어진 상기 화합물의 테트라히드로피라닐 보호기를 제거하여 4-(3-피리딜옥시)부탄-2R-올을 제공한다. 토실화 및 중간산물인 토실레이트의 메틸아민 치환과 관련된 두단계 반응을 이용하여, 상기에서 생성된 키랄 알콜을 키랄 피리딜옥시알킬아민, (1S-3-(3-피리딜옥시)프로필)메틸아민으로 만들 수 있다. 유사한 방법으로, 참고문헌 [Sakai et al., *Agric.Biol.Chem.***50(6)**: 1621 (1986)]에 개시된 방법에 따라서 (S)-(+)-히드록시부티레이트를 (S)-(+)-3-테트라히드로피라닐옥시부틸 브로마이드로 전환시킬 수 있다. 보호된 브로모 알콜은, 3-히드록시피리딘의 알킬화, 테트라히드로피라닐기의 제거, 토실화 및 중간산물인 토실레이트의 메틸아민 치환 등의 일련의 반응에 따라 상응하는 키랄 피리딜옥시알킬아민, 메틸(1R-3-(3-피리딜옥시)프로필)아민으로 전환될 수 있다.

<46> 본 발명에서 관심을 끄는 다른 화합물로는 3-아미노페닐 아민 화합물과 같은 아릴 치환 아민 화합물이 있다. 그 대표적인 화합물로는 (E)-4-(3-아미노페닐)-3-부텐-1-아민, (E)-N-메틸-4-(3-아미노페닐)-3-부텐-1-아민 및 (E)-N-메틸-5-(3-아미노페닐)-3-펜텐-2-아민이 있다.

<47> 본 발명을 실시하는데 유용한 다른 화합물을 합성에 의해 제조하는 방법은 다양할 것이다. 어떤 아릴 치환 올레핀 아민 화합물들은, 방향족 할라이드와 보호된 아민 치환기 (예를 들면, 프탈로일, 벤조일 또는 3급-부톡시카보닐 보호기들) - 함유 말단 올레핀의 팔라듐 촉매 커플링 반응, 보호기를 제거하여 1급 아민을 수득하는 반응 및 임의로 알킬화하여 2급 또는 3급 아민을 제공하는 반응에 의해 제조될 수 있다. 특히, (E)-4-(3-아미노페닐)-3-부텐-1-아민과 같은 특정 화합물들은, 보호된 아민 관능기를 갖는 올레핀 (예를 들면, 프탈이미드염과 4-할로-1-부텐의 반응에 의해 제공되는 올레핀)을 이용하여 3-브로모아닐린 또는 3-요오도아닐린 (모두 Aldrich Chemical Company 및 Lancaster Synthesis, Inc.에서 시판됨)과 같은 3-할로-치환 아닐린 화합물을 팔라듐 촉매 핵크 커플링 반응시킨 다음, 메틸아민 또는 히드라진을 이용하여 프탈로일 보호기를 제거함으로써 제조된다. 통상, 참고문헌 [W.C.Frank et al., *J. Org. Chem.*, **43**: 2947 (1978) 및 N.J.Malek et al., *J. Org. Chem.*, **47**: 5395 (1982)]에 개시된 바와 같은, 올레핀과 방향족 할라이드 간의 팔라듐-촉매 커플링에 관련된 방법이 사용된다. 유사한 방법으로, 3-할로-치환 아닐린 화합물dmf (예를 들면 프탈이미드염과 3-할로-1-프로펜, 5-할로-1-프로펜 또는 6-할로-1-헥센과의 반응에 의해 제공되는) 보호된 아민 관능기 함유 올레핀과 핵크 반응시킨 다음 메틸아민 또는 히드라진을 이용하여 프탈로일 보호기를 제거함으로써 다른 화합물들을 제조할 수 있다. 이들 반응들에 의해 제조된 1급 아민을 디-3급-부틸 디카보네이트와 연속적으로 반응시켜서 알킬화 (N-3급-부톡시카보닐 유도체 수득)한 다음 N,N-디메틸포름아미드 중의 수소화나트륨 및 알킬 할라이드 (예를 들면 요오드화 메틸, 브롬화 벤질, 브롬화 프로파르길)와 반응시킬 수 있다 (미국 특허 제5,597,919호 (Dull) 참조). 트리플루오로아세트산을 이용하여 3급-부톡시카보닐기를 제거하면 2급 아민 (즉, 상응하는 N-메틸, N-벤질, 또는 N-프로파르길 유도체)을 수득될 것이다.

<48> 이와 유사한 시도로써, 3-브로모아닐린 또는 3-요오도아닐린과 같은 3-할로-치환 아닐린을 보호된 아민 관능기

를 갖는 올레핀 (예를 들면, N-메틸-N-(3-부텐-1-일)벤즈아미드)과 팔라듐-촉매 커플링 반응시킨 다음 수성 산으로 벤조일 보호기를 제거하면 (E)-N-메틸-4-(3-아미노페닐)-3부텐-1-아민과 같은 다른 화합물들을 제조할 수 있다. 반응에 필요한 올레핀은, 탄산칼륨의 존재하에 4-브로모-1-부텐을 N,N-디메틸포름아미드 중의 과량의 축합 메틸아민과 반응시켜서 N-메틸-3-부텐-1-아민을 수득함으로써 제조될 수 있다. 수득된 화합물을 디클로로메탄 중의 벤조일 클로라이드로 처리하면 올레핀 측쇄, N-메틸-N-(3-부텐-1-일)벤즈아미드가 제공된다.

<49> (E)-N-메틸-4-(3-아미노페닐)-3-부텐-1-아민과 같은 다른 화합물들은, 3-브로모아닐린 또는 3-요오도아닐린과 3-할로-치환 아닐린을 보호된 아민 관능기를 갖는 올레핀 (예를 들면, N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-3-부텐-1-아민)과 팔라듐 촉매 커플링 반응시킨 다음 트리플루오로아세트산을 이용하여 3급-부톡시카르보닐 보호기를 제거함으로써 제조될 수 있다. 필요한 올레핀, N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-3-부텐-1-아민은, 4-브로모-1-부텐을 탄산칼륨의 존재 하에서 N,N-디메틸포름아미드 중의 과량의 축합 메틸아민과 반응시켜서 N-메틸-3-부텐-1-아민을 수득함으로써 제조될 수 있다. 수득된 화합물을 테트라히드로푸란 중의 디-3급-부틸디카르보네이트 1당량으로 처리하여 N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-3-부텐-1-아민을 수득할 수 있다.

<50> (E)-N-메틸-5-(3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민과 같이 분지된 측쇄를 갖는 아릴 치환 올레핀 아민 화합물을 제공하는 방법은 다양할 것이다. 그 하나의 시도로서, 헥크 반응 조건 하에서 측쇄, N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-4-펜텐-2-아민을 (프탈로일기로 N-보호된) 3-브로모아닐린과 같은 3-할로-치환 아닐린과 커플링 반응시킨 다음, 트리플루오로아세트산을 이용하여 3급-부톡시카르보닐 보호기를 제거하고 메틸아민을 이용하여 프탈로일 보호기를 제거하는 수렴 방식으로 상기 화합물들을 제조할 수 있다. 필요한 올레핀, N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-4-펜텐-2-아민은, 참고문헌 [T.Michel, et al., *Liebigs Ann.* **11**:1811 (1996)]에 이미 개시된 바와 같이, 시판중인 4-펜텐-2-올 (Aldrich Chemical Company, Lancaster Synthesis Inc.)을 피리딘 중의 p-톨루엔설폰닐 클로라이드로 처리하여 4-펜텐-2-올 p-톨루엔설폰네이트를 제공함으로써 제조될 수 있다. 생성되는 토실레이트를 과량의 메틸아민과 함께 가열하여 N-메틸-4-펜텐-2-아민으로 전환시킬 수 있다. 상기 전환된 아민 (참고문헌 [A.Viola et al., *J.Chem.Soc., Chem. Commun.* (**21**): 1429(1984)]에 이미 언급됨)을 무수 테트라히드로푸란 중의 디-3급-부틸 디카르보네이트로 처리하여 올레핀 아민 측쇄, N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-4-펜텐-2-아민으로 전환시킬 수 있다.

<51> 아닐린 질소를 참고문헌 [O.Mitsunobu, *Synthesis*: **1** (1981)]에 개시된 커플링 방법에 따라서 알킬화할 수 있다. 다른 관능기들을 포함하는 임의의 1급 또는 2급 알콜을 커플링 반응에 사용할 수 있다. 그 예로서, 트리페닐포스핀과 디에틸 아조디카르복실레이트의 존재 하에 3-브로모아닐린을 3-퀴누클리놀 (Aldrich Chemical Company)와 반응시키면 3-브로모-N-(3-퀴누클리닐)아닐린이 형성되는데, 이것을 전술한 바와 같은 헥크 커플링 반응에 사용할 수 있다.

<52> 전술한 바와 같은 헥크 반응 관련 합성 방법들을 이용하면 3-요오도-N-메틸아닐린과 같은 3-할로-N-알킬아닐린을 출발물질로 하여 (E)-N-메틸-4-(N-메틸-3-아미노페닐)-4-부텐-1-아민과 같은 N-알킬-3-아미노페닐 치환 올레핀 아민 화합물을 제조할 수 있다. 상기 출발물질은 참고문헌 [S.Padmanabhan et al., *Synth. Commun.* **27**: 691-699 (1997)]에 개시된 방법에 따라서 시판중인 3-요오도아닐린 (Aldrich Chemical Company, Lancaster Synthesis, Inc.)으로부터 제조될 수 있다. 3-요오도아닐린을 진한 황산의 존재하에 트리메틸오르토포르메이트로 모노메틸화한 다음 산 가수분해시켜서 3-요오도-N-메틸아닐린을 제공할 수 있다. (E)-N-메틸-4-(N,N-디메틸-3-아미노페닐)-4-부텐-1-아민과 같은 N,N-디알킬-3-아미노페닐 치환 올레핀 아민 화합물은 시판 (Karl Industries 및 Lancaster Synthesis, Inc.)중인 3-브로모-N,N-디메틸아닐린으로부터 제조될 수 있다.

<53> 다르게는, 3-부텐-1-올과 같은 올레핀 알콜은 3-브로모아닐린 또는 3-요오도아닐린과 같은 방향족 할라이드와 축합될 수 있다. 프탈산 무수물을 사용한다면 아닐린 화합물의 질소 관능기가 프탈로일 보호기에 의해 제공될 수 있다. 통상, 참고문헌 [Frank et al., *J. Org. Chem.*, **43**: 2947-2949 (1978) 및 Malek et al., *J. Org. Chem.*, **47**, pp. 5395-5397 (1982)]에 개시된 바와 같은, 올레핀과 방향족 할라이드의 팔라듐-촉매 커플링 반응이 사용된다. 커플링하기 전에, 임의로는 올레핀 알콜을 3급-부틸디메틸실릴 에테르로서 보호할 수 있다. 이어, 탈실릴화하여 올레핀 알콜을 수득한다. 다음으로, 참고문헌 [deCosta et al., *J.Org. Chem.*, **35**: 4333-4343(1992)]에 개시된 공정에 따라서 알콜 축합 생성물을 아민으로 전환시킨다. 통상, 메탄설폰닐 클로라이드 또는 p-톨루엔설폰닐 클로라이드를 이용하여 알콜을 활성화시킨 다음 암모니아 또는 1급 또는 2급 아민을 이용하여 메실레이트 또는 토실레이트 치환하여 알콜 축합 생성물을 아릴 치환 올레핀 아민으로 전환시킨다. 즉, 아민이 암모니아인 경우에, 아릴 치환 올레핀 1급 아민 화합물이 제공되고; 아민이 메틸아민 또는 싸이클로부틸아민과 같은 1급 아민인 경우에는 아릴 치환 올레핀 2급 아민이 제공되며; 아민이 디메틸아민 또는 피롤리딘과 같은 2급 아민인 경우에는 아릴 치환 올레핀 3급 아민이 제공된다. 대표적인 다른 올레핀 알콜에는 4-펜텐-1-올,

5-헥센-2-올, 5-헥센-3-올, 3-메틸-3-부텐-1-올, 2-메틸-3-부텐-1-올, 4-메틸-4-펜텐-1-올, 4-메틸-4-펜텐-2-올, 1-옥텐-4-올, 5-메틸-1-헵텐-4-올, 4-메틸-5-헥센-2-올, 5-메틸-5-헥센-2-올, 5-헥센-2-올 및 5-메틸-5-헥센-3-올이다. 1,1,1-트리플루오로-4-펜텐-2-올과 같은 트리플루오로메틸-치환 올레핀 알콜은 참고문헌 [Kubota et al., *Tetrahedron Lett.***33**(10):1351-1354(1992)]에 개시된 공정을 이용하여 1-에톡시-2,2,2-트리플루오로-에탄올 및 알릴트리메틸실란으로부터, 또는 참고문헌 [Ishihara et al., *Tetrahedron Lett.***34**(56):5777-5780 (1993)]에 개시된 공정을 이용하여 트리플루오로아세트산 에틸 에스테르 및 알릴트리부틸스타난으로부터 제조될 수 있다. 어떤 올레핀 알콜은 광학적으로 활성이며, 아릴 치환 올레핀 아민 화합물의 상응하는 광학적 활성형태를 제공하도록 거울상 이성체 혼합물 또는 순수 거울상 이성체로서 사용될 수 있다. 메탈릴 알콜과 같은 올레핀 알릴 알콜이 방향족 할라이드와 반응하면 아릴 치환 올레핀 알데하이드가 생성되며; 생성되는 알데하이드는 환원적 아민화 (예를 들면, 알킬 아민과 소듐 시아노보로하이드라이드를 이용하여 처리함)에 의해 아릴 치환 올레핀 아민 화합물로 전환될 수 있다. 통상, 3-할로-아닐린계 화합물과 같은 화합물의 치환기들은 화합물질들 (예를 들면, 토실 클로라이드 및 메틸아민)과의 접촉 및 아릴 치환 올레핀 아민 화합물 제조시의 반응 조건을 건널 수 있는 것이다. 다르게는, -OH, -NH₂ 및 -SH와 같은 치환기들은 상응하는 아실 화합물로서 보호되거나, -NH₂와 같은 치환기들은 프탈이미드 관능기로서 보호될 수 있다.

<54>

(E)-N-메틸-5-(5-메톡시-3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민과 같은 5-알콕시-3-아미노페닐 치환 올레핀 아민 화합물은, 헥크 반응 조건 하에서 (프탈로일 관능기에 의해 보호된) 3-브로모-5-메톡시아닐린 또는 3-요오도-5-메톡시아닐린과 같은 3-할로-5-알콕시아닐린을 2급 알콜 관능기, 4-펜텐-2-올을 갖는 올레핀으로 커플링 반응시킴으로써 합성될 수 있다. 생성되는 2급 알콜 중간산물을 그의 p-톨루엔설포네이트 에스테르로 전환시킨 다음, 메틸아민으로 처리(보호기를 제거)한다. 다르게는, (프탈로일 관능기에 의해 보호된) 3-브로모-5-메톡시아닐린 또는 3-요오도-5-메톡시아닐린을 N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-4-펜텐-2-아민과 같은 올레핀 측쇄 화합물과 커플링 반응시킨 다음, 보호기를 제거하여 5-알콕시-3-아미노페닐 치환 올레핀 아민 화합물을 합성할 수 있다. 3-브로모-5-메톡시아닐린 및 3-요오도-5-메톡시아닐린과 같이 필요한 3-할로-5알콕시아닐린 화합물은 참고문헌 [T.A.Emokpae et al., *J.Chem.Soc., Perkin Trans2*(1): 14-17 (1997) 및 B. Liedholm, *Acta Chem.Scand., Ser.B38*:877-884 (1984)]에 개시된 방법에 따라서 제조될 수 있다. 상기 방법에서, 3-브로모-5-메톡시아닐린 및 3-요오도-5-메톡시아닐린은 시판중인 1,3,5-트리니트로벤젠을 출발물질로 하여 제조될 수 있다. 상기 출발물질을 환류성 소듐 메톡사이드로 처리하면 3,5-디니트로아니솔이 생산된다. 이어서, 니트로기중 하나를 환원시켜서 3-메톡시-5-니트로아닐린을 수득한다. 수득된 니트로아닐린을 디아조화하고 브롬화구리(I)로 처리하여 1-브로모-3-메톡시-5-니트로벤젠을 수득한다. 주석과 염산으로 환원시키면 3-브로모-5-메톡시아닐린이 수득된다. 유사한 방법으로, 3-메톡시-5-니트로아닐린을 디아조화시켜서 1-요오도-3-메톡시-5-니트로벤젠을 수득함으로써 3-요오도-5-메톡시아닐린을 제조할 수 있다. 수득된 1-요오도-3-메톡시-5-니트로벤젠을 철 필링 (iron fillings)과 염산으로 환원시켜서 3-요오도-5-메톡시아닐린을 수득한다. 3-브로모-5-메톡시아닐린, 3-브로모-5-이소프로폭시아닐린 및 3-브로모-5-2급-부톡시아닐린과 같은 다른 3-할로-5-알콕시아닐린은 상기와 유사한 방법에 따라서 제조될 수 있다. 마찬가지로 (E)-N-메틸-5-(5-메톡시-3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민, (E)-N-메틸-5-(5-이소프로폭시-3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민 및 (E)-N-메틸-5-(5-2급-부톡시-3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민과 같은 화합물을 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

<55>

(2S)-(4E)-N-메틸-5-(3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민과 같은 아릴 치환 올레핀 아민 화합물의 광학적 활성형을 제공하는 방법은 다양할 것이다. 그 하나의 합성 시도로서, 헥크 반응 조건 (아세트니트릴-트리에틸아민 (1:1, v/v); 1몰%의 아세트산 팔라듐 (II)과 4%의 트리-o-톨릴포스핀으로 이루어진 촉매 이용) 하에서 할로-치환 아닐린, (프탈로일기와 같은 적당한 보호기로 보호된) 3-브로모아닐린을 키랄, 2급 알콜 관능기, (2R)-4-펜텐-2-올을 갖는 올레핀과 커플링 반응시켜서 상기와 같은 화합물을 합성할 수 있다. 생성되는 키랄 알콜 중간산물, (2R)-(4E)-5-(N-프탈로일-3-아미노페닐)-4-펜텐-2-올을 상응하는 p-톨루엔설포네이트 에스테르로 전환시킬 수 있으며, 이것을 과량의 메틸아민으로 처리하면 입체배치가 반전된 토실레이트 치환이 일어나서 키랄 아민, (2S)-(4E)-N-메틸-5-(3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민이 수득된다. 통상, 참고문헌 [W.C.Frank et al., *J. Org. Chem.***43**: 2947 (1978) 및 N.J.Malek et al., *J. Org. Chem.***47**: 5395 (1982)]에 열거된 것과 같은, 방향족 할라이드와 올레핀의 팔라듐-촉매 커플링 반응 관련 방법이 사용된다. 참고문헌 [Kalivretenos et al., *J.Org.Chem.***56**:2883 (1991)]에 개시된 일반적인 합성 방법에 따라서 저온 (-25 내지 -10°C)에서 키랄 에폭시드, (R)-(+)-프로필렌 옥사이드 (Fluka Chemical Company에서 시판)를 테트라히드로푸란 중의 비닐마그네슘 브로마이드로 처리하여 키랄 측쇄, (2R)-4-펜텐-2-올을 제조할 수 있다.

<56>

이와 유사한 방법으로, (2R)-(4E)-N-메틸-5-(3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민과 같은 상응하는 아릴 치환 올레핀

아민 거울상 이성체를 3-브로모아닐린과 (2S)-4-펜텐-2-올의 Heck 커플링 반응에 의해 합성할 수 있다. 생성되는 중간산물, (2S)-(4E)-5-(3-아미노페닐)-4-펜텐-2-올은 그의 p-톨루엔설포네이트로 전환되고, 메틸아민 치환될 수 있다. 키랄 알콜, (2S)-4-펜텐-2-올은, (R)-(+)-프로필렌 옥사이드로부터 (2R)-4-펜텐-2-올을 제조하는 방법 (참고문헌 [Kalivretenos et al., *J.Org.Chem.***56**:2883 (1991)]에 보고된 바 있음)과 유사한 방법에 따라서 (S)-(-)-프로필렌 옥사이드 (Aldrich Chemical Company에서 시판)로부터 제조될 수 있다.

<57> 어떤 아릴 치환 올레핀 아민 화합물은 4-(N-메틸-N-(3급-부틸옥시카르보닐)아미노)부티르산메틸 에스테르와 같은 N-보호된 변성 아미노산 잔기를, 적절한 아릴 할라이드와 부틸 리튬 같은 알킬 리튬으로부터 유도될 수 있는 아릴 리튬 화합물과 커플링시킴으로써 제조될 수 있다. 이어서, 생성되는 N-보호된 아릴 케톤을 상응하는 알콜로 화학적으로 환원시키고 알킬 할라이드, 메실레이트 또는 토실레이트로 전환시킨 다음, 디히드로할로젠화시키거나 탈리 반응 (eliminate)시켜서 올레핀 관능기를 도입한다. 다음으로, N-보호기를 제거하여 소망하는 화합물을 제공한다.

<58> 다르게는, 아릴 치환 올레핀 아민 화합물은, 4-(N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)아미노)펜타날과 같은 N-보호된 아미노알데하이드와 아릴리튬의 커플링 반응에 의해 제조될 수 있다. 필요한 알데하이드는 참고문헌 [Otsuka et al., *J.Am.Chem.Soc.***112**:838-845 (1990)]에 개시된 방법에 따라서 시판중인 1,5-디메틸-2-피롤리돈 (Aldrich Chemical Company)을 출발물질로 하여 제조될 수 있다. 즉, 1,5-디메틸-2-피롤리디논을 6N 염산과 함께 가열하면 4-(메틸아미노)펜탄산이 형성되는데, 이것은 에틸 4-(메틸아미노)펜타노에이트로 쉽게 에스테르화될 수 있다. 상기 에스테르화된 화합물을 1당량의 디-3급-부틸디카보네이트로 처리하여 에틸 4-(N-메틸-N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)아미노)펜타노에이트를 수득한 다음, DIBAL-H로 환원시켜서 4-(N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)아미노)펜타날을 수득할 수 있다. 이러한 알데하이드와 아릴리튬의 반응에 의해 알콜이 생성되는데, 이 알콜을 전술한 바와 같은 공정 (알콜을 할라이드로 전환시킨 다음 디히드로할로젠화하는 방법)에 의해 N-보호된 올레핀 아민으로 전환시킬 수 있다. 3급-부톡시카르보닐 보호기를 제거하면 소망하는 (E)-5-아릴-4-펜텐-2-아민이 제공된다. 적당하게 보호된 3-할로아닐린은 참고문헌 [Guijarro et al., *Tetrahedron***49**: 469-82 (1992) 및 Gross et al., *J.Org. Chem.***58**, 2104-9 (1993)]에 개시된 바와 같이 공정에 필요한 아릴리튬의 전구체로서 사용될 수 있다. 즉, 3-클로로아닐린을 촉매 나프탈렌의 존재 하에서 피발로일 클로라이드, n-부틸리튬 및 리튬으로 순차적으로 처리하면 피발로일 보호된 3-(아미노페닐)리튬이 얻어진다. 이러한 아릴리튬을 4-(N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)아미노)펜타날과 축합한 다음 알콜을 (전술한 바와 같이) 알켄으로 전환시키고 보호기를 제거하면 (E)-N-메틸-5-(3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민이 수득된다.

<59> 아릴 치환 올레핀 아민은 피롤리딘 또는 퀴누클리딘과 같은 아자사이클릭 관능기를 포함할 것이다. 본 화합물의 합성 방법은 다양할 것이다. 그 한가지 방법으로서, Heck 커플링을 사용하여 비닐 또는 알릴 치환 질소 헥세로 고리를 3-할로아닐린에 부착시킬 수 있다. 즉, 참고문헌 [W.C.Frank et al., *J. Org. Chem.***43**: 2947 (1978) 및 N.J.Malek et al., *J. Org. Chem.***47**: 5395 (1982)]에 열거된 바와 같은 조건 하에서 N-(3급-부톡시카르보닐)-2-알릴피롤리딘과 3-브로모아닐린을 팔라듐-촉매로 커플링 반응시킨다. 트리플루오로아세트산을 이용하여 보호기를 제거하면 2-(1-(3-아미노페닐)프로펜-3-일)피롤리딘이 수득된다. 필요한 N-(3급-부톡시카르보닐)-2-알릴피롤리딘은 시판중인 2-피롤리딘메탄올 (Aldrich Chemical Company)로부터 제조될 수 있다. 2-피롤리딘메탄올을 디-3급-부틸 디카보네이트로 처리하면 아민이 그의 3급-부톡시카르보닐 유도체로서 보호된다. 이어서, 피리딘 중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드 및 아세트 중의 요오드화 나트륨과 순차적으로 반응시키면 2-(요오도메틸)-N-(3급-부톡시카르보닐)피롤리딘이 수득된다. 수득된 화합물을 요오드화 제1구리의 존재하에서 비닐마그네슘과 커플링시키면 N-(3급-부톡시카르보닐)-2-알릴피롤리딘이 수득된다. 거울상 이성질적으로 순수한 2-피롤리딘메탄올 (R 및 S 이성체 모두 Aldrich Chemical Company에서 시판)을 사용하면 N-(3급-부톡시카르보닐)-2-알릴피롤리딘의 단일 거울상 이성체가 생산된다.

<60> 마찬가지로, 2-알릴퀴누클리딘을 Heck 조건 하에서 3-브로모아닐린과 커플링하여 2-(1-(3-아미노페닐)프로펜-3-일)퀴누클리딘을 수득할 수 있다. 필요한 2-알릴퀴누클리딘은 알킬화 및 탈산소 반응에 의해 3-퀴누클리디논 (Aldrich Chemical Company)로부터 생산될 수 있다. 즉, 이소프로필아민과 분자체를 이용하여 3-퀴누클리디논을 그의 이소프로필아민으로 전환시킨다. 이민을 리튬 디이소프로필아민 및 알릴 브로마이드로 처리한 다음 가수분해하면 2-알릴-3-퀴누클리디논이 수득된다. 케톤을 그의 p-톨루엔설포닐히드라존으로 전환시키고 소듐 보로하이드라이드로 환원시켜서 탈산소 반응시키면 2-알릴퀴누클리디논이 수득된다.

<61> 아릴 치환 올레핀 아민 화합물의 (Z)-올레핀 이성체를 합성하여 제조하는 여러가지 방법이 있다. 그 하나의 시도로써, 참고문헌 [H.Lindlar et al., *Org.Syn.* 46:89 (1966)]에 개시된 방법에 따라서 시판중인 린들러 촉매 (Aldrich Chemical Company)를 이용하여 상응하는 알킬닐 화합물 (예를 들면, N-메틸-5-(3-아미노페닐)-4-부틴

-2-아민계 화합물)을 제어 수소화 반응시켜서 치환 올레핀 아민 화합물의 (Z)-이성체를 제조할 수 있다. 필요한 알킬 화합물은, 방향족 할라이드, 바람직하게는 3-브로모아닐린계 또는 3-요오도아닐린계 화합물과 알킬 측쇄 화합물 (예를 들면, N-메틸-4-펜틴-2-아민계 화합물)의 팔라듐 촉매 커플링 반응에 의해 제조될 수 있다. 통상, 참고문헌 [L.Bleicher et al., *Synlett*, 1115(1995)]에 개시된 방법을 사용하여 요오드화구리 (I)과 트리페닐포스핀 및 염기인 탄산칼륨의 존재하에서 아릴 할라이드를 모노치환 알킨과 커플링 반응시킨다. 시판중인 4-펜틴-2-올 (Aldrich Chemical Company)을 피리딘 중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 처리한 다음, 생성되는 4-펜틴-2-올 p-톨루엔설포네이트를 40% 수용액이나 테트라히드로푸란 중의 2.0M 용액인 과량의 메틸아민과 반응시키면 N-메틸-4-펜틴-2-아민과 같은 알킬 화합물이 제조될 수 있다. 어떤 경우에는, 디-3급-부틸 디카보네이트로 처리하여 N-메틸-4-펜틴-2-아민계 화합물의 아미노 관능기를 보호하여 3급-부톡시카르보닐 보호된 아민계 화합물을 얻어야 할 필요가 있다. 이렇게 보호된 아민 화합물은 보호되지 않은 아민 화합물에 비해서 아릴 할라이드와의 팔라듐 촉매 커플링 반응 및 상기 반응에 의해 생성되는 알킬 화합물을 제어 수소화시키는 후속 반응을 더 용이하게 진행할 것이다. 3급-부톡시카르보닐 보호기는 트리플루오로아세트산과 같은 강산을 이용하면 더 쉽게 제거되어 아릴 치환 올레핀 아민 화합물의 (Z)-올레핀 이성체를 수득할 수 있다.

<62>

아릴 치환 아세틸렌 아민 화합물을 합성하여 제조하는 방법은 다양할 것이다. 예를 들어, 다음의 합성 단계를 이용하면 N-메틸-4-(3,4-디메톡시페닐)-3-부틴-1-아민계 화합물과 같은 아릴 치환 아세틸렌 아민 화합물을 제조할 수 있다: (i) 카본 테트라할라이드와 트리페닐포스핀을 이용하여 3,4-디메톡시벤즈알데하이드를 1,1,-디할로-2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸렌으로 전환시키는 단계; (ii) 상기 중간산물을 부틸리튬 및 에틸렌옥사이드와 반응시켜서 측쇄를 만들어 4-(3,4-디메톡시페닐)-3-부틴-1-올을 제공하는 단계; 및 (iii) 이 중간산물을 그의 메탄설포네이트 에스테르 또는 p-톨루엔설포네이트 에스테르로 전환시키는 단계; 및 (iv) 메틸아민을 이용하여 메실레이트 또는 토실레이트 치환하여 N-메틸-4-(3,4-디메톡시페닐)-3-부틴-1-아민계 화합물을 제공하는 단계. 라세미체 또는 광학적으로 활성인 형태로 사용될 수 있는 대표적인 알킬렌 옥사이드에는 프로필렌 옥사이드, 1,2-에폭시부탄, 1,2-에폭시펜탄, 1,2-에폭시헥산, (E)-2,3-에폭시부탄, 및 (Z)-2,3-에폭시부탄이 있다. 3-메톡시벤즈알데하이드와 같은 다른 치환 벤즈알데하이드를 사용할 수 있으며, 다른 치환된 방향족 알데하이드도 사용될 수 있다. 전술한 방법에 따라서 시판중인 린들러 촉매를 이용하여 알킬 화합물을 제어 수소화 반응시키면 아릴 치환 올레핀 아민 화합물의 (Z)-이성체가 수득될 수 있다.

<63>

올레핀 탄소의 하나 또는 두개 모두가 알킬 또는 아릴 치환기로 치환된 화합물은 여러가지 방법으로 만들어질 수 있다. 예를 들어, 알킬 아릴 케톤을 (아미노알킬)트리페닐포스포늄일리드(triphenylphosphoniumylide)로 비티히 반응 (Wittig reaction)시키면 아릴 치환 알켄아민이 수득된다. 이러한 화학반응을 설명하는 한예로서, (3-브로모프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드 (Aldrich Chemical Company)를 여러가지 1급 및 2급 아민과 반응시켜서 (3-(N-알킬아미노)프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드 및 (3-(N,N-디알킬아미노)프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드를 수득한다. 수득된 화합물들을 n-부틸리튬으로 처리하여 상응하는 일리드를 생성한 다음 케톤과 반응시켜서 치환된 알켄아민을 수득한다 [미국 특허 제3354155호 (1967) (Tretter 등)]. (3-브로모프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드를 메틸아민, n-부틸리튬 및 프탈로일 보호된 3-아미노아세트페논 (Aldrich Chemical Company)으로 단계적으로 처리하면 프탈로일 보호된 N-메틸-4-(3-아미노페닐)-3-펜텐-1-아민이 생성된다. 하드라진 하이드레이트를 이용하여 프탈로일 보호기를 제거하여 N-메틸-4-(3-아미노페닐)-펜텐-1-아민을 생성한다. 통상, 비티히 반응에 의해 생성되는 E 및 Z 이성체의 혼합물은 크로마토그래피법에 의해 분리될 수 있다.

<64>

분지쇄의 올레핀 화합물 (예를 들면, 올레핀 탄소의 하나 또는 두개 모두가 알킬 또는 아릴 치환기로 치환된 화합물)을 제조하는 다른 방법은, 아릴리튬을 다양한 아미노케톤과 반응시킨 다음, 필요한 경우에는 그의 N-3급-부톡시카르보닐 유도체로서 보호하는 것이다. 필요한 보호 아미노케톤은 하기의 순차적인 방법에 따라서 시판 할로케톤으로부터 생산된다: (i) 할로케톤을 에틸렌글리콜 및 p-톨루엔설포닉산과 반응(시켜서 에틸렌 케탈을 수득)시키는 단계; (ii) 할로케톤 에틸렌 케탈을 N,N-디메틸포름아미드 중의 1급 또는 2급 아민과 반응 (시켜서 할라이드를 그의 상응하는 2급 및 3급 아민으로 전환)시키는 단계; (iii) 디-3급-디카르보네이트로 처리하여 아미노 관능기를 보호 (하여 2급 아민을 그의 N-3급-부톡시카르보닐 유도체로 전환)하는 단계; 및 (iv) 아세톤 중의 피리디늄 p-톨루엔설포네이트로 처리 (하여 케톤으로부터 케탈 보호기를 제거)하는 단계. 다르게는, 에틸렌 케탈은 참고문헌 [Huet et al., *Synthesis* 63(1978)]에 개시된 바와 같이 다른 관능기를 유지하도록 고안된 여러가지 방법중 어느 하나에 의해 제거될 수 있다. 즉, 5-클로로-2-펜타논 (Aldrich Chemical Company)와 메틸아민은 전술한 반응 순서에 의해 N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-5-아미노-2-펜타논으로 전환될 수 있다. 이처럼 보호된 아미노케톤을 리튬화 N-보호 아닐린과 반응 (참고문헌 [Guijarro et al., *Tetrahedron* 49: 469-82 (1992) 및 Gross et al., *J.Org. Chem.* 58, 2104-9 (1993)]에 이미 개시되어 있음)시키면 알콜이 얻어지고, 이 알콜은 알켄 (E와 Z 이성체의 혼합물)으로 전환될 수 있다. 탈보호시키면 N-메틸-4-(3-아미노페닐)-3-펜텐-1-아

민의 E와 Z 이성체들의 혼합물이 수득된다.

<65> 아릴 치환 지방족 아민 화합물을 합성하여 제조하는 방법은 다양할 것이다. 다양한 아릴 치환 지방족 아민 화합물은 참고문헌 [L.Rondahl, *Acta Pharm.Suec.***13**: 229-234 (1976)]에 개시된 바와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, N-메틸-4-(3-아미노페닐)-3-부탄-1-아민계 화합물은, 메틸아민과 클로로-중간산물, 1-클로로-4-(3-아미노페닐)-부탄 (또는 그의 염산염)의 반응에 의해 제조될 수 있다. 상기 후자의 화합물은 4-(3-아미노페닐)-부탄-1-올을 티오닐 클로라이드로 처리함으로써 얻어질 수 있다. 지방족 알콜, 4-(3-아미노페닐)-부탄-1-올은 3-브로모아닐린과 3-부텐-1-올의 Heck 반응 및 올레핀 중간산물인 4-(3-아미노페닐)-3-부텐-1-올을 수소화시키는 후속 반응에 의해 제조될 수 있다. 다른 방법으로서, 비치환 측쇄가 아닌 치환 측쇄를 갖는 아릴 치환 지방족 아민 화합물은 상응하는 아릴 치환 올레핀 아민 화합물 및 상응하는 아세틸렌 전구물질의 수소화 반응에 의해 제조될 수 있다. 참고문헌 [Kamimura et al., *Agr.Biol.Chem.* **27(10)**:684-688 (1963)]에 개시된 것과 유사한 수소화 반응을 사용할 수도 있다.

<66> (E)-N-메틸-5-(3-메톡시페닐)-4-펜텐-2-아민과 같은 아릴 치환 올레핀 아민 화합물을 제공하는 방법은 다양할 것이다. 그 하나의 시도로써, 이 화합물은, 3-브로모아니솔 또는 3-요오도아니솔 (Aldrich Chemical Company 또는 Lancaster Synthesis, Inc)을 Heck 반응 조건 하에서 전술한 측쇄 화합물, N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-4-펜텐-2-아민과 커플링 반응시킨 다음, 트리플루오로아세트산과 같은 강산으로 3급-부톡시카르보닐 보호기를 제거하는 수렴 방식에 의해 합성될 수 있다. 이와 유사한 방법으로, 3-할로-아니솔을 전술한 측쇄 화합물, N-메틸-(N-3급-부톡시카르보닐)-3-펜텐-1-아민과 Heck 커플링 반응시킨 다음, 트리플루오로아세트산과 같은 강산으로 3급-부톡시카르보닐 보호기를 제거하면 (E)-N-메틸-4-(3-메톡시페닐)-3-부텐-1-아민을 제조할 수 있다. 시판 중인 융합 다환 할로방향족 화합물 (polycyclic haloaromatics)을 사용하여 전술한 Heck 반응을 이용하는 상응하는 올레핀 아민 화합물을 제조할 수 있다. 즉, 참고문헌 [W.C.Frank et al., *J. Org. Chem.***43**: 2947 (1978) 및 N.J.Malek et al., *J. Org. Chem.***47**: 5395 (1982)]에 개시된 방법에 따라서, 시판중 (Biosynth Biochemica 및 Synthetica)이고 필요에 따라서는 고리 질소 상에서 보호된 6-브로모인들을 팔라듐 촉매 하에서 3-부텐-1-올과 커플링시키고; 생성되는 알콜 중간산물을 p-톨루엔설포닐 클로라이드와 반응시켜서 상응하는 p-톨루엔설포네이트 에스테르를 수득하며; 상기 에스테르를 메틸아민으로 처리하여 (E)-N-메틸-4-(6-인돌릴)-3-부텐-1-아민을 수득한다. 동일한 화합물이, 6-브로모인들과 N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-3-부텐-1-아민 (그의 합성방법은 앞서 개시되어 있다)의 팔라듐 촉매 커플링 반응 및 3급-부톡시카르보닐 보호기를 제거하는 후속 반응에 의해 생성될 수도 있다. 다르게는, 디보란과 테트라히드로푸란 중의 트리플루오로아세트산을 이용하여 6-브로모인들을 환원 (참고문헌 [Gu et al., *Zhongguo Yaowu huaxue Zazhi***3**: 58-9, 64 (1993)] 참조)시켜서 상응하는 6-브로모인돌 (6-브로모-2,3-디히드로인돌)을 수득하고, 인돌을 그의 3급-부톡시카르보닐 유도체로서 보호한 다음, Heck 커플링 반응에 사용한다. 상기와 같은 후속하는 변환반응 및 보호기 제거반응에 의해 (E)-N-메틸-4-(6-인돌릴)-3-부텐-1-아민을 수득한다. 특정 다환 페놀을 먼저 트리플루오로메탄설포닉산 무수물과 반응시켜서 상응하는 트리플루오로메탄설포네이트 에스테르를 수득한 다음 참고문헌 [Sonesson et al., *J.Org.Chem.***61**: 4756 (1998)]에 개시된 바와 같이 상기 에스테르 보호된 아민과 팔라듐 촉매 커플링 반응시키고, 계속해서 전술한 바와 같이 변환시켜서 상기 다환 페놀을 올레핀 아민으로 전환시킬 수 있다. 즉, 8-히드록시줄리딘 (8-hydroxyjulolidine) (Aldrich Chemical Company에서 시판)을 (E)-N-메틸-4-(8-줄리디닐)-3-부텐-1-아민으로 전환시킬 수 있다.

<67> 다른 다환 할로방향족 화합물은 시판 중인 물질들을 공지의 변환법에 의해 변환시켜서 얻을 수 있다. 즉, 참고문헌 [Takakis et al., *J.Heterocycl.Chem.***28**:625 (1991)]에 개시된 방법에 따라서 1,3-벤조디옥솔 (Aldrich Chemical Company에서 시판)을 질산화시켜서 4-니트로-1,3-벤조디옥솔을 수득할 수 있다. 후속의 브롬화 공정 (참고문헌 [Daukas et al., *Khim.Geterotsikl.Soedin*, **Issue 9**: 1183 (1979)] 참조)을 실시하여 6-브로모-4-니트로-1,3-벤조디옥솔을 수득한다. 주석 또는 염산 중의 철 필링을 이용하여 니트로기를 아민기로 환원시키면 4-아미노-6-브로모-1,3-벤조디옥솔이 수득되는데, 수득된 화합물은 전술한 바와 같은 Heck 반응에 의해 커플링시켜서 (E)-N-메틸-4-(6-(4-아미노-1,3-벤조디옥솔)일)-3-부텐-1-아민을 수득한다.

<68> 유사하게는, 주석과 염산을 이용하여 4-브로모-2-니트로페놀 (Aldrich Chemical Company에서 시판) 및 4-브로모-2-니트로아닐린 (Trans World Chemicals, Inc.에서 시판)을 각각 2-아미노-4-브로모페놀 및 4-브로모-1,2-디아미노벤젠으로 환원시킬 수 있다. 다르게는, 참고문헌 [Manjarrez et al., *Rev.Soc.Quim.Mex.***30**: 52(1986)]에 개시된 바와 같이 환원제로서 염화제1주석을 사용할 수 있다. 2-아미노-4-브로모페놀을 메탄올 중의 트리페닐 오르토포르메이트와 반응시키면 5-브로모벤족사졸이 수득된다 (참고문헌 [Kunz et al., *Org.Prep.Proced.Int.***22**:613 (1990)] 참조). 유사하게는, 미국 특허 제3,325,271호 (Goldsmith 등)에 개시된

바와 같이, 4-브로모-1,2-디아미노벤젠을 6M 염산의 존재하에서 포름산과 축합하여 5(6)-브로모벤즈이미다졸을 수득한다. 5(6)-브로모벤즈이미다졸은, 소비에트 연방 특허 제1,616,912호 (Popov 등)에 개시된 바와 같이, 시판중인 벤즈이미다졸 (Aldrich Chemical Company)을 암모니아수 중의 브롬으로 브롬화시킴으로써 제조될 수 있다. 전술한 핵크 반응을 5-브로모벤조사졸과 5(6)-브로모벤즈이미다졸에 적용하면 (E)-N-메틸-4-(5-벤조사졸릴)-3-부텐-1-아민과 (E)-N-메틸-4-(5(6)-벤즈이미다졸릴)-3-부텐-1-아민이 각각 수득된다. 이러한 반응을 달리 적용하면, 4-브로모-1,2-디아미노벤젠을 글리옥살 히드레이트와 축합하면 6-브로모퀴놀살린이 수득되는데, 수득된 화합물은 (E)-N-메틸-4-(6-퀴놀살리닐)-3-부텐-1-아민으로 전환될 수 있다. 또 달리 적용하면, 2-아미노-4-브로모페놀은 1,2-디할로에탄의 작용에 의하여 6-브로모벤조사진으로 전환될 수 있다 (참고문헌 [Benoit et al., *J.Pharm.Chim.*, **22**:544 (1935)] 참조). 이렇게 생산된 6-브로모벤조사진은 그의 N-3급-부톡시카르보닐 유도체로서 보호되며, 핵크 커플링되고 보호기를 제거하여 (E)-N-메틸-4-(6-벤조사지닐)-3-부텐-1-아민이 수득된다. 또한, 4-브로모-1,2-디아미노벤젠을 아세트산 무수물로 아세트화시킨 다음 트리플루오로아세트산 중의 트리플루오로아세트산 탈륨 (III)으로 처리 (참고문헌 [Lau et al., *Tetrahedron Lett.*, **22**: 1175(1981)]참조)하면 4-아세트아미도-6-브로모-2-메틸벤조사졸이 수득되고, 이것은 핵크 커플링에 의하여 (E)-N-메틸-4-(6-(4-아세트아미도-2-메틸벤조사졸)일)-3-부텐-1-아민으로 전환될 수 있다.

<69>

핵크 반응의 출발물질인 4-아미노-6-할로벤조푸란은, 참고문헌 [Emokpae et al., *J.Chem.Soc., Perkin Trans.*, **2(1)**: 14 (1977) 및 Liedholm, *Acta Chem. Scand., Ser.B*, **38**:877 (1984)]에 개시된 대로 합성된 상기 3-할로-5-메톡시아닐린의 합성에 의해 용이하게 얻어질 수 있다. 즉, 3-브로모-5-메톡시아닐린을 브롬화수소산으로 디메틸화시키면 3-아미노-5-브로모페놀이 수득된다. 아미노기를 그의 프탈로일 유도체로서 보호하고 페놀성 산소를 알릴 브로마이드와 탄산칼륨으로 알킬화시키면 알릴 페닐 에테르가 제공된다. 후자의 물질 (유리 아민이거나 보호된 아민)을 도입하여 이미 알려진 다양한 화학반응 (참고문헌 [Kim et al., *Heterocycles* **36**: 497 (1993) 및 Lutz, *Chem.Rev.* **84**: 205 (1984)] 참조)에 의해 상응하는 2,3-디히드로-2-메틸벤조푸란으로 클라이젠 재배열 및 폐환반응시킬 수 있다. 이렇게 제조된 4-아미노-6-브로모-2,3-디히드로-2-메틸벤조푸란을 전술한 바와 같은 팔라듐 촉매 커플링 반응 및 관련 화학반응에 따라서 목적하는 (E)-N-메틸-4-(6-(4-아미노-2,3-디히드로-2-메틸벤조푸란)일)-3-부텐-1-아민으로 전환시킬 수 있다. 벤조푸란-함유 알킬 아민을 합성하는 이러한 시도는 다양한 알릴 할라이드를 사용하여 페놀을 알킬화시키고 클라이젠 재배열 및 폐환 반응을 거쳐서 여러가지 알킬 치환 2,3-디히드로벤조푸란 및 3,4-디히드로벤조피란을 생성한다는 점에서 일반적이다. 측쇄에 사이클로프로필 잔기를 가지고 있는 아릴 치환 지방족 아민 화합물은 여러가지 방법에 의해 제조될 수 있다. 그 한가지 시도로서, 아릴 치환 사이클로프로필 동족체를 전술한 아릴 치환 올레핀 아민 화합물로부터 제조할 수 있다. (E) 또는 (Z)형 기하학적 구조를 갖는 아릴 치환 올레핀 아민 화합물을, 참고문헌 [H.E.Simmons et al., *J.Amer.Chem.Soc.* **81**: 4256-4264 (1959)]에 개시된 방법에 따라서 요오드화메틸렌과 아연-구리쌍 (zinc-copper couple)으로 처리하면 상응하는 트랜스 및 시스 사이클로프로판 유도체로 각각 전환될 수 있다. 특히, (E)-4-(3-아미노페닐)-3-부텐-1-아민, (E)-N-메틸-4-(3-아미노페닐)-3-부텐-1-아민, (E)-N-메틸-5-(3-아미노페닐)-4-펜텐-2-아민, 및 (E)-N-메틸-5-(3-메톡시페닐)-4-펜텐-2-아민과 같은 화합물들은 시몬스-스미스 공정에 의해 그의 상응하는 사이클로프로필 유도체로 전환될 수 있다.

<70>

N-메틸-2-[(3-아미노페닐)메톡시]-에탄-1-아민계 화합물과 같이 아릴메틸 에테르 골격을 가지고 있는 특정 화합물들은 여러가지 방법으로 제조될 수 있다. 그 한가지 시도로서, (프탈이미드로서 N-보호된) 3-아미노벤질 알콜계 화합물을 보호된 아민 관능기를 가지고 있는 에탄올아민의 p-톨루엔설포네이트 에스테르, 즉 2-p-톨루엔설포닐옥시-[N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)]-에탄-1-아민과 축합시킨다. 축합시에 통상 수소화나트륨과 같은 강산과 N,N-디메틸포름아미드와 같은 비양자성 양극성 용매를 사용한다. 생성되는 아릴메틸 에테르계 화합물의 3급-부톡시카르보닐 보호기를 트리플루오로아세트산으로 제거한 다음 메틸아민 또는 히드라진을 이용하여 프탈로일기를 제거하여 N-메틸-2-[(3-아미노페닐)메톡시]-에탄-1-아민을 제공한다. 3-아미노벤질 알콜과 같은 치환된 벤질 알콜 출발물질을 알드리치 케미칼 캄파니에서 시판중이다. 참고문헌 [J.F.Bunnnett et al., *J.Org.Chem.*, **27**: 3836-3842 (1962)]에 개시된 방법에 따라서 물을 공비 제거하면서 환류하에 3-아미노벤질 알콜을 프탈산 무수물과 함께 가열하여 3-아미노벤질 알콜의 프탈이미드를 제조할 수 있다. 2-p-톨루엔설포닐옥시-[N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)]-에탄-1-아민과 같은 보호된 아민 측쇄 화합물은 참고문헌 [J.Christoffers, *Liebigs Ann./Recl.*, **(7)**: 1353-1358 (1997)]에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 시도에 의하면, 4-메틸-3-니트로벤질 알콜, 4-클로로-3-니트로벤질 알콜, 3-니트로벤질 알콜, 및 3,4-디메톡시벤질 알콜 (Acros Organics에서 시판)과 같은 치환된 벤질 알콜 출발물질을 반응시켜서 N-메틸-2-[(4-메틸-3-니트로페닐)메톡시]-에탄-1-아민, N-메틸-2-[(4-클로로-3-니트로페닐)메톡시]-에탄-1-아민, N-메틸-2-[(3-니트로페닐)메톡시]-에탄-1-아민 및 N-메틸-2-[(3,4-디메톡시페닐)메톡시]-에탄-1-아민을 각각 수득한다.

<71>

N-메틸-1-[(3-아미노페닐)메톡시]-프로판-2-아민계 화합물과 같이 아릴메틸 에테르 관능기를 가질 뿐 아니라 분지된 측쇄도 가지고 있는 화합물은 여러가지 방법에 의해 제조될 수 있다. 그 한가지 시도로서, (프탈이미드로서 N-보호된) 3-아미노벤질 알콜계 화합물을, 2-(2-브로모-1-메틸에톡시)테트라히드로-2H-피란과 같이 O-보호기를 함유하는 1-브로모-2-프로판올계 화합물로 알킬화시킬 수 있다. 통상, 수소화나트륨과 같은 강산과 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매를 알킬화 공정에 사용한다. 생성되는 아릴메틸 에테르계 화합물의 테트라히드로피라닐 보호기를 메탄올 중의 수성 황산으로 제거하여 1-[(3-아미노페닐)메톡시]-프로판-2-올을 제공한다. 후자의 알콜을 p-톨루엔설폰일 클로라이드로 처리하여 그의 p-톨루엔설폰에이트 에스테르로 전환시킨 다음, 메틸아민으로 토실레이트 치환하고 마지막으로 N-프탈로일기를 제거하여 N-메틸-1-[(3-아미노페닐)메톡시]-프로판-2-아민을 제공함으로써 상기 후자의 알콜을 상응하는 메틸아미노 화합물로 전환시킬 수 있다. 2-(2-브로모-1-메틸에톡시)테트라히드로-2H-피란과 같은 측쇄 화합물은, 참고문헌 [S.A.M. Mieuwenhuis et al., *Tetrahedron* **50**:13207-13230 (1994)]에 개시된 방법에 따라서 촉매로서 p-톨루엔설폰산을 사용하여 디클로로메탄 중의 2,3-디히드로피란으로 처리함으로써 1-브로모-2-프로판올 (Aldrich Chemical Company에서 시판)로부터 얻을 수 있다.

<72>

광학적 활성형의 아릴메톡시 지방족 아민, (2S)-N-메틸-1-[(3-아미노페닐)메톡시]-프로판-2-아민계 화합물을 제공하는 방법은 다양할 것이다. 그 하나의 시도로서, 수소화나트륨과 같은 염기 및 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매를 이용하여 (프탈이미드로서 N-보호된) 3-아미노벤질 알콜계 화합물을, (1S)-2-(2-브로모-1-메틸에톡시)테트라히드로-2H-피란과 같이 O-보호기를 함유하는 키랄 1-브로모-2-프로판올계 화합물로 알킬화시킬 수 있다. 생성되는 키랄 아릴메틸 에테르계 화합물의 테트라히드로피라닐 보호기를 메탄올 중의 수성 황산으로 제거하여 (2S)-1-[(3-아미노페닐)메톡시]-프로판-2-올을 제공할 수 있다. 생성되는 키랄 알콜 중간산물을 그의 상응하는 토실레이트로 전환시킨 다음, 메틸아민을 이용하여 배치전환하여 토실레이트 치환하고, 마지막으로 N-프탈로일기를 제거하여 키랄 아민 (2R)-N-메틸-1-[(3-아미노페닐)메톡시]-프로판-2-아민을 수득할 수 있다. (1S)-2-(2-브로모-1-메틸에톡시)테트라히드로-2H-피란과 같은 키랄 측쇄 화합물은, 참고문헌 [S.A.M. Mieuwenhuis et al., *Tetrahedron* **50**:13207-13230 (1994)]에 개시된 방법에 따라서 촉매로서 p-톨루엔설폰산을 사용하여 디클로로메탄 중의 3,4-디히드로-2H-피란으로 처리함으로써 (2S)-1-브로모-2-프로판올을 제조할 수 있다. 필요한 (2S)-1-브로모-2-프로판올은, 0°C에서 아세트산 중의 브롬화수소로 처리함으로써 (S)-프로필렌 옥사이드 (Fluka에서 시판)를 얻을 수 있다. 상응하는 광학적 거울상 이성체, (2R)-N-메틸-1-[(3-아미노페닐)메톡시]-프로판-2-아민은, 참고문헌 [S.A.M. Nieuwenhuis et al.]에 개시된 바와 같은 (2R)-1-브로모-2-프로판올 제조방법과 유사한 방법에 따라서 (R)-프로필렌 옥사이드 (Fluka에서 시판)로부터 제조될 수 있다.

<73>

다르게는, 동일한 키랄 측쇄, 수소화리튬알루미늄으로 환원시켜서 상응하는 N-메틸아미노프로판올을 수득하는 반응, 및 디-3급-부틸 디카보네이트와 반응(시켜서 아미노기를 보호)시키고 p-톨루엔설폰일 클로라이드로 반응(시켜서 알콜을 에스테르화)시키는 일련의 반응에 의해 N-메틸-L-알라닌 및 N-메틸-D-알라닌 (Sigma에서 시판)으로부터 유도될 수 있다. 이러한 변환법은 참고문헌 [Schessinger et al., *Tetrahedron Lett.* **28**:2083-2086 (1987)]에 보고된 것과 유사하다. 생성되는 (S) 및 (R) 1-p-톨루엔설폰옥시-N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-2-프로판아민을 사용하여 2-p-톨루엔설폰옥시-N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-1-에탄아민에 대하여 전술한 것과 동일한 방법으로 프탈로일 보호된 3-아미노벤질 알콜을 알킬화할 수 있다.

<74>

시판중인 물질을 공지의 방법으로 변환시킴으로써 다른 3-아미노벤질 알콜을 얻는다. 즉, 참고문헌 [Nieminen et al., *Tetrahedron Lett.* **28**: 4725-8 (1987)]에 개시된 대로, 아세트산의 존재하에서 소듐 보로하이드라이드를 이용하여 3-아미노아세트페논 (Aldrich Chemical Company)을 라세미체 3-아미노- α -메틸벤질알콜로 환원시킬 수 있다. 다르게는, 참고문헌 [Brown et al., *Acc.Chem.Res.* **25**: 16 (1992)]에 개시된 공정에 따라서 프탈로일 보호된 3-아미노아세트페논을 B-클로로디이소피노-캄페일보란 (DIP-클로라이드, Aldrich Chemical Company)의 거울상 이성체를 중 어느 하나로 환원시켜서 거울상 이성질적으로 순수한 보호된 3-아미노- α -메틸벤질 알콜을 수득한다. 적당량의 알킬- 또는 아릴리튬이나, 알킬- 또는 아릴마그네슘 할라이드 시약을, 시판중인 3-니트로벤즈알데하이드 (Aldrich Chemical Company)로부터 제조될 수 있는 프탈로일 보호된 3-아미노벤즈알데하이드에 가해서 다른 α -모노-치환 3-아미노벤질 알콜을 얻을 수 있다. 즉, 3-니트로벤즈알데하이드를 에틸렌 글리콜 및 p-톨루엔설폰산으로 처리하면 에틸렌 아세탈이 생성된다. 이어서, 소듐 보로하이드라이드를 이용하여 니트로기를 아미노기로 환원시키고, 이것을 그의 프탈로일 유도체로서 보호할 수 있다. 에틸렌 아세탈을 수성 아세트산으로 가수분해하면 프탈로일 보호된 3-아미노벤즈알데하이드가 수득된다. n-부틸리튬을 프탈로일 보호된 3-아미노벤즈알데하이드에 가해서 1-(3-아미노페닐)-1-펜타놀의 프탈로일 유도체를 수득한다. 유사하게는, 프탈로일

보호된 3-아미노아세트페논을 알킬- 또는 아릴리튬 또는 알킬- 또는 아릴마그네슘 할라이드 시약으로 처리하여 벤질알콜의 α -탄소 상에 2가 치환 (di-substitution) (메틸 및 알킬 또는 아릴)을 실시할 수 있다. 다르게는, 참고문헌 [Guijarro et al., *Tetrahedron* **49**: 469-82 (1993)]에 개시된 방법에 따라서 여러가지 α -모노-치환 및 α, α -디-치환된 3-아미노벤질 알콜들을 얻을 수 있다. 즉, 3-클로로아닐린 (Aldrich Chemical Company)을 그의 피발로일 유도체로 전환시킨 다음, 촉매량의 나프탈렌 존재하에서 n-부틸리튬, 리튬 금속, 그리고 알데하이드 또는 케톤으로 순차적으로 처리하여 α -모노-치환 및 α, α -디-치환 3-아미노벤질 알콜을 각각 생산한다. 즉, 카르보닐 성분으로서 싸이클로헥사논을 사용하여 이 반응을 실시하면, 1-(N-피발로일-3-아미노페닐)싸이클로헥사놀이 얻어진다. 참고문헌 [Gross et al., *J.Org.Chem.* **58**:2104-9 (1993)]에 보고된 것과 유사한 방법에서는, 디아조화 및 피롤리딘과의 반응에 의해 3-브로모아닐린이 그의 3,3-(1,4-부탄디일)트리아젠 유도체로 전환된다. 이어서, 3-브로모페닐트리아진을 2급-부틸리튬으로 처리하여 3-리티오페닐트리아진으로 전환시킨 다음, 카르보닐 친전자체와 반응시켜서 트리아젠 보호된 α - 모노-치환 및 α, α - 디-치환 3-아미노벤질 알콜을 수득한다. 보호된 (프탈로일, 피발로일, 또는 트리아젠 유도체) 3-아미노벤질 알콜 (α -치환되었거나 α -치환되지 않음)을 수소화나트륨 및 2-p-톨루엔설폰닐옥시-1-(N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)에탄아민 또는 1-p-톨루엔설폰닐옥시-2-(N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)프로판아민 (그의 합성법은 전술한 바와 같다)과 반응시킨 후 보호기를 제거하면 아닐린 고리에 치환기 α 가 있거나 없는, 상응하는 N-메틸-2-(3-아미노페닐)메톡시-1-에탄아민 및 N-메틸-1-(3-아미노페닐)메톡시-2-프로판아민이 수득된다. 이러한 에테르 합성에서 사용되는 아민 보호기는 하기의 수단에 의해 제거될 수 있다: 프탈로일 (히드라진 히드레이트, 메탄올중); 피발로일 (수소화 리튬 알루미늄); 3,3-(1,4-부탄디일)트리아젠 (니켈-알루미늄 합금, 메탄올성 수산화칼륨중); 3급-부톡시카르보닐 (트리플루오로아세트산). 즉, 프탈로일 보호된 3-아미노- α -메틸벤질 알콜을 수소화나트륨 및 1-p-톨루엔설폰닐옥시-2-(N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)프로판아민과 반응시킨후, 히드라진 히드레이트로 처리(하여 프탈로일기를 제거)한 다음, 트리플루오로아세트산으로 처리(하여 3급-부톡시카르보닐기를 제거)하여 N-메틸-1-(1-(3-아미노페닐)메톡시)-2-프로판아민을 수득한다. 어느 한 성분의 거울상 이성체중 하나를 사용하거나, 한 성분의 라세미체를 다른 성분의 단일 거울상 이성체와 축합하여 부분입체이성질 아민을 수득하는데, 이것은 크로마토그래법에 의해 분리가능한 것이다. 이런 화학적 방법을 적용하는 다른 예로서, 1-(3-아미노페닐)싸이클로헥사놀의 트리아젠 유도체를 수소화나트륨 및 2-p-톨루엔설폰닐옥시-1-(N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)에탄아민과 반응시킨후, 메탄올성 수산화칼륨 중의 니켈-알루미늄 합금으로 처리(하여 트리아젠을 아미노기로 전환)한 다음, 트리플루오로아세트산으로 처리하여 N-메틸-2-(1-(3-아미노페닐)싸이클로헥실옥시)-1-에탄아민을 제조한다.

<75>

본 발명의 화합물 제조에는 방향족환-치환 3-아미노벤질 알콜이 사용될 수도 있다. 그러한 방향족환 치환 3-아미노벤질알콜을 제공하는 방법은 다양할 것이다. 그 하나의 방법은, 치환된 N-보호 3-할로아닐린을 n-부틸리튬 또는 2급-부틸리튬과 반응시킨 다음, 포름알데하이드 등가체 (equivalent) (예를 들면 파라포름알데하이드)와 반응시키는 것이다 (참고문헌 [Guijarro et al., *Tetrahedron* **49**: 469-82 (1993) 및 Gross et al., *J.Org.Chem.* **58**, 2104-9 (1993)] 참조). 이 방법을 이용하면, 전술한 여러가지 고리-치환 브로모아닐린 및 융합 고리아릴 브로마이드 (헥스 커플링 반응에서 유용함)를 상응하는 벤질 알콜의 제조시 출발물질로서 사용할 수 있다. 즉, 3-브로모-5-메톡시아닐린 (참고문헌 [Emokpae et al., *J.Chem.Soc., Perkin Trans.* **2**(1): 14-17 (1997)]에 개시된 대로 합성됨)을 그의 트리아젠 유도체로 전환시킨 다음 리튬화시키고 파라포름알데하이드와 반응시킨다 (참고문헌 [Gross et al., *J.Org.Chem.* **58**:2104-9 (1993)] 참조). 생성되는 트리아젠 보호된 3-아미노-5-메톡시벤질 알콜을 수소화나트륨 및 2-p-톨루엔설폰닐옥시-N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-1-에탄아민과 반응시킬 수 있다. 다음으로, (전술한 바와 같이) 보호기를 제거하여 N-메틸-2-(3-아미노-5-메톡시페닐)메톡시-1-에탄아민을 제공한다.

<76>

다른 고리-치환 및 융합 고리 벤질 알콜은 상응하는 알데하이드 및 카르복실산을 수소화물 환원제로 환원시키면 쉽게 얻을 수 있다. 예를 들어, 참고문헌 [M.Bianchi et al., *Chim.Ind.* **49**: 392(1967)]에는 환류성 포름산을 이용하여 3-아미노-4-히드록시벤조산 (Aldrich Chemical Company)을 그의 포름아미드로 환원시킨 다음 이 포름아미드를 가열하여 5-벤족사졸카르복실산을 생산하는 방법이 개시되어 있다. 산을 티오닐 클로라이드로 처리하면 상응하는 산 클로라이드가 생성된 다음, 5-(히드록시메틸)벤족사졸로 환원될 수 있다. 수소화나트륨을 이용하여 상기 융합 고리 벤질 알콜을 1-p-톨루엔설폰닐옥시-N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-2-프로판아민과 축합한 다음 탈보호하면 N-메틸-1-(5-벤족사졸릴)메톡시-2-프로판아민이 수득된다. 다른 유사한 경우에는, 피페로닐산 (Aldrich Chemical Company)을 질산화시켜서 5-니트로피페로닐산 (5-니트로-3,4-메틸렌디옥시벤조산)을 수득한 다음 염산 중의 주석 및 수소화리튬알루미늄으로 후속 처리하여 5-아미노피페로닐 알콜 (5-아미노-3,4-메틸렌디옥시벤조일 알콜)로 환원시킨다. 이러한 아민을 그의 프탈로일 유도체로 보호시킨 다음 수소화나트륨 및 2-p-톨루엔설폰닐옥시-N-메틸-N-(3급-부톡시카르보닐)-1-에탄아민과 반응시키면 벤질 에테르 화합물이 형성된다.

계속해서, 보호기를 제거하면 N-메틸-2-(5-아미노-3,4-메틸렌디옥시페닐)메톡시-1-에탄아민이 형성된다.

<77>

3-((2-피롤리딘에톡시)메틸)페닐아민계 화합물과 같이, 고리형 아민 단편을 가지는 아릴메틸 에테르 관능기를 가지고 있는 화합물은 여러가지 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 그 하나의 시도에 의하면, (프탈이미드로서 N-보호된) 3-아미노벤질알콜계 화합물의 p-톨루엔설포네이트 에스테르를 사용하여, 테트라히드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중의 수소화나트륨 같은 염기의 존재하에서 1-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (Aldrich Chemical Company에서 시판)을 알킬화시킨다. 중간산물을 메틸아민 또는 히드라진으로 처리하여 생성되는 프탈로일 보호기를 제거하여 3-((2-피롤리딘에톡시)메틸)페닐아민을 수득한다.

<78>

3-((피롤리딘-2(S)-일메톡시)메틸)페닐아민과 3-((1-메틸피롤리딘-2(S)-일)메톡시)메틸)페닐아민계 화합물과 같이, 키랄 아자싸이클릭 단편을 갖는 아릴메틸 에테르 관능기를 가지고 있는 화합물들을 여러가지 방법으로 제조할 수 있다. 그 하나의 시도에 의하면, (프탈이미드로서 N-보호된) 3-아미노벤질 알콜계 화합물의 p-톨루엔설포네이트 에스테르를 사용하여 테트라히드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중의 수소화나트륨과 같은 염기의 존재하에서 (S)-1-(3급-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘메탄올을 알킬화시킬 수 있다. 트리플루오로아세트산 또는 염산과 같은 강산으로 3급-부톡시카르보닐기를 제거하고 히드라진 또는 메틸아민으로 처리하여 프탈로일기를 제거하여 3-((피롤리딘-2(S)-일메톡시)메틸)페닐아민을 생산할 수 있다. 필요한 (S)-1-(3급-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘메탄올은 알드리치 케미칼 캄파니에서 시판중인 물질이다. 유사한 방법으로, (R)-1-(3급-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘메탄올 (Aldrich Chemical Company에서 시판)로부터 상응하는 거울상 이성체, 3-((피롤리딘-2(R)-일메톡시)메틸)페닐아민을 제조할 수 있다. 참고문헌 [D.A.Evans et al., *J. Am. Chem. Soc.* 101: 371-378 (1979) 및 B.D.Harris et al., *Heterocycles* 24: 1045-1060 (1986)]에 개시된 방법에 따라서, (Aldrich Chemical Company에서) 시판중인 D-프롤린과 L-프롤린을 출발물질로 하여 (S)-1-(3급-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘메탄올과 (R)-1-(3급-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘메탄올을 제조할 수 있다. 유사한 방법으로, (S)-1-메틸-2-피롤리딘메탄올 (Aldrich Chemical Company에서 시판)을 전술한 바와 같은 (프탈이미드로서 N-보호된) 3-아미노벤질 알콜의 p-톨루엔설포네이트 에스테르로 알킬화시킨 다음 3급-부톡시카르보닐 및 프탈로일 보호기를 제거하여 3-(((1-메틸피롤리딘-2(S)-일)메톡시)메틸)페닐아민과 같은 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 유사한 방법으로, (R)-1-메틸-2-피롤리딘메탄올을 전술한 바와 같은 (프탈이미드로서 N-보호된) 3-아미노벤질 알콜의 p-톨루엔설포네이트 에스테르로 알킬화시킨 다음 3급-부톡시카르보닐 및 프탈로일 보호기를 제거하여 상기 N-메틸 화합물의 상응하는 거울상 이성체, 즉 3-(((1-메틸피롤리딘-2(R)-일)메톡시)메틸)페닐아민을 제조할 수 있다. 필요한 (R)-1-메틸-2-피롤리딘메탄올은 참고문헌 [R.E.Gawley et al., *J. Org. Chem.* 60(18): 5763-5769 (1995)]에 개시된 방법에 따라서 제조할 수 있다.

<79>

3-((2(S)-아제티딘메톡시)메틸)페닐아민 및 3-(((1-메틸-2(S)-아제티딘)메톡시)메틸)페닐아민계 화합물과 같이, 키랄 아자싸이클릭 단편을 갖는 아릴메틸 에테르 관능기를 가지고 있는 화합물들을 여러가지 방법으로 제조할 수 있다. 그 한가지 시도에서는, (프탈이미드로서 N-보호된) 3-아미노벤질알콜계 화합물의 p-톨루엔설포네이트 에스테르를 사용하여, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 중의 수소화나트륨 같은 염기의 존재하에서 (S)-1-(3급-부톡시카르보닐)-2-아제티딘메탄올을 알킬화시킨다. 트리플루오로아세트산 또는 염산과 같은 강산을 이용하여 3급-부톡시카르보닐기를 제거하고 히드라진 또는 메틸아민으로 처리하여 프탈로일기를 제거하여 3-((2(S)-아제티딘메톡시)메틸)페닐아민을 제공한다. 참고문헌 [M.A.Abreo et al., *J. Med. Chem.* 39:817-825 (1996)]에 개시된 방법에 따라서 (S)-2-아제티딘카르복실산 (Aldrich Chemical Company)으로부터 필요한 비라세미체 화합물, (S)-1-3급-부톡시카르보닐)-2-아제티딘메탄올을 제조할 수 있다. 마찬가지로, (프탈이미드로서 N-보호된) 3-아미노벤질 알콜계 화합물을 (R)-1-(벤질옥시카르보닐)-2-아제티딘메탄올과 커플링 반응시킨 다음, 메탄올성 수산화칼륨과 같은 염기로 처리하여 벤질옥시카르보닐 보호기를 제거하고 히드라진 또는 메틸아민으로 처리하여 프탈로일 보호기를 제거하여 거울상 이성질 아제티딘 화합물, 3-((2(R)-아제티딘메톡시)메틸)페닐아민을 제조할 수 있다. 필요한 (R)-1-(벤질옥시카르보닐)-2-아제티딘메탄올은 참고문헌 [M.A.Abreo et al., *J. Med. Chem.* 39:817-825 (1996)]에 개시된 방법에 따라서 D-메티오닌으로부터 얻을 수 있다. 3-(((1-메틸-2(S)-아제티딘)메톡시)메틸)페닐아민 및 그의 거울상 이성체 화합물, 3-(((1-메틸-2(R)-아제티딘)메톡시)메틸)페닐아민과 같은 본 발명의 화합물은 각각 전술한 2급 아미노 화합물, 3-((2(S)-아제티딘메톡시)메틸)페닐아민과 3-((2(R)-아제티딘메톡시)메틸)페닐아민 (각각은 프탈이미드로서 N-보호됨)의 메틸화에 의해 제조될 수 있다. 참고문헌 [M.A.Abreo et al., *J. Med. Chem.* 39:817-825 (1996)]에 개시된 바와 같이 수성 포름알데하이드와 소듐 시아노보로하이드라이드를 채용하는 메틸화 방법이 사용될 수 있다. 프탈로일기는 참고문헌 [J.O.Osby et al., *Tetrahedron Lett.* 25(20):2093-2096 (1984)]에 개시된 바와 같이 2-프로판올 중의 소듐 보로하이드라이드를 이용하여 온화한 조건하에서 제거될 수 있다.

- <80> 이 시도를 이용하면, 아릴메틸 에테르와 아자싸이클릭 관능기를 포함하는 다른 화합물들을 제조할 수 있다. 즉, 시판중인 3-피롤리디놀과 3-퀴누클리디놀 (모두 Aldrich Chemical Company)을 디-3급-부틸 디카르보네이트와 반응시키면 그의 N-3급-부톡시카르보닐 유도체로 전환될 수 있다. 계속하여, 수소화나트륨 및 프탈로일 보호된 3-아미노벤질 알콜의 p-톨루엔설포네이트 에스테르 (N,N-디메틸포름아미드 중)로 알킬화시킨 다음 보호기를 제거하면 3-(3-아미노벤질옥시)피롤리딘과 3-(3-아미노벤질옥시)퀴누클리딘이 각각 생성된다. 다르게는, 3-니트로벤질 브로마이드 (Aldrich Chemical Company)를 이용하여 알킬화시키면 상응하는 3-(3-니트로벤질옥시)피롤리딘과 3-(3-니트로벤질옥시)퀴누클리딘이 생성된다.
- <81> 어떤 화합물은 티아졸린 고리를 포함할 것이다. 이러한 티아졸린 함유 화합물을 합성하는 방법은 다양할 것이다. 하나의 방법은 티오아미드 또는 티오우레아를 2-클로로아세트알데하이드 또는 2-브로모아세트알데하이드와 같은 α-할로알데하이드와 축합하는 방법과 관련이 있다. 필요한 티오아미드 및 티오우레아는 여러가지 방법으로 생산될 수 있다. 예를 들면, 3-니트로벤질 알콜의 알콕시드 (Aldrich Chemical Company)를 3-클로로-1-요오도프로판 (Aldrich Chemical Company)으로 처리하여 3-클로로-1-((3-니트로페닐)메톡시)프로판으로 전환시킬 수 있다. 가브리엘 합성법 (Gabriel synthesis) [Gibson and Bradshaw, *Agnew.Chem. Int.Eng.Ed.* 7:919(1968)]에 개시된 바와 같이 공지된 여러가지 방법에 의해 상기 화합물들을 상응하는 아민으로 전환시킴으로써 알킬 클로라이드를 프탈이미드로 전환시킨 다음, 히드라진을 이용하여 프탈로일 보호기를 제거한다. 이어서, 생성되는 3-((3-니트로페닐)메톡시)-1-프로판아민을 DMF 중의 티오시안산으로 처리하여 그의 티오우레아로 전환시킬 수 있다. 이어서, 참고문헌 [Bramley et al., *J.Chem.Soc.Perkin Trans. 13*: 639 (1987)]에 개시된 대로 황산마그네슘 존재하에서 클로로아세트알데하이드 (Aldrich Chemical Company)를 이용하여 상기 모노-치환 티오우레아를 고리화시켜서 N-(2-티아졸릴)-3-((3-니트로페닐)메톡시)-1-프로판아민을 형성한다. 마지막으로, 유기 합성 분야에 이미 알려져 있는 여러가지 방법들을 사용하여 아릴 니트로기를 환원시켜서 소망하는 아릴 아민, N-(2-티아졸릴)-3-((3-아미노페닐)메톡시)-1-프로판아민을 수득한다. 그러한 한가지 방법은, 참고문헌 [Kiyotomi et al., *J.Mol.Catal.* 88:L267 (1994)]에 개시된 방법에 따라서 헥사루비디늄카르보닐 및 N,N,N,N-테트라메틸-1,3-프로판디아민을 사용하는 것이다. 다르게는, 참고문헌 [Bramley et al., *J.Chem.Soc.Perkin Trans. 13*: 639 (1987)]에 개시된 대로 염산 존재하에서 클로로아세트알데하이드를 이용하여 3-((3-니트로페닐)메톡시)-1-프로판아민의 티오우레아를 고리화시켜서 3-(3-((3-니트로페닐)메톡시)프로필)-2,3-디히드로티아졸린-2-이민을 형성할 수 있다. 상응하는 아릴 아민으로의 환원은 전술한 바와 같이 실시할 수 있다.
- <82> 본 발명은 전술한 바와 같은 화학식으로 표시되는 화합물들로부터 선택된 화합물이 포함된 약학적 조성물에 관한 것이다. 광학적 활성 화합물은 라세미체 혼합물로서 또는 거울상 이성체로서 사용될 수 있다. 이 화합물은 유리 염기 형태로 또는 염 형태 (예를 들면, 약학적으로 허용가능한 염)로 사용될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 적당한 예로는, 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 및 질산염과 같은 무기 산부가염; 아세테이트, 갈락타레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말레레이트, 푸마레이트, 메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 아소코르베이트와 같은 유기 산부가염; 아스파르테이트 및 글루타메이트와 같은 산성 아미노산과의 염; 소듐염 및 칼륨염과 같은 알칼리 금속염; 마그네슘염 및 칼슘염과 같은 알칼리 토금속염; 암모늄염; 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 디싸이클로헥실아민염 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민염과 같은 유기 염기염; 및 라이신염 및 아르기닌염과 같은 염기성 아미노산과의 염이 있다. 경우에 따라서는 이들 염은 가수분해물이거나 에탄올 용매화물일 것이다. 대표적인 염이 미국 특허 제5,597,919호 (Dull et al.), 제5,861,423호 (Caldwell et al.), 제5,811,442호 (Bencherif et al.), 제5,726,316호 (Crooks et al.), 제5,616,716호 (Dull et al.) 및 제5,663,356호 (Ruecroft et al.)에 개시되어 있다.
- <83> 본 발명은 정상적인 사이토카인 생산 및/또는 분비로 인한 기능장애 (예를 들면, 비제어된 또는 과도한 사이토카인 생산 및/또는 분비) 관련 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 사이토카인 생산 및/또는 분비를 억제하는 방법에 관한 것이다. 통상, 본 발명의 화합물을 전술한 바와 같은 증상을 겪었거나 앓고 있는 환자에게 투여한다. 특히, 이 방법은 본 발명의 화합물을 상기 증상의 진행을 예방하며 (즉, 예방 효과 제공) 질병 또는 질환의 증상을 호전시키고 / 거나 질병 또는 질환의 재발을 예방할 수 있을 정도의 유효량 만큼 환자에게 투여하는 것을 특징으로 한다. 통상, 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물을 환자의 증상을 예방 또는 치료하기에 효과적인 양만큼 실제로 투여하는 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물이 도입된 약학적 조성물에 관한 것이다.
- <84> 본 발명의 약학적 조성물은 여러가지 다양한 증상, 질환 및 질병을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 그러한 질병 또는 질환의 예로는, 염증성 장질환, 급성 담관염, 아프타성 구내염, 관절염(예를 들면, 류마티스성 관

절염 및 골관절염(osteoarthritis)), 신경퇴행성 질환(neurodegenerative diseases), 감염에 수반되는 악액질(예를 들면, AIDS, AIDS 관련 증후군 및 종양에서 발생함)뿐 아니라 PCT/WO 98/25619호에 나타나 있는 것들을 들 수 있다. 상기 증상들, 질병 및 질환들과 관련된 임상적 징후들을 개선하는데 본 발명의 약학적 조성물을 사용할 수 있다. 즉, 본 발명의 약학적 조성물은 유전성 질병 또는 질환의 치료제, 루푸스 같은 자동면역 질환의 치료제, 감염방지제(박테리아, 곰팡이 및 바이러스에 의한 감염 뿐 아니라 패혈증 같이 다른 형태의 독소에 의한 감염 치료용), 항염증제(예를 들면, 담관염, 아프타성 구내염, 천식 및 궤양성 대장염 치료용), 및 사이토카인 방출 억제제(예를 들면 악액질, 염증, 신경성 질환, 바이러스 감염 및 종양의 치료에 바람직하다)로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 전술한 유형의 질병과 질환을 관리함에 있어 기존의 치료방법과 병행하여 보조적인 치료방법으로서 사용될 수도 있다.

<85> 본 발명의 약학적 조성물은 첨가제 또는 보조제 같은 다른 성분들을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 성분 또는 보조제의 예로는 항산화제, 유리 라디칼 제거제, 펩티드, 항생제, 정균제, 면역억제제, 버퍼제, 항염증제, 해열제, 진통제, 지사제, 막안정제, 오일, 경시 방출 결합제(time release binders), 마취제, 스테로이드 및 코르티코스테로이드가 있다. 이러한 성분들은 부가적인 치료 효과를 제공하거나 약학적 조성물이 치료 작용에 영향을 미치도록 하거나 약학적 조성물의 투여에 의해 나타날 수 있는 잠재적인 부작용을 예방하는 작용을 할 수 있다.

<86> 이 화합물의 투여 방법은 다양할 것이다. 이 화합물은 흡입(예를 들면, 에어로졸 형태를 코로, 또는 미국 특허 제4,922,901호(Brooks 등)에 개시된 것과 같은 형태의 운반 수단을 이용하여 흡입); 국소투여(예를 들면, 로션 형태); 경구 투여(예를 들면 수성 또는 비수성 액체와 같이 용매 또는 고상 캐리어 중의 액체 형태); 정맥내 투여(예를 들면, 텍스트로스 또는 염수 내); 주입 또는 주사(예를 들면, 약학적으로 허용가능한 액체 또는 이러한 액체의 혼합물 중의 현탁제 또는 에멀전); 또는 좌제 또는 관장제; 또는 경피 투여(예를 들면, 경피 투여용 패치 사용)에 의해 투여할 수 있다. 이 화합물은 벌크한 활성 물질의 형태로 투여될 수는 있지만 바람직한 것은 각 화합물이 투여하기에 효율적이고 효과적인 약학적 조성물 또는 약학적 제제의 형태로 존재하는 것이다. 그러한 화합물을 투여하는 방법의 예는 당업자들에게는 명백할 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 타블렛(예: Asacol), 경질 젤라틴 캡슐(예: Dipentum) 또는 직장용 현탁 관장제(예: Rowasa)의 형태로 투여될 수 있다. 다른 예로서, 시바 가이키 코포레이션 및 알자 코포레이션에서 시판중인 패치 형태를 이용하여 상기 화합물을 경피 투여할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물을 사람과 같은 온혈 동물에게 간헐적으로 투여하거나, 점진적인, 지속적인, 일정한 또는 제어된 속도로 투여할 수 있다. 또한, 약학적 제제의 투여일수, 하루 투여횟수는 다를 것이다. 약학적 제제의 활성 성분이 비정상적인 사이토카인의 생산에 대한 효과를 최적화하는 한편, 근육 및 신경절과 관련된 것들처럼 수용체 아형에 대한 효과는 최소화되도록 투여하는 것이 바람직하다. 활성성분이 사이토카인 생산에 영향을 미치거나 사이토카인이 생산되는 영역과 상호작용하도록 투여하는 것이 바람직하다.

<87> 본 발명의 화합물의 적당한 투여량은 환자에게 나타나는 증상의 임상적 징후 발생을 예방하거나 그러한 징후들을 치료하는데 효과적인 유효량이다. "유효량", "치료량", "유효 복용량"은 소망하는 약리학적 또는 치료적 효과를 나타내서 증상들을 효과적으로 예방하거나 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 증상들의 예방 효과는 그러한 증상의 임상적 징후 개시를 늦추거나 지연시키는 것으로서 나타난다. 증상들의 치료 효과는 이들 증상 관련 임상적 징후들을 감소시키거나 그러한 임상적 징후들의 재발을 경감시키는 것으로서 나타난다.

<88> 효과적인 복용량은 환자의 상태, 질병 또는 질환의 병세, 약학적 조성물의 투여 방법에 따라 달라진다. 본 발명의 화합물은 매우 강력하며(예를 들면, 아주 낮은 농도로도 사이토카인의 생산 및/또는 분비에 영향을 미침), 약효가 매우 우수하다(예를 들면, 사이토카인 생산 및/또는 분비를 상당한 높은 정도로 현저하게 억제한다). 유효 복용량은 최대 효과를 나타낼 때 가장 낮은 농도인 것이 바람직하다. 관련 조직 용량에 대한 화합물의 양으로서 측정된 농도는, 통상 이 화합물이 사이토카인 생산에 영향을 미치는 정도를 제공한다. 사람의 경우에 유효 복용량이 통상 환자 1명당 하루에 약 1 μ g 이상, 보통 약 10 μ g 이상, 그리고 대개는 약 25 μ g 이상이 되도록 화합물은 투여하여야 한다. 사람의 경우에 유효 복용량이 통상 환자 1명당 하루에 약 1mg, 보통 약 0.75mg, 통상 0.5mg, 그리고 대개는 0.25mg을 넘지않도록 화합물을 투여하여야 한다. 또한, 유효 복용량의 투여란 환자의 혈장내 화합물의 농도가 통상 약 500 pg/ml, 보통은 약 300 pg/ml, 그리고 대개는 약 100 pg/ml을 넘지않도록 하는 것이다. 본 발명의 화합물은 용량 의존적(dose dependent)인데 저농도로 사용되는 경우에는 사이토카인 생산 및/또는 분비를 억제하지만 고농도에서는 억제 효과를 나타내지 않는다. 본 발명의 화합물은 관련 니코틴 수용체 아형의 활성을 현저한 정도로 나타내는데 필요한 양보다 적은 양으로 사용되는 경우에 사이토카인 생산 및/또는 분비에 대해 억제 효과를 나타낸다.

- <89> 본 발명의 화합물을 본 발명의 방법에 따라서 유효량만큼 사용하면 특정의 관련 니코틴 수용체에 대해서는 선택적이지만 원치않는 부작용과 관련이 있는 수용체는 현저하게 활성화시키지 않는다. 이것은, 원치않는 정도의 사이토카인 생산에 대하여 예방 및/또는 치료 효과를 나타내는 화합물 복용량은 신경절 형태의 니코틴 수용체를 활성화시키는데 반드시 효과적이지 않다는 것을 의미한다. 심혈관성 부작용을 일으키는 이들 수용체에 대한 본 발명 화합물의 선택성은, 이들 화합물이 부신 크롬친화성 조직의 니코틴 작용을 활성화시킬 수 있는 능력을 가지고 있지 않은 것으로서 설명된다. 이러한 화합물은 부신으로부터 유도된 세포 제제의 니코틴 수용체를 통해 동위체 루비듐 이온 플럭스를 발생시킬 수 있는 능력을 결여하고 있다.
- <90> 본 발명의 화합물을 본 발명의 방법에 따른 유효량만큼 사용하면 사람 근육의 니코틴 수용체 활성화를 현저한 정도로 활성화시킬 수 있는 능력이 부족하다. 이 점에 있어 본 발명의 화합물은 근육 제제로부터 유도된 세포 제제중의 니코틴 수용체를 통한 동위체 루비듐 이온 플럭스 발생능력 부족을 설명한다. 즉, 본 발명의 화합물은 상대적으로 높은 수용체 활성 상수 (즉, 환자의 골격근의 관련 수용체 위치의 절반을 활성화시키는데 필요한 화합물 농도 측정치를 제공함)을 나타낸다.
- <91> 본 발명의 방법에 따라서 본 발명의 화합물을 유효량만큼 사용하면 사이토카인 생산을 어느 정도 억제하는데 효과적이다. 그러나, 이들 화합물의 유효량은 인식가능한 부작용을 일으키기에는 충분치 않은 양인데, 이는 심혈관계 관련 효과 개선 및 골격근에 대한 효과 개선에 의해 설명된다. 본 발명 화합물의 투여는 사이토카인 억제를 제공하고 부작용은 피하는 적정약물 농도를 제공한다. 즉, 본 발명 화합물 유효 복용량은 소망하는 효과를 제공하기에 충분하지만 원치 않는 부작용을 제공하기에는 불충분하다 (즉, 충분히 고농도가 아니다). 통상, 사이토카인 억제를 일으키는 본 발명 화합물의 효과적인 투여는 부작용을 현저한 정도로 일으키기에 충분한 양보다 적은 양 투여함으로써 이루어진다.
- <92> 하기의 실시예는 본 발명의 여러가지 구현예를 추가로 설명하기 위한 것이며 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다. 별도의 언급이 없는한, 부 및 퍼센트를 각각 중량부 및 중량 퍼센트이다.

실시예

- <93> 사이토카인 억제
- <94> 셀컨트롤 게엠베하 (CellControl GmbH)로부터 인간 급성 단구성 백혈병 세포 (MonoMac 6 cell)와 인간 적백혈병 골수 세포 (TF-1 cell)를 입수하였다. 각 세포형을 배양 배지에 현탁시켰다. 배양 배지는 RPMI, 10% FCS 및 50 μ M 메르캅토에탄올로 이루어졌다. 세포와 배양 배지의 혼합물 각각을 세포컵당 세포수 약 500,000개의 밀도로 폴리카르보네이트막에 접종하였다. 이어서, 본 발명의 화합물을 세포와 배양 배지 혼합물에 가한 다음, 이 혼합물을 37°C 및 5% 이산화탄소에서 15분간 인큐베이트하였다. 이어서, 각 혼합물을 1ng/ml의 농도에서 지질다당류 (LPS)로 자극하였다. 마크로피오메터 (macrophimeter)를 이용하여 세포의 대사 활성화를 측정하여 세포의 산성도 (extracellular acidification rate)를 측정하였다. 참고문헌 [Metzger et al., *BioTec*,1(1993) 및 McConnell et al., *Science*,257: 1906-1912 (1992)] 참조.
- <95> 샘플 번호 1은 (Z)-메타니코틴 모노푸마레이트이고, 이 화합물의 합성 방법은 미국 특허 제5,604,231호 (Smith et al.)에 개시되어 있다. EC50은 100 nM이며, Emax는 100 퍼센트이다.
- <96> 샘플 번호 2는 (E)-4-[3-(5-메톡시피리딘)일]-3-부텐-1-아민 모노푸마레이트이고 이 화합물의 합성방법은 미국 특허 5,604,231호 (Smith et al.)에 개시되어 있다. EC50은 0.2 nM이며, Emax는 100 퍼센트이다.
- <97> 샘플 번호 3은 (E)-N-메틸-4-[3-(5-에톡시피리딘)일]-3-부텐-1-아민의 유리 염기이며 그의 합성 방법은 5,811,442호 (Bencherif et al.)에 개시되어 있다. EC50은 100 nM이며, Emax는 100 퍼센트이다.
- <98> 샘플 번호 4는 (E)-N-메틸-[3-(5-이소프로록시피리딘)일]-3-부텐-1-아민의 헤미갈락타레이트이며 그의 합성 방법은 5,616,716호 (Dull et al.)에 개시되어 있다. EC50은 1 nM이며, Emax는 95 퍼센트이다.
- <99> 샘플 번호 5는 (E)-N-메틸-5-(3-피리딜)-4-펜텐-2-아민의 헤미갈락타레이트이며 그의 합성 방법은 5,616,716호 (Dull et al.)에 개시된 바와 같다. EC50은 1 nM이며, Emax는 100 퍼센트이다.
- <100> EC50은 대사를 감소 억제에 의해 측정된, 50 퍼센트 최대 효과를 생산하는 화합물의 농도를 나타낸다. Emax는 대사 작용 감소 억제를 나타내는 것이다. 세포의 대사 작용 감소는 이들 세포에 의한 사이토카인 방출이 감소된 것을 반영하는 것이다. 본 실시예는 본 발명의 화합물이 사이토카인 생산 및/또는 분비 기능 장애로 인한 증상을 나타내는 환자에 대한 치료 능력을 갖는다는 것을 보여주는 예이다. 본 발명의 화합물은 치료량 사용되는 경

우에 근육 위치 또는 신경절 위치에서 적절한 효과를 일으키지 않는데, 이는 이들 화합물에 의해 원치않는 부작용을 나타내지 않음을 의미하는 것이다.