(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[7]
A61K 31/495

(11) 공개번호 특2001-0024087
(43) 공개일자 2001년03월26일

(21) 출원번호 10-2000-7002835
(22) 출원일자 2000년03월17일
번역문제출일자 2000년03월17일
(86) 국제출원번호 PCT/SE1998/01602
(87) 국제공개번호 WO 1999/13878
(86) 국제출원출원일자 1998년09월09일
(87) 국제공개일자 1999년03월25일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀랜드 사이프러스

OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비쏘

국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀랜드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 크로아티아 인도네시아 가나 감비아 짐바브웨 유고슬라비아 시에라리온

(30) 우선권주장 9703376-5 1997년09월18일 스웨덴(SE)
(71) 출원인 아스트라제네카 악티에볼라그

스웨덴왕국 소더탈제 에스-151 85 바스트라 말라레함넨 9

(72) 발명자 베르그,스테판

스웨덴에스-15185쇠더텔제아스트라아르쿠스아베

로스,스반테

스웨덴에스-15185쇠더텔제아스트라아르쿠스아베

토르베르그,세트-올로브

스웨덴에스-15185쇠더텔제아스트라아르쿠스아베

(74) 대리인 주성민, 김영

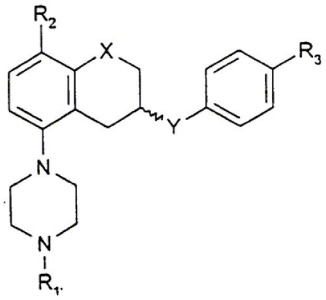
심사청구 : 없음

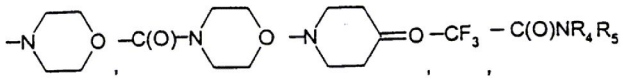
(54) 모노아민 옥시다제 억제제 및 h5-HT1B 길항제 또는부분 작용제의 배합물

요약

본 발명은 하기 성분 (a) 및 (b)가 그의 유리 염기, 용매화물 또는 제약학상 허용되는 염 형태인, 모노아민 옥시다제 억제제인 제1 성분 (a)와, 라세미체, R-에난티오머 또는 S-에난티오머로서의 하기 화학식 I

<화학식 I>



(상기 식에서, X는 CH_2, O이고, Y는 CONH, NHCO이고, R_1은 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고, R_2는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐이고, R_3은  이고, R_4 및 R_5는 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬임)의 선택적 h5-HT_{1B} 길항제 또는 부분 작용제인 제2 성분 (b)의 배합물, 그의 제조 방법, 상기 배합물을 함유하는 제약 제제, 상기 배합물의 울병, 불안증 및 OCD와 같은 감정적 장해의 치료 용도 및 치료 방법 및 상기 배합물을 함유하는 키트에 관한 것이다.

대표도

도2

색인어

모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI), h5-HT1B 길항제 또는 부분 작용제, 감정적 장해

명세서

기술분야

본 발명은 그의 유리 염기, 용매화물 또는 제약학상 허용되는 염 형태인 모노아민 옥시다제 (MAO) 억제제 및 선택적 h5-HT_{1B} 수용체 길항제 또는 부분 작용제, 더욱 상세하게는 피페리딜- 또는 피페라지닐-치환된 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 또는 3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 유도체의 배합물을 포함하는 생성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 배합물의 제조 방법, 상기 배합물을 포함하는 제약 제제 및 울병, 불안증, 강박 반응 질환(OCD) 등과 같은 감정적 장해의 치료의 개선책으로서의 공동 투여에 의한 또는 개별 투여에 의한 상기 배합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

현재, 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI)를 포함한 항울약은 일반적으로 그의 완전한 임상적 효과에 도달하는데 2-4주가 걸리는 것으로 고려된다. 대조적으로, 부작용은 즉시 나타난다. 따라서, 항울약의 작용의 느린 개시는 환자들이 약물의 치료 효과가 아니라 부작용을 경험하게 되는 환자의 발병 기간을 갖게 한다. 주치의에게는 종종 이 기간 중에 환자를 계속 치료받도록 권유해야 하는 큰 부담이 생긴다. 또한, 자살 환자에서, 작용의 개시가 느릴 때, 완전한 역전 증상을 경험하지 않고 다시 자발적으로 되어 자살의 위험 및 빈번한 입원 필요성의 문제가 발생된다. 작용이 신속히 개시되는 항울약은 더욱 신속한 증상 감소로 인해 유익할 뿐만 아니라, 환자 및 의사의 조건에 더욱 잘 맞고 입원 필요성 및 입원 기간을 줄일 수 있다. 완전한 임상적 효과에 도달하는 긴 기간은 불안증 및 OCD와 같은 다른 감정적 장해의 치료에서 동일하게 나타났다.

발명의 요약

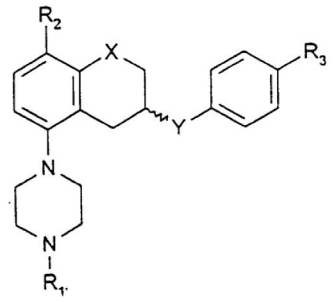
본 발명은 일면으로 MAO 억제제 및 h5-$5HT_{1B}$ 수용체의 길항제 또는 부분 작용제의 배합물에 관한 것이다. 유리하게는, 이 배합물에 의한 처치는 5-HT 방출을 증가시킨다.

뇌에서의 5-HT 투과는 세포체수상돌기 5-HT_{1A} 수용체 (세포 소성율) 및 말단 h5-HT_{1B} 수용체 (5-HT의 방출)에 의해 부정적으로 조절된다. MAO 억제제는 상기 양 부위에서 작용하여 5-HT의 투과를 증가시킨다. 말단 h5-HT_{1B} 수용체의 길항제는 신경 말단에서 5-HT 방출이 감소되는 것을 예방하여, 시냅스성 5-HT의 농도를 상승시키는데, 이는 h5-HT_{1B} 수용체의 길항제가 MAO 억제제의 효능을 향상시키는 임상적인 잠재력을 가져 치료학적 작용의 신속한 개시를 위한 새로운 합리적인 면을 제공할 수 있다는 것을 나타낸다.

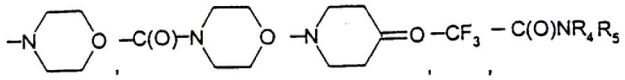
배합물

따라서, 하기 성분 (a) 및 (b)가 그의 유리 염기, 용매화물, 바람직하게는 수화물, 또는 제약학상 허용되는 염 형태인, 모노아민 옥시다제 억제제인 제1 성분 (a)와, 라세미체, R-에난티오머 또는 S-에난티오머로서의 하기 화학식 I

화학식 I



(상기 식에서, X는 CH_2, O이고, Y는 CONH, NHCO이고, R_1은 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이고, R_2는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐이고, R_3은



이고, R_4 및 R_5는 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬임)의 선택적 h5-HT_{1B} 길항제 또는 부분 작용제인 제2 성분 (b)를 배합시킴으로써 작용이 더 신속히 개시될 것이고, 결과적으로 환자에게 더욱 효능있는 처치를 하게 될 것이다.

다른 바람직한 실시태양에서, 제2 성분 (b)는 X가 CH_2인 화학식 I의 화합물, Y가 NHCO인 화학식 I의 화합물, R_3이 모르폴리노인 화학식 I의 화합물이다. R_1이 수소, 메틸 또는 에틸이고 R_2가 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 브로모인 화합물이 바람직하다.

화학식 I의 바람직한 화합물은 다음과 같다:

(R)-N-[8-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드,

(R)-N-[8-(4-에틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드,

(R)-N-[8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드,

(R)-N-[5-메톡시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드,

(R)-N-[5-에틸-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드,

(R)-N-[5-에틸-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-(4-모르폴리노카르보닐)벤즈아미드,

(R)-N-[5-메톡시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노카르보닐벤즈아미드,

(R)-N-[5-브로모-8-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드,

N-[5-브로모-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드,

(R)-N-[5-브로모-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-트리플루오로메틸벤즈아미드,

(R)-N-[5-메틸-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드,

N-(4-모르폴리노페닐)-8-(4-메틸피페라지닐)-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드,

(R)-N-(4-모르폴리노페닐)-8-(4-메틸피페라지닐)-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드,

(S)-N-(4-모르폴리노페닐)-8-(4-메틸피페라지닐)-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드,

(R)-N-(모르폴리노카르보닐페닐)-8-(4-메틸피페라진-1-일)-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드,

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-모르폴리노벤즈아미드,

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(4-피페리돈-1-일)벤즈아미드,

(S)-N-[8-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(디메틸아미노카르보닐)벤즈아미드,

N-[4-(4-모르폴리닐)페닐]-8-메톡시-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-카르복스아미드.

특히 바람직한 화합물은 (R)-N-[8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노

벤즈아미드, (R)-N-[5-메톡시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드 및 (R)-N-[5-메틸-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드이다.

(R)-에난티오머, (S)-에난티오머 또는 라세미체로서의 화학식 I의 화합물은 그의 유리 염기 또는 제약학상 허용되는 염 또는 수화물 형태로 존재할 수 있다.

본원에서, C_1-C_6 알킬은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, t-펜틸, neo-펜틸, n-헥실 또는 i-헥실일 수 있다. C_1-C_4 알킬이 바람직하며, 메틸 및 에틸이 특히 바람직하다.

본원에서, C_1-C_4 알킬은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. C_1-C_4 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸일 수 있다. 메틸 및 에틸이 바람직하다.

본원에서, C_3-C_6 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실일 수 있다.

본원에서, C_1-C_6 알콕시는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. C_1-C_6 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, n-펜틸옥시, i-펜틸옥시, t-펜틸옥시, neo-펜틸옥시, n-헥실옥시 또는 i-헥실옥시일 수 있다. C_1-C_4 알콕시가 바람직하며, 메톡시가 특히 바람직하다.

본원에서, 할로겐은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도일 수 있으며, 브로모가 바람직하다.

사용되는 적합한 공지된 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI)는 모클로베미드, 페넬진, 트라닐시프라민, 브로파로미드, 바람직하게는 모클로베미드 또는 페넬진이나, 본 발명에 따른 배합물 중 성분 (a)는 이러한 MAOI에만 국한되는 것은 아니다.

본 발명에 따른 배합물은 활성 제1 성분 (a) 및 활성 제2 성분 (b) 둘다를 포함하는 하나의 제약 제제로 또는 하나는 활성 제1 성분 (a)이고 하나는 활성 제2 성분 (b)인 2가지의 다른 제약 제제로 존재할 수 있다. 제약 제제는 정제 또는 캡슐제, 분말, 혼합물, 용액 또는 다른 적합한 제약 제제의 형태일 수 있다.

본 발명에 따른 배합물은 MAO 억제제를 상기 정의한 바와 같은 선택적 h5-HT_{1B} 길항제와 동일한 제제에 혼입시킴으로써, 예를 들면 통상의 방법으로 혼합함으로써 제조될 수 있다.

본 발명은 또한 MAO 억제제인 제1 성분 (a) 및 상기 정의한 바와 같은 선택적 h5-HT_{1B} 길항제인 제2 성분 (b)의 배합물을 공동 투여함으로써 치료 작용의 개시를 개선시키는 방법을 포함한다.

본 발명의 또다른 실시태양은 MAO 억제제인 제1 성분 (a) 및 상기 정의한 바와 같은 선택적 h5-HT_{1B} 길항제인 제2 성분 (b)의 배합물을 함유하는 키트이다. 키트는 사용법 설명서를 포함할 수 있다.

제약 제제

본 발명에 따른 배합물인 화합물은 일반적으로 유리 염기, 용매화물, 예를 들면 수화물 또는 제약학상 허용되는 비독성 산 부가염, 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 락테이트, 아세테이트, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 시트레이트, 타르트레이트, 옥살레이트 등으로서 활성 성분을 포함하는, 제약학상 허용되는 투약 형태의 제약 제제 형태인 경구로, 직장으로 또는 주사에 의해 투여될 것이다. 투약 형태는 고상, 반고상 또는 액상 제제일 수 있다. 일반적으로, 활성 물질은 제제의 0.1 내지 99 중량%, 더욱 상세하게는 주사용 제제의 0.5 내지 20 중량% 및 경구 투여용 제제의 0.2 내지 50 중량%를 구성할 것이다.

제약 제제는 임의로 보조제, 희석제, 부형제 및(또는) 불활성 담체와 혼합된 활성 성분을 포함한다.

경구로 응용하기 위한 투약 단위 형태의 본 발명의 배합물의 제약 제제를 제조하기 위하여, 선택된 화합물은 고상 부형제, 예를 들면 락토오스, 사카로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 예를 들면 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴, 셀룰로오스 유도체, 결합제, 예를 들면 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 붕해제, 예를 들면 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교된 PVP, 크로스-카멜로오스 나트륨 및 윤활제, 예를 들면 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합되고, 그후에 정제로 압축될 수 있다. 피복 정제가 필요한 경우, 상기한 바와 같이 제조된 코어는 아라비아 고무, 젤라틴, 활석, 이산화 티탄 등을 함유할 수 있는 농축 당 용액으로 피복될 수 있다. 별법으로, 정제는 당업계의 숙련인에게 공지된, 용이 휘발성 유기 용매 또는 유기 용매 혼합물에 용해되는 중합체로 피복될 수 있다. 염료는 다른 활성 물질 또는 다른 양의 활성 화합물을 함유하는 정제를 쉽게 구분하기 위하여 이 코팅물에 첨가될 수 있다.

연질 젤라틴 캡슐 제제를 위하여, 활성 물질은 식물유 또는 폴리에틸렌글리콜과 혼합될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제를 위한 상기 부형제 중의 어느 것이나, 예를 들면 락토오스, 사카로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분 (예를 들면, 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴), 셀룰로오스 유도체 또는 젤라틴을 이용하여 활성 물질의 입자를 함유할 수 있다. 또한, 액상 또는 반고상의 약물은 경질 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있다.

직장에 응용하기 위한 투약 단위는 용액 또는 현탁액일 수 있거나 또는 중성 지방 염기와의 혼합물로 활성 물질을 포함하는 좌약, 또는 식물유 또는 파라핀유와의 혼합물로 활성 물질을 포함하는 젤라틴 직장 캡슐의 형태로 제조될 수 있다. 경구로 응용하기 위한 액상 제제는 시럽 또는 현탁액, 예를 들면 본원에 기재된 활성 물질 약 0.2 내지 약 20 중량%를 함유하는 용액의 형태일 수 있으며, 밸런스는 당, 및 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물일 수 있다. 임의로, 그러한 액상 제제는 농후제로

서 착색제, 향미제, 사카린 및 카르복시메틸-셀룰로오스 또는 당업계의 숙련인에게 공지된 다른 부형제를 함유할 수 있다.

비경구용 주사 용액은 활성 물질의 수용성 제약학상 허용되는 염의 수용액으로, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 10 중량%의 농도로 제조될 수 있다. 이 용액은 또한 안정화제 및(또는) 완충제를 함유할 수 있으며 용이하게는 각종 투약 단위 앰플에 제공될 수 있다.

인간을 치료하는데 있어서 본 발명의 배합물인 활성 화합물의 적합한 1일 투약량은 경구 투여시에 약 0.01 내지 100 ㎎/체중 ㎏이며 비경구 투여시에 0.001 내지 100 ㎎/체중 ㎏이다. 활성 h5-HT_{1B} 길항제의 1일 투약량은 MAO 억제제의 1일 투약량과 아주 다를 것이지만 투약량은 활성 화합물 둘다에 대해 동일할 수도 있다.

의약 및 제약 용도

또다른 면에서, 본 발명은 MAO 억제제인 제1 성분 (a)와 본원에 정의한 바와 같은 화학식 I의 선택적 h5-HT_{1B} 길항제 또는 부분 작용제, 바람직하게는 길항제인 제2 성분 (b)의 배합물의 용도, 및 감정적 장해와 같은 5-히드록시트립타민 매개된 질환의 치료에 있어서의 용도를 제공한다. 감정적 장해의 예로는 CNS의 장해, 예를 들면 기분 장해 (울병, 주요 우울 사건, 정서이상, 계절성 감정적 장해, 이극성 장해의 우울 상태), 불안증 질환 (강박 반응 장해, 광장 공포증이 있는/없는 공황 장해, 사회성 공포증, 특정 공포증, 일반화된 불안증 질환, 외상후 스트레스 질환), 인격 장애 (욕구 조절의 장해, 발모광)이 있다. CNS의 다른 장해, 예를 들면 비만증, 식욕결핍, 식욕항진, 월경전 증후군, 성적 장해, 알코올 중독증, 담배 중독증, 자폐증, 주의 결핍증, 기능항진증, 편두통, 기억 장해 (노인성 기억 손상, 조로증 및 노인성 치매), 병리학적 공격, 정신분열증, 내분비 장해 (예를 들면, 과프롤락틴혈증, 발작, 운동장해, 파킨슨씨병, 온도조절, 통증, 고혈압증도 역시 본원에 기재된 배합물로 치료될 수 있다. 다른 히드록시트립타민 매개 질환의 예로는 뇨실금, 혈관경련 및 종양의 성장 조절 (예를 들면, 폐암)이 있으며, 그것도 역시 본원에 기재된 배합물로 치료될 수 있다.

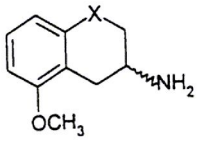
중간체의 제조 방법

1. Y가 NHCO이고 X가 CH_2 또는 O인 경우

(i) 화학식 III의 화합물을 얻기 위한 라세미체로서 또는 에난티오머로서의 하기 화학식 II의 화합물의 벤질화는 적합한 벤질화제, 예를 들면 벤질 할라이드, 예를 들면 벤질 브로마이드 또는 벤질 클로라이드 또는 활성화 알코올, 예를 들면 벤질 메실레이트 또는 벤질 토실레이트와의 반응에 의해 실시할 수 있다. 반응은 적합한 염기, 예를 들면 NaOH, $NaHCO_3$, K_2CO_3 또는 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민의 존재하에 적합한 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, 아세톤 또는 아세토니트릴 중의 화학식 II의 화합물의 염 또는 염기를 이용하여 20 내지 150 ℃의 온도에서 실시할 수 있다. 적합한 촉매, 예를 들면 요오드화 칼륨 또는 요오드화 나트륨의 존재는 반응의 속도를 증가시킬 수 있다. 화합물 II 중의 질소는 환원성 시약, 예를 들면 소듐 시아노보로히드리드, 소듐 보로히드리드의 존재하에 아릴알데히드와의 환원성 알킬화에 의해 또는 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디옥산, 메탄올 또는 에탄올 중에서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈을 함유하는 적합한 촉매 및 H_2에 의해 촉매적으로 보호할 수도 있다.

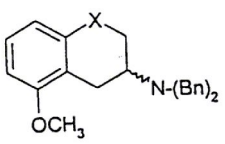
p-톨루엔술폰산과 같은 양성자 공여체를 이용하여 이민/엔아민의 형성을 촉매화하고, pH를 아세트산과 같은 적절한 산에 의해 약산성으로 조절하여 반응을 빠르게 하여 화학식 III의 화합물을 형성할 수 있다.

화학식 II

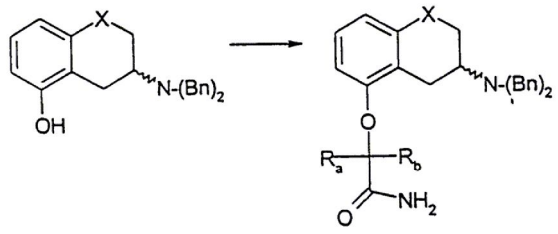


(ii) 화학식 IV의 화합물을 얻기 위한 하기 화학식 III의 화합물의 탈메틸화는 적합한 용매 중의 산성 시약, 예를 들면 수성 HBr, HI, HBr/CH_3COOH, BBr_3, $AlCl_3$, 피리딘-HCl로 또는 염기성 친핵성 시약, 예를 들면 $CH_3C_6H_4S^-$ 또는 $C_2H_5S^-$로 화합물을 처리하여 실시할 수 있다. 적합한 용매는 염화 메틸렌 또는 클로로포름일 수 있고 반응은 -78 ℃ 내지 60 ℃에서 일어날 수 있다.

화학식 III

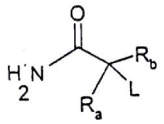


(iii) 화학식 IV의 화합물의 화학식 V의 화합물로의 전환은 하기 화학식 VI의 화합물과의 반응에 의해 실시할 수 있다.



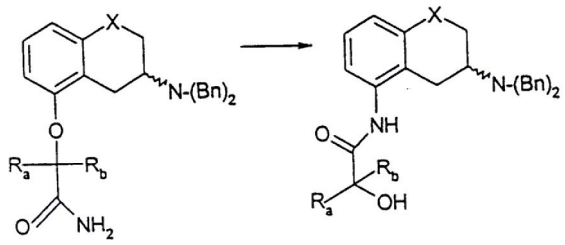
(IV) (V)

화학식 VI



상기 식에서, L은 이탈기, 예를 들면 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐 또는 알칸- 또는 아렌술포닐옥시기, 예를 들면 p-톨루엔술포닐옥시기를 나타내고, R_a 및 R_b는 수소 또는 저급 알킬기, 예를 들면 메틸을 나타낸다. 이 방법은 K_2CO_3, Na_2CO_3, KOH, NaOH, BuLi 또는 NaH와 같은 염기와의 반응에 의해 얻어진 화학식 IV의 화합물의 염에 의해 실시할 수 있다. 상기 반응은 적합한 용매, 예를 들면 비양성자성 용매, 예를 들면 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 벤젠 또는 석유 에테르에서 수행될 수 있으며 반응은 20 내지 150 ℃에서 일어날 수 있다.

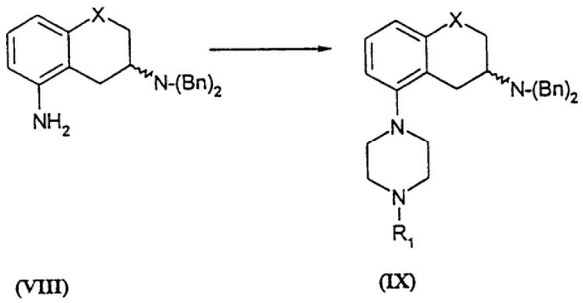
(iv) 화학식 V의 화합물의 화학식 VII의 화합물로의 전위는 적합한 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, 디옥산, 1,1,3,3-테트라메틸우레아, 테트라히드로푸란 또는 헥사메틸인산 트리아미드와 같은 비양성자성 용매 중에서 적합한 염기, 예를 들면 K_2CO_3, KOH, 칼륨 tert-부톡시드 또는 NaH의 존재하에 20 내지 150 ℃에서 실시할 수 있다. 용매 중의 적절한 농도의 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미돈 또는 헥사메틸인산 트리아미드와 같은 보조 용매의 존재는 반응의 속도를 증가시킬 수 있다.



(V) (VII)

(v) 화학식 VII의 화합물의 화학식 VIII의 화합물로의 가수분해는 적합한 용매, 예를 들면 H_2O, 에탄올, 메탄올 또는 그의 혼합물 중에서 H_2SO_4, HCl 또는 HBr과 같은 산을 이용하는 산성 조건하에서 20 내지 100 ℃에서 실시할 수 있거나, 또는 적합한 용매, 예를 들면 H_2O, 에탄올, 메탄올 또는 그의 혼합물 중에서 염기, 예를 들면 NaOH 또는 KOH를 이용하는 염기성 조건하에서 20 내지 100 ℃에서 실시할 수 있다.

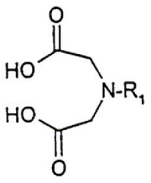
(vi) 화학식 VIII의 화합물의 화학식 IX의 화합물로의 전환은



(VIII) (IX)

a) 하기 화학식 X

화학식 X

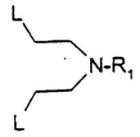


(상기 식에서, R_1은 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬임)의 화합물과의 반응에 의해 실시될 수 있다. 이 방법은 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 비양성자성/무수 용매 중에서 N,N'-카르보닐디이미다졸과 같은 커플링제의 존재하에 실시할 수 있으며 반응은 20 내지 130 ℃에서 일어날 수 있다. 반응에 이어서 적합한 용매, 예를 들면 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란 중에서 20 ℃ 내지 환류 온도에서 적합한 환원제, 예를 들면 $LiAlH_4$로 이미드를 환원시킨다.

또는, 상기 전환은

b) 하기 화학식 XI

화학식 XI



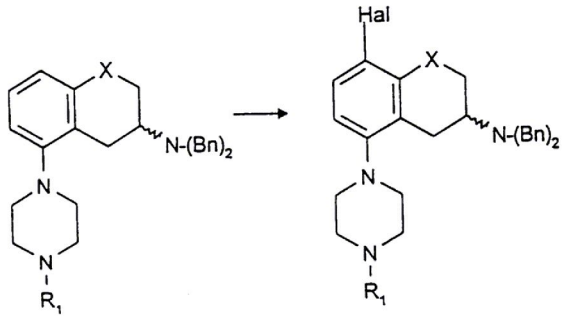
(상기 식에서, L은 이탈기, 예를 들면 염소 또는 브롬과 같은 할로겐 또는 알칸- 또는 아렌술포닐옥시기, 예를 들면 p-톨루엔술포닐옥시기를 나타내며, R_1은 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬임)의 화합물과의 반응에 의해 실시될 수 있다. 이 방법은 적합한 용매, 예를 들면 에탄올, 부탄올, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴 또는 물 및 아세토니트릴의 혼합물 중에서 적합한 염기, 예를 들면 K_2CO_3, $NaHCO_3$ 또는 KOH의 존재하에 20 내지 150 ℃에서 실시할 수 있다.

화학식 IX (여기서, R_1은 수소임)의 화합물의 화학식 IX (여기서, R_1은 C_1-C_6 알킬임)의 알킬화된 화합물로의 전환은 R_1-L (여기서, L은 적합한 이탈기, 예를 들면 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐 또는 알칸- 또는 아렌술포닐옥시기, 예를 들면 p-톨루엔술포닐옥시기이고, R_1은 C_1-C_6 알킬임)과 같은 적합한 알킬화제를 이용하여 실시할 수 있다. 반응은 N,N-디메틸포름아미드, 아세톤, 아세토니트릴 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 적합한 염기, 예를 들면 K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH 또는 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민의 존재하에 실시할 수 있다. 반응은 20 내지 120 ℃에서 실시할 수 있다.

또는, 화학식 IX (여기서, R_1은 수소임)의 화합물의 화학식 IX (여기서, R_1은 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬임)의 알킬화된 화합물로의 전환은 환원성 시약, 예를 들면 소듐 시아노보로히드리드, 소듐 보로히드리드의 존재하에 R_1-CHO (여기서, R_1은 수소 또는 C_1-C_5 알킬임) 또는 C_3-C_5 환식 케톤에 의한 환원성 알킬화에 의해 또는 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디옥산, 메탄올 또는 에탄올 중에서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈을 함유하는 적합한 촉매 및 H_2에 의해 촉매적으로 실시할 수 있다. p-톨루엔술폰산과 같은 양성자 공여체를 이용하여 이민/엔아민의 형성을 촉매화하고, pH를 아세트산과 같은 적절한 산에 의해 약산성으로 조절하여 반응을 빠르게 할 수 있다.

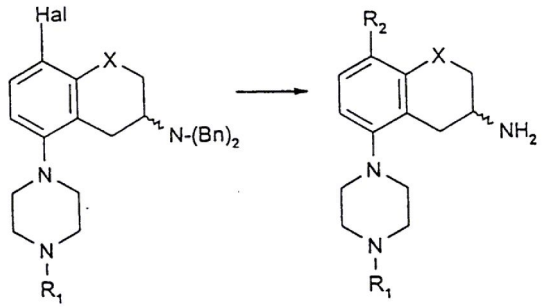
(vii) 화학식 XII의 화합물을 얻기 위한 화학식 IX (여기서, R_1은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬임)의 화합물의 할로겐화는 적합한 할로겐화제, 예를 들면 Br_2, Cl_2, I_2, ICl 또는 SO_2Cl_2를 이용하여 방향족 친전자성 치환에 의해 수행할 수 있다. 반응은 적합한 염기, 예를 들면 소듐 아세테이트와 같은 알칼리 금속 아세테이트의 존재 또는 부재하에 -20 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 적절한 용매, 예를 들면 아세트산, HCl/에탄올 또는 물 중에서 화학식 IX의 화합물의 염 또는 염기를 이용하여 실시할 수 있

다.



(IX) (XII)

(viii) 화학식 XII의 화합물의 화학식 XIII (여기서, R_1은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, R_2는 C_1-C_6 알킬임)의 화합물로의 전환은 적합한 알킬-리튬 또는 금속, 예를 들면 부틸리튬, 리튬 또는 마그네슘 터닝을 이용하여 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 적절한 무수 용매 중에서 금속-할로겐 교환에 의해, 이어서 메틸 요오다이드, 에틸 브로마이드 또는 프로필 요오다이드와 같은 적절한 알킬 할라이드에 의한 처리에 의해 실시할 수 있고, 반응은 -78 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 실시할 수 있으며, 이어서 적합한 용매, 예를 들면 아세트산 또는 에탄올 중에서 20 내지 120 ℃의 반응 온도에서 팔라듐, 로듐, 백금 또는 니켈을 함유하는 적합한 촉매 상에서의 수소화에 의한 벤질기의 분해, 또는 아세트알데히드 또는 메틸 클로로포르메이트와 같은 다른 친전자체에 의한 처리 및 이후의 적당한 처리가 이루어진다. 반응은 -78 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 수행할 수 있다.



(XII) (XIII)

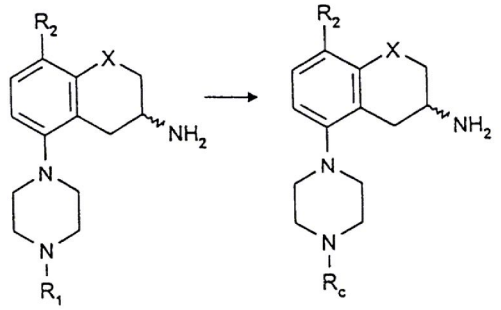
아세트알데히드가 친전자체로서 사용되는 경우, 상기 반응에 이어서 적합한 용매, 예를 들면 아세트산 또는 에탄올 중에서 팔라듐, 로듐, 백금 또는 니켈을 함유하는 적합한 촉매 상에서의 수소화에 의한 벤질 알코올의 환원 및 벤질기의 분해가 20 내지 120 ℃에서 일어날 수 있다.

메틸 클로로포르메이트가 친전자체로서 사용되는 경우, 상기 반응에 이어서 수소화 리튬 알루미늄과 같은 적절한 환원제의 존재하에 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서의 메틸 에스테르의 환원이 20 ℃ 내지 환류 온도에서 이루어지며, 이어서 적합한 용매, 예를 들면 아세트산 또는 에탄올 중에서 팔라듐, 로듐, 백금 또는 니켈을 함유하는 적합한 촉매 상에서의 수소화에 의한 벤질기의 분해 및 벤질 알코올의 환원이 20 내지 120 ℃에서 일어날 수 있다.

R_1이 수소인 경우, 피페라진 질소는 리튬화 단계 전에 당업계의 숙련인에게 공지된 벤질기 또는 다른 보호기와 같은 적합한 보호기로 보호되며 그후에 당업계의 숙련인에 의해 공지된 방법에 의해 제거되어 화학식 XIII의 화합물이 형성된다.

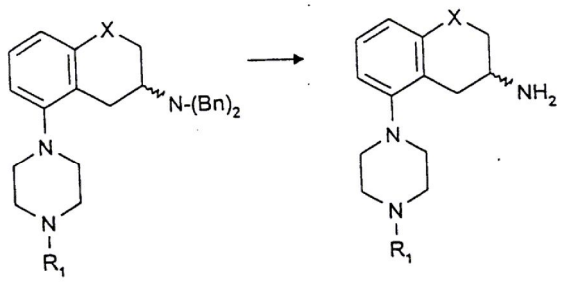
(ix) 화학식 XIII (여기서, R_1은 수소임)의 화합물의 화학식 XIV (여기서, R_c는 적합한 보호기임)의 화합물로의 전환은 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또는 K_2CO_3의 존재하에 -20 내지 60 ℃의 온도에서 적절한 보호제, 예를 들면 디-tert-부틸 디카보네이트에 의한 적합한 용매, 예를 들면 염화 메틸렌 또는

클로로포름 중에서의 피페라진 고리의 보호에 의해 수행할 수 있다.



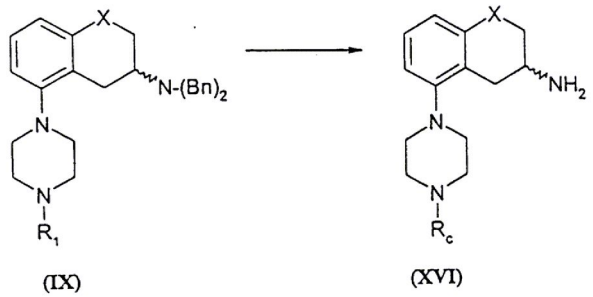
(XIII) (XIV)

(x) 화학식 IX (여기서, R_1은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬임)의 화합물의 화학식 XV (여기서, R_1은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬임)의 화합물로의 전환은 적합한 용매, 예를 들면 아세트산 또는 에탄올 중에서 20 내지 120 ℃의 반응 온도에서 팔라듐, 로듐, 백금 또는 니켈을 함유하는 적합한 촉매 상에서의 수소화에 의한 벤질기의 분해에 의해 실시할 수 있다.



(IX) (XV)

(xi) 화학식 IX (여기서, R_1은 수소임)의 화합물의 화학식 XVI (여기서, R_c는 적합한 보호기를 나타냄)의 화합물로의 전환은



(IX) (XVI)

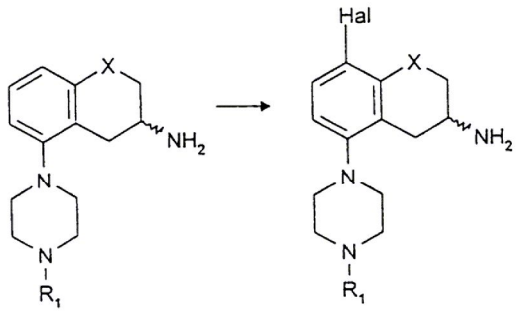
a) 적합한 용매, 예를 들면 아세트산 또는 에탄올 중에서 20 내지 120 ℃의 반응 온도에서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈을 함유하는 촉매를 이용하는 수소화 반응, 또는

b) 암모늄 포르메이트 및 Pd/C의 존재하에 20 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서의 탈벤질화 반응에 의해 실시할 수 있다.

상기 반응에 이어서 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또는 K_2CO_3의 존재하에 -20 내지 60 ℃의 온도에서 적절한 보호제, 예를 들면 디-tert-부틸 디카르보네이트에 의한 적합한 용매, 예를 들면 염화 메틸렌 또는 클로로포름 중에서의 피페라진 고리의 보호가 이루어진다.

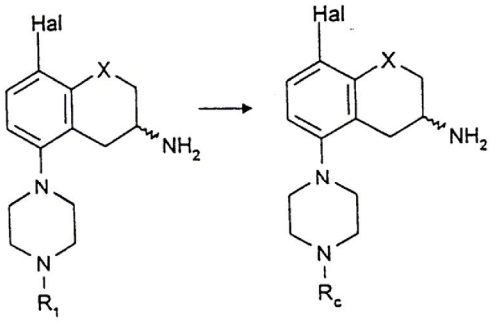
(xii) 화학식 XVII의 화합물을 얻기 위한 화학식 XV (여기서, R_1은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬임)의 화합물의 할로겐화는 적합한 할로겐화제, 예를 들면 Br_2, Cl_2, I_2, ICl 또는 SO_2Cl_2를 이용하여 방향족 친전자성 치환에 의해 수행할 수 있다. 반응은 적합한 염기, 예를 들면 소듐 아세테이트와 같은 알칼리 금속 아세테이트의 존재 또는 부재하에 -20 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 적절한 용매, 예를 들면 아세트산, HCl/에탄올 또는 물 중에서 화학식 XV의 화합물의 염 또는 염기를 이용하여 실시할 수 있

다.



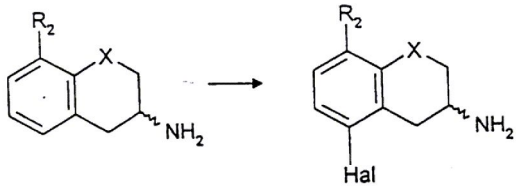
(XV) (XVII)

(xiii) 화학식 XVII (여기서, R_1은 수소임)의 화합물의 화학식 XVIII (여기서, R_c는 적합한 보호기임)의 화합물로의 전환은 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또는 K_2CO_3의 존재하에 -20 내지 60 ℃의 온도에서 적절한 보호제, 예를 들면 디-tert-부틸 디카보네이트에 의한 적합한 용매, 예를 들면 염화 메틸렌 또는 클로로포름 중에서의 피페라진 고리의 보호에 의해 수행할 수 있다.



(XVII) (XVIII)

(xiv) 화학식 XX의 화합물을 얻기 위한 라세미체로서 또는 에난티오머로서의 화학식 XIX (여기서, R_2는 C_1-C_6 알콕시임)(X가 O일 경우가 문헌 [Thorberg, S-O et al. Acta Pharm. Suec. 1987 24, 169-182]에 기재되어 있고; X가 CH_2일 경우는 시판됨)의 화합물의 할로겐화는 적합한 할로겐화제, 예를 들면 Br_2, Cl_2, I_2, ICl 또는 SO_2Cl_2를 이용하여 방향족 친전자성 치환에 의해 수행할 수 있다. 반응은 적합한 염기, 예를 들면 소듐 아세테이트와 같은 알칼리 금속 아세테이트의 존재 또는 부재하에 -20 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 적절한 용매, 예를 들면 아세트산, HCl/에탄올 또는 물 중에서 화학식 XIX의 화합물의 염

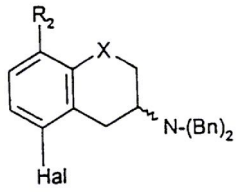


(XIX) (XX)

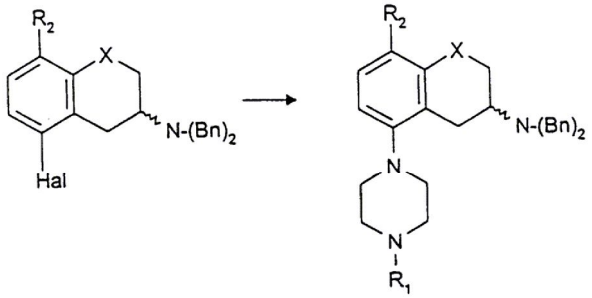
또는 염기를 이용하여 실시할 수 있다.

(xv) 하기 화학식 XXI의 화합물을 얻기 위한 라세미체로서 또는 에난티오머로서의 화학식 XX의 화합물의 벤질화는 적합한 벤질화제, 예를 들면 벤질 할라이드, 예를 들면 벤질 브로마이드 또는 벤질 클로라이드 또는 활성화 알코올, 예를 들면 벤질 메실레이트 또는 벤질 토실레이트와의 반응에 의해 실시할 수 있다. 반응은 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민, NaOH, $NaHCO_3$ 또는 K_2CO_3의 존재하에 적합한 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, 아세톤 또는 아세토니트릴 중에서 화학식 XX의 화합물의 염 또는 염기를 이용하여 20 내지 150 ℃의 온도에서 실시할 수 있다. 적합한 촉매, 예를 들면 요오드화 칼륨 또는 요오드화 나트륨과 같은 알칼리 금속 할라이드의 존재는 반응의 속도를 증가시킬 수 있다.

화학식 XXI

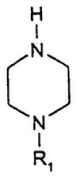


(xvi) 화학식 XXI의 화합물의 화학식 XXII (여기서, R_1은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, R_2는 C_1-C_6 알콕시임)의 화합물로의 전환은 하기 화학식 XXIII (여기서, R_1은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬임)의 화합물과의 반응에 의해 실시할 수 있다.



(XXI) (XXII)

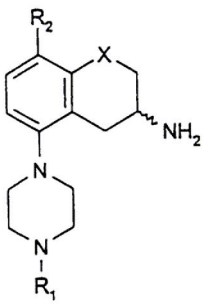
화학식 XXIII



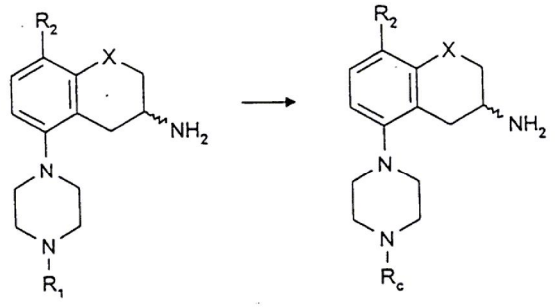
이 방법은 PdZ_2, $L'_2Pd(0)$ 또는 L'_2PdZ_2 (여기서, Z는 염소 또는 브롬과 같은 할로겐을 나타내고, L'은 트리페닐포스핀, 트리-o-톨릴포스핀, 트리푸릴포스핀, 트리페닐아르신 또는 디벤질리덴아세톤과 같은 적합한 리간드를 나타냄)와 같은 적합한 팔라듐 촉매의 존재하에 또한 트리페닐포스핀, 트리-o-톨릴포스핀, 트리푸릴포스핀, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌 (라세미체로서 또는 에난티오머로서) 또는 트리페닐아르신과 같은 리간드 L''을 첨가하거나 또는 첨가하지 않고 20 내지 150 ℃의 온도에서 소듐 tert-부톡시드 또는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 적합한 염기 존재하에 적합한 용매, 예를 들면 벤젠, 톨루엔, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 비양성자성 용매 중에서 수행될 수 있다.

(xvii) 화학식 XXII의 화합물의 하기 화학식 XXIV (여기서, R_1은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, R_2는 C_1-C_6 알콕시임)의 화합물로의 전환은 적합한 용매, 예를 들면 아세트산 또는 에탄올 중에서 20 내지 120 ℃의 반응 온도에서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈을 함유하는 촉매를 이용하는 수소화에 의해 수행할 수 있다.

화학식 XXIV

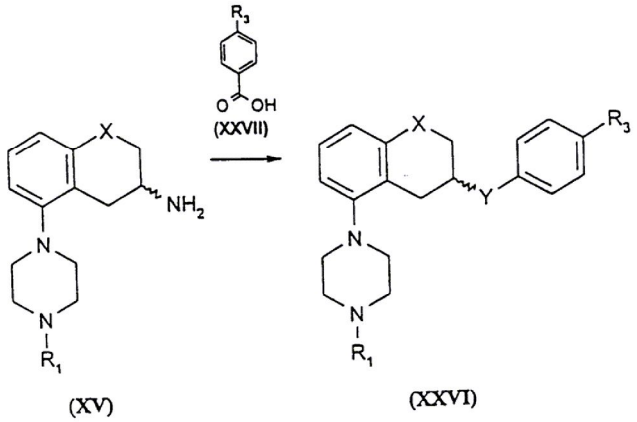


(xviii) 화학식 XXIV (여기서, R_1은 수소임)의 화합물의 화학식 XXV (여기서, R_c는 적합한 보호기임)의 화합물로의 전환은 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또는 K_2CO_3의 존재하에 -20 내지 60 ℃의 온도에서 적절한 보호제, 예를 들면 디-tert-부틸 디카보네이트에 의한 적합한 용매, 예를 들면 염화 메틸렌 또는 클로로포름 중에서의 피페라진 고리의 보호에 의해 수행할 수 있다.



(XXIV) (XXV)

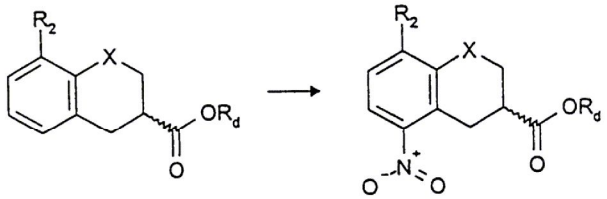
(xix) 화학식 XV (여기서, R_1은 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬임)의 화합물의 화학식 XXVI (여기서, Y는 NHCO이고, R_3은 상기 화학식 I에 정의된 바와 같음)의 화합물로의 전환은 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민의 존재하에 적합한 용매, 예를 들면 염화 메틸렌 또는 클로로포름 중에서 산 클로라이드로서 활성화된 화학식 XXVII의 적절한 벤조산에 의한 아실화에 의해 또는 20 내지 150 ℃의 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란 중에서 N-메틸모르폴린과 같은 적합한 염기의 존재하에 활성화제, 예를 들면 N,N'-카르보닐디이미다졸, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 또는 디페닐포스핀산 클로라이드와 함께 화학식 XXVII의 벤조산을 이용하여 실시할 수 있다.



(XV) (XXVII) (XXVI)

2. Y가 CONH이고 X가 CH_2 또는 O인 경우

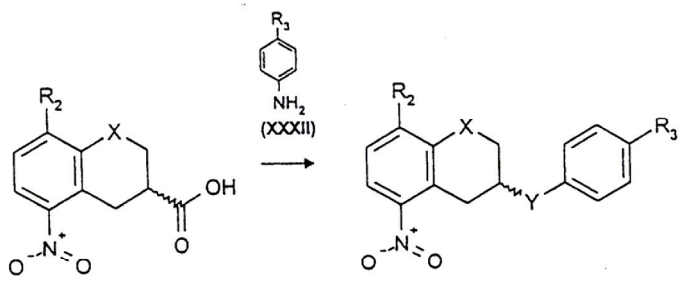
(i) 화학식 XXIX (여기서, R_d는 C_1-C_6 알킬임)의 화합물을 얻기 위한 라세미체로서 또는 에난티오머로서의 화학식 XXVIII (여기서, R_2는 C_1-C_6 알콕시임)의 화합물의 니트로화는 -20 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 아세트산, 아세트산 무수물 또는 물 중에서 적합한 니트로화제, 예를 들면 질산 또는 질산 및 황산을 이용하는 방향족 친전자성 치환에 의해 실시할 수 있다.



(XXVIII) (XXIX)

(ii) 화학식 XXIX의 화합물의 가수분해는 적합한 용매, 예를 들면 H_2O, 에탄올, 메탄올, 아세트산 또는 그의 혼합물 중에서 산, 예를 들면 H_2SO_4, HCl, HBr을 이용하여 산성 조건하에서 20 ℃ 내지 환류 온도에서 실시할 수 있거나 또는 적합한 용매, 예를 들면 H_2O, 에탄올, 메탄올 또는 그의 혼합물 중에서 염기, 예를 들면 NaOH 또는 KOH를 이용하여 염기성 조건하에서 20 ℃ 내지 환류 온도에서 실시하여 화학식 XXX의 화합물을 형성할 수 있다.

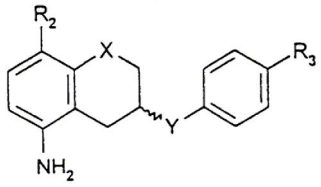
(iii) 화학식 XXX (여기서, R_2는 C_1-C_6 알콕시임)의 화합물의 화학식 XXXI (여기서, Y는 CONH이고, R_2는 C_1-C_6 알콕시임)의 화합물로의 전환은 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민의 존재하에 산 클로라이드와 같은 산 할라이드로서 화학식 XXX의 화합물의 산 기능의 활성화에 의해 실시할 수 있거나 또는 적합한 용매, 예를 들면 염화 메틸렌, 클로로포름, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드, 디옥산 또는 테트라히드로푸란 중에서 적합한 염기, 예를 들면 N-메틸모르폴린의 존재하에 활성화제, 예를 들면 N,N'-카르보닐디이미다졸, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 또는 디페닐포스핀산 클로라이드를 이용하고, 이어서 화학식 XXXII (여기서, R_3은 상기 화학식 I에 정의된 바와 같음)의 적절한 아닐린을 첨가하여 실시할 수 있다. 반응은 0 내지 120 ℃에서 일어날 수 있다.



(XXX) (XXXI)

(iv) 화학식 XXXI의 화합물의 하기 화학식 XXXIII (여기서, Y는 CONH이고, R_3은 화학식 I에 정의된 바와 같음)의 화합물로의 전환은 적합한 용매, 예를 들면 에탄올, 메탄올 또는 아세트산 중에서 팔라듐, 백금 또는 니켈을 함유하는 촉매를 이용하는 수소화에 의해 20 내지 120 ℃의 반응 온도에서 실시할 수 있다.

화학식 XXXIII



3. 화학식 XXXIV의 화학식 XXXV의 화합물로의 전환은



XXXIV XXXV

a) NaOH 또는 KOH와 같은 적합한 염기의 존재하에 실온 내지 환류 온도의 반응 온도에서 수성 메탄올 또는 수성 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서의 화학식 XXXIV의 화합물 중의 니트릴의 가수분해에 이어서,

b) HCl 또는 HBr과 같은 적합한 산의 존재하에 실온 내지 환류 온도의 반응 온도에서 수성 메탄올, 수성 에탄올 또는 물과 같은 적합한 용매 중에서 산성 조건하의 상기 형성된 아미드 및 케탈의 가수분해에 의해 실시할 수 있다.

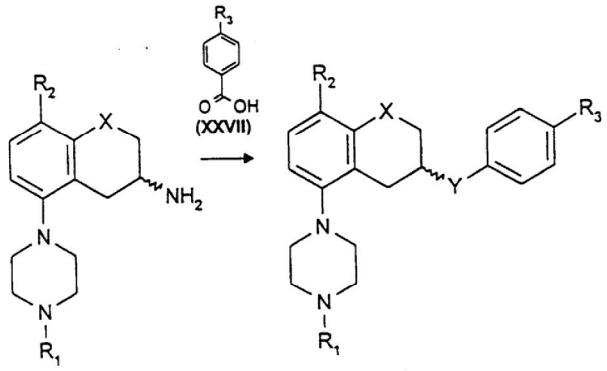
최종 생성물의 제조 방법

본 발명의 또다른 목적은 화학식 I의 화합물의 제조 방법 A(i), A(ii), B 또는 C를 제공하는 것이다.

A(i)

R_1이 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, Y가 NHCO이고, X, R_2 및 R_3이 상기 화학식 I에 정의된 바와 같은, 화학식 XXVII의 활성화된 벤조산에 의한 또는 활성화제와 함께 화학식 XXVII의 벤조산을 이용한

화학식 A의 화합물의 아실화 반응.

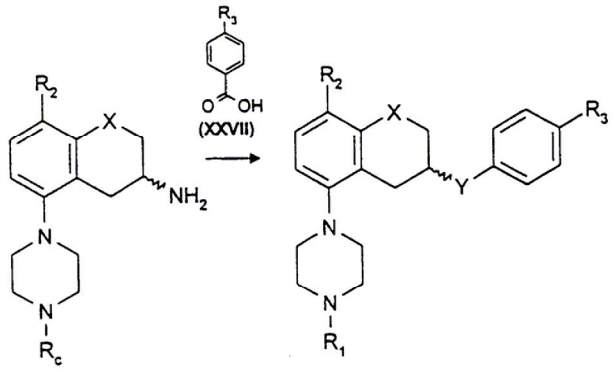


(A) (I)

따라서, 방법 A(i)에 따른 아실화 반응은 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민의 존재하에 -20 ℃ 내지 환류 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 염화 메틸렌 또는 클로로포름 중에서 산 클로라이드로서 활성화된, 화학식 XXVII (여기서, R_3은 상기 화학식 I에 정의된 바와 같음)의 적절한 벤조산으로 또는 적합한 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란 중에서 적합한 염기, 예를 들면 N-메틸모르폴린의 존재하에 활성화제, 예를 들면 N,N'-카르보닐디이미다졸, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 또는 디페닐포스핀산 클로라이드와 함께 화학식 XXVII (여기서, R_3은 상기 화학식 I에 정의된 바와 같음)의 벤조산을 이용하여 20 내지 150 ℃의 온도에서 실시할 수 있다.

A(ii)

R_1이 수소이고, Y가 NHCO이고, R_c가 보호기이고, X, R_2 및 R_3이 상기 화학식 I에 정의된 바와 같은, 화학식 B의 화합물의 아실화 반응.



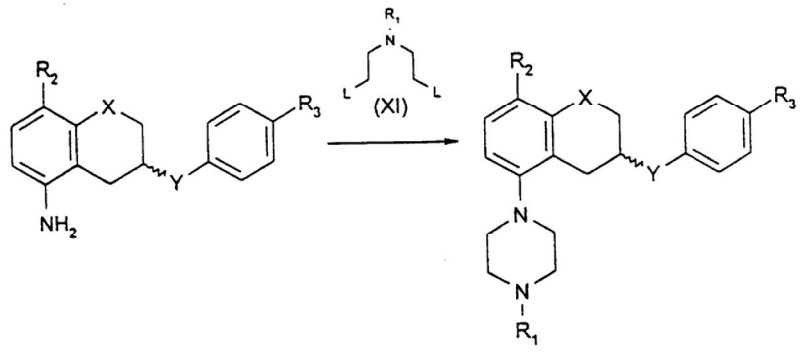
(B) (I)

따라서, 방법 A(ii)에 따른 아실화는 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민의 존재하에 -20 ℃ 내지 환류 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 염화 메틸렌 또는 클로로포름 중에서 산 클로라이드로서 활성화된, 화학식 XXVII (여기서, R_3은 상기 화학식 I에 정의된 바와 같음)의 적절한 벤조산으로 또는 20 내지 150 ℃의 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란 중에서 적합한 염기, 예를 들면 N-메틸모르폴린의 존재하에 활성화제, 예를 들면 N,N'-카르보닐디이미다졸, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 또는 디페닐포스핀산 클로라이드와 함께 화학식 XXVII (여기서, R_3은 상기 화학식 I에 정의된 바와 같음)의 벤조산을 이용하고, 이어서 20 내지 60 ℃의 온도에서 적합한 산, 예를 들면 트리플루오로아세트산의 존재하에 적합한 용매, 예를 들면 염화 메틸렌 또는 클로로포름 중에서의 가수분해에 의해 보호기 R_c를 제거하여 실시할 수 있다.

B

Y가 CONH이고, X, R_1, R_2 및 R_3이 상기 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 XI (여기서, L은 이탈기임)

의 화합물을 이용한 반응.

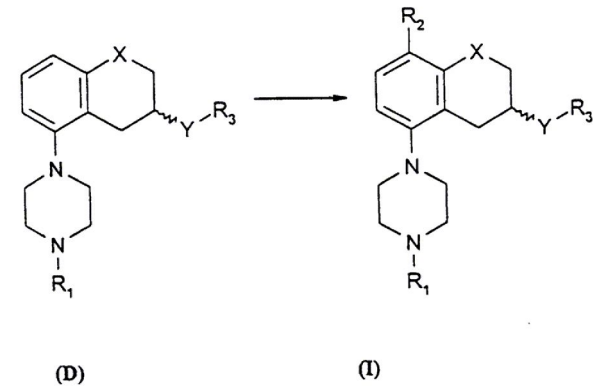


(C) (I)

따라서, 방법 B에 따른 반응은 화학식 XI (여기서, R_1은 상기 화학식 I에 정의된 바와 같고, L은 이탈기, 예를 들면 염소 또는 브롬과 같은 할로겐 또는 알칸- 또는 아렌술포닐옥시기, 예를 들면 p-톨루엔-술포닐옥시기임)의 화합물을 이용하여 실시할 수 있다. 상기 방법은 20 내지 150 ℃에서 적합한 염기, 예를 들면 K_2CO_3, $NaHCO_3$ 또는 KOH의 존재 또는 부재하에 적합한 용매, 예를 들면 에탄올, 부탄올, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴 또는 물 및 아세토니트릴의 혼합물 중에서 실시할 수 있다.

C

적합한 할로겐화제, 예를 들면 Br_2, Cl_2, I_2, ICl 또는 SO_2Cl_2를 이용한, Y가 NHCO이고, R_2가 할로겐이고, X, R_1 및 R_3이 상기 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 D의 화합물의 반응.



(D) (I)

따라서, 방법 C에 따른 반응은 적합한 할로겐화제, 예를 들면 Br_2, Cl_2, I_2, ICl 또는 SO_2Cl_2를 이용하는 방향족 친전자성 치환에 의해 실시할 수 있다. 상기 방법은 -20 ℃ 내지 실온에서 적합한 염기, 예를 들면 소듐 아세테이트와 같은 알칼리 금속 아세테이트의 존재 또는 부재하에 적절한 용매, 예를 들면 아세트산, HCl/에탄올 또는 물 중에서 화학식 D의 화합물의 염 또는 염기를 이용하여 실시할 수 있다.

실시예

5-HT_{1B}-길항제를 위한 중간체 및 출발 물질의 제조

제조예 1

(R)-2-N,N-디벤질아미노-8-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

아세토니트릴 (600 mL) 중의 (R)-8-메톡시-2-아미노-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 염산염 (24 g, 0.11 mol)의 용액에 탄산 칼륨 (53 g, 0.39 mol), 요오드화 칼륨 (촉매량) 및 벤질 브로마이드 (34 mL, 0.28 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 35 시간 동안 교반시켰다. 침전물을 여과 제거하고 아세토니트릴을 진공 중에서 제거한 후에, 잔류물을 디에틸 에테르 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공 중에서 증발시켜 조생성물을 얻고, 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트 (3:1)를 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제시켰다. 수율: 백색 고상물로서의 표제 화합물 36 g (91 %): 융점 105-107 ℃; $[\alpha]_D^{21}$ +124° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 357 (100, M^+).

제조예 2

(R)-7-N,N-디벤질아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프톨

(R)-2-N,N-디벤질아미노-8-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (43 g, 0.12 mol)을 디에틸 에테르 (800 mL)에 용해시키고 과량의 에테르성 HCl 용액을 적가하였다. 침전물을 여과시키고, 진공 중에서 건조시켜 백색 고상물을 얻었다. 상기 조생성물 (42 g, 0.11 mol)을 무수 염화 메틸렌 (1 L)에 용해시키고 -60 ℃로 냉각시켰다. 그 용액에 무수 염화 메틸렌 (100 mL)에 용해된 삼브롬화 붕소 (16 mL, 0.15 mol)를 적가하였다. 반응 온도를 -5 ℃로 하고 밤새 그대로 유지하였다. 얼음 냉각 용액에 2M 수산화 암모늄 수용액을 적가하고 혼합물을 염화 메틸렌으로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시켜 진공 중에서 용매를 제거하여 조잔류물을 얻었다. 실리카 상 크로마토그래피 (용출제: 염화 메틸렌)하여 점성 투명 오일로서 표제 화합물 34 g (93 % 수율)을 얻었다. $[\alpha]^{21}_{D}$ +118° (c 1.5, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 343 (53, M^+).

제조예 3

(R)-2-(7-N,N-디벤질아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸옥시)-2-메틸프로판아미드

(R)-2-N,N-디벤질아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프톨 (10 g, 29 mmol)을 수소화 나트륨 (오일 중의 80 %, 0.96 g, 32 mmol)과 함께 무수 디옥산 (150 mL) 중에서 1 시간 동안 교반시켰다. 2-브로모-2-메틸프로판아미드 (4.8 g, 29 mmol; 문헌[Coutts, I.G.C.; Southcott, M.R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1990, 767-770]에 기재됨)를 첨가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 침전된 브롬화 나트륨을 여과시키고, 여액을 진공 중에서 증발시키고 잔류물을 물 및 염화 메틸렌 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고 증발시켜 조생성물을 얻고 용출제로서 염화 메틸렌을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수율: 백색 결정으로서의 표제 화합물 9.6 g (76 %): 융점 125-126 ℃; $[\alpha]^{21}_{D}$ +98° (c 1.1, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 428 (13, M^+).

제조예 4

(R)-N-(7-N,N-디벤질아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸)-2-히드록시-2-메틸프로판아미드

무수 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미돈 (10 mL) 및 무수 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중의 (R)-2-(7-N,N-디벤질아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸옥시)-2-메틸프로판아미드 (9.1 g, 21 mmol)의 용액에 수소화 나트륨 (오일 중의 80 %, 1.4 g, 47 mmol)을 첨가하고 반응물을 130 ℃에서 8 시간 동안 가열하였다. 그 용액을 얼음 및 물의 혼합물에 붓고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시켜 진공 중에서 증발시켰다. 실리카상 크로마토그래피 (용출제: NH_3으로 포화된 클로로포름/에탄올; 100:0.5)하여 백색 결정으로서 표제 화합물 7.6 g (84 % 수율)을 얻었다: 융점 134-135 ℃; $[\alpha]^{21}_{D}$ +130° (c 1.1, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 428 (1, M^+).

제조예 5

(R)-2-N,N-디벤질아미노-8-아미노-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

(R)-N-(7-N,N-디벤질아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸)-2-히드록시-2-메틸프로피온아미드 (7.4 g, 17 mmol)를 에탄올 (200 mL) 및 20 % HCl 수용액 (300 mL)의 혼합물에 용해시키고 환류 온도에서 8 시간 동안 가열하였다. 에탄올을 진공 중에서 증발시키고 잔류 용액을 디에틸 에테르로 2회 세척하고 얼음조 상에서 냉각시켰다. 45 % 수산화 나트륨 수용액으로 알칼리화시킨 후에, 혼합물을 염화 메틸렌으로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시켜 진공 중에서 증발시켰다. 용출제로서 클로로포름을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 연갈색 오일로서 표제 화합물 3.8 g (76 % 수율)을 얻었다: $[\alpha]^{21}_{D}$ +124° (c 0.9, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 342 (92, M^+).

제조예 6

(R)-1-(7-N,N-디벤질아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸)-4-N-메틸피페라진-2,6-디온

1,1'-카르보닐디이미다졸 (6.0 g, 37 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (250 mL) 중의 메틸이미노디아세트산 (2.7 g, 18 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 1.5 시간 동안 가열하였다. (R)-2-N,N-디벤질아미노-8-아미노-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (5.7 g, 17 mmol)을 첨가하고 환류 온도에서 17 시간 동안 계속 교반시켰다. 추가량의 1,1'-카르보닐디이미다졸 (2.9 g, 18 mmol)을 첨가하고 환류 온도에서의 가열을 17 시간 동안 더 계속하였다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 조생성물을 용출제로서 NH_3으로 포화된 클로로포름/에탄올 (100:0.5)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수율: 오일로서의 표제 화합물 6.6 g (87 %): $[\alpha]^{21}_{D}$ +90° (c 0.52, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 453 (8, M^+).

제조예 7

(R)-2-N,N-디벤질아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

(R)-1-(7-N,N-디벤질아미노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸)-4-메틸피페라진-2,6-디온 (1.4 g, 3.1 mmol)을 무수 디에틸 에테르 (70 mL) 중의 수소화 리튬 알루미늄 (0.57 g, 15 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 7 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (0.60 mL), 15 % 수산화 나트륨 수용액 (0.60 mL) 및 물 (1.8 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 여과시키고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공 중에서 증발시켰다. 용출제로서 NH_3으로 포화된 클로로포름/에탄올 (100:2)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 점성 오일로서 표제 화합물 1.0 g (79 % 수율)을 얻었다: $[\alpha]^{21}_D$ +53° (c 0.5, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 425 (2, M^+).

제조예 8

(R)-5-브로모-2-N,N-디벤질아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

아세트산 (100 mL) 중의 (R)-2-N,N-디벤질아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (2.8 g, 6.5 mmol) 및 아세트산 나트륨 (6.8 g, 83 mmol)의 용액에 브롬 (370 μL, 7.2 mmol)을 한번에 첨가하고 반응물을 5 분 동안 교반시켰다. 진공 중에서 용매를 증발시키고 잔류 고상물을 물 및 염화 메틸렌 사이에 분배시키고 얼음 조 상에서 냉각시켰다. 수성상을 2M 수산화 나트륨 수용액으로 알칼리화시키고 상을 분리하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공 중에서 증발시켜 조생성물을 얻고 용출제로서 NH_3으로 포화된 클로로포름/에탄올 (100:2)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수율: 점성 갈색 오일로서 2 g (61 %): EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 503 및 505 (0.6, M^+).

제조예 9

(R)-2-N,N-디벤질아미노-8-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

(R)-2-N,N-디벤질아미노-8-아미노-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (9.8 g, 39 mmol) 및 비스-(2-클로로에틸)아민 염산염 (5.5 g, 32 mmol)을 n-부탄올 (80 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 교반시키고, 65 시간 후에 혼합물을 여과시키고 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 용출제로서 클로로포름/메탄올/농축 수산화 암모늄 (95:5:0.5)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 점성 오일로서 표제 화합물 6.0 g (51 % 수율)을 얻었다: $[\alpha]^{21}_D$ +72° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 411 (2, M^+).

제조예 10

(R)-2-아미노-8-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

메탄올 (400 mL) 중의 (R)-2-N,N-디벤질아미노-8-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (5.5 g, 13 mmol)의 용액에 포름산 암모늄 (20 g, 0.32 mol) 및 활성 탄소 상의 팔라듐 (10 %) (1.9 g)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 환류시키고 이어서 팔라듐을 여과 제거하였다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 잔류물을 염화 메틸렌 및 2M 수산화 암모늄 용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공 중에서 증발시켜 조생성물을 얻고 용출제로서 클로로포름/에탄올/농축 수산화 암모늄 (80:20:2.5)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수율: 오일로서의 표제 화합물 2.4 g (76 %): $[\alpha]^{21}_D$ +9.9° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 231 (24, M^+).

제조예 11

(R)-2-아미노-5-브로모-8-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

제조예 8의 일반적인 방법에 따라서 (R)-2-아미노-8-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용출제로서 염화 메틸렌/에탄올/농축 수산화 암모늄 (80:20:2)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 점성 연갈색 오일로서 표제 화합물 0.8 g (67 % 수율)을 얻었다: $[\alpha]^{21}_D$ -6.2° (c=1, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 309 및 311 (3.5, M^+).

제조예 12

tert-부틸 (R)-4-(7-아미노-4-브로모-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸)피페라진-1-카르복실레이트

염화 메틸렌 (50 mL) 중의 (R)-2-아미노-5-브로모-8-(피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (0.8 g, 2.6 mmol) 및 트리에틸아민 (0.53 mL, 3.9 mmol)의 얼음 냉각 용액에 염화 메틸렌 (10 mL)에 용해된 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.56 g, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 첨가한 후, 반응물을 주위 온도에서 1 시간 동안 교반시켰다. 물 (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 얼음 조 상에서 냉각시켰다. 수성상을 2M 수산화 나트륨 수용액으로 알칼리화시키고 상을 분리하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공 중에서 증발시켜 조생성물을 얻고 용출제로서 클로로포름/메탄올/농축 수산화 암모늄 (95:5:0.5)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수율: 점성 무색 오일로서 0.41 g (38 %): $[\alpha]^{21}_D$ +13° (c=1, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 409 및 411 (75, M^+).

제조예 13

(R)-N-[5-브로모-8-(4-tert-부틸옥시카르보닐피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-모르폴리노벤즈아미드

4-모르폴리노벤조산 (0.50 g, 2.4 mmol; 문헌 [Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. Zh. Org. Khim. 1978, 14(10), 2060-2064]에 기재됨)을 티오닐 클로라이드 (10 mL)에 용해시켰다. 2 분 후에, 티오닐 클로라이드를 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 톨루엔으로 처리하고 다시 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 조 산 클로라이드 (81 ㎎, 0.36 mmol)를 염화 메틸렌 (10 mL)에 용해시키고 염화 메틸렌 (10 mL) 중의 tert-부틸 (R)-4-(7-아미노-4-브로모-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸)피페라진-1-카르복실레이트 (140 ㎎, 0.34 mmol) 및 트리에틸아민 (71 μL, 0.51 mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가한 후, 반응물을 주위 온도에서 15 분 동안 교반시키고, 탄산 수소 나틀륨의 희석 수용액으로 세척하고 상을 분리하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공 중에서 증발시켜 잔류물을 용출제로서 NH_3으로 포화된 클로로포름/에탄올 (100:2)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수율: 점성 무색 오일로서 160 ㎎ (79 %): $[\alpha]^{21}_D$ -11° (c=1, 클로로포름); TSPMS m/z (상대 강도) 599 및 601 (35, M^++1).

제조예 14

(R)-2-아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

메탄올 (250 mL) 중의 (R)-2-N,N-디벤질아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (4.0 g, 9.4 mmol)의 용액에 포름산 암모늄 (14 g, 56 mmol) 및 활성 탄소 상의 팔라듐 (10 %) (1.4 g)을 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 환류시키고 팔라듐을 여과 제거하였다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 잔류물을 염화 메틸렌 및 2M 수산화 암모늄 용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공 중에서 증발시켜 조생성물을 얻고 용출제로서 클로로포름/메탄올/농축 수산화 암모늄 (90:9:0.5)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수율: 오일로서 1.9 g (83 %): $[\alpha]^{21}_D$ -2.7° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 245 (5, M^+).

제조예 15

(R)-2-아미노-5-브로모-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

제조예 8의 일반적인 방법에 따라서 (R)-2-아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용출제로서 클로로포름/에탄올/농축 수산화 암모늄 (80:20:2)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 점성 무색 오일 630 ㎎ (89 % 수율)을 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 323 및 325 (20, M^+).

제조예 16

(R)-2-아미노-8-브로모-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 염산염

(R)-2-아미노-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 염산염 (5.0 g, 23 mmol)을 질소 분위기 하에 아세트산 (300 mL)에 용해시켰다. 아세트산 나트륨 (5.5 g, 70 mmol)을 첨가하고 브롬 (3.5 g, 23 mmol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반시켰다. 진공 중에서 용매를 제거하여 고상 잔류물을 얻고 에틸 아세테이트 및 NaOH (2M) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 합하고 건조시켰다 (Na_2SO_4). 용매를 진공 중에서 제거하여 갈색 오일상 잔류물을 얻었다. 디에틸 에테르 (3M) 중의 HCl을 첨가하여 HCl염을 디에틸 에테르/염화 메틸렌으로부터 침전시켰다: 수율 7.7 g (94 %). 메탄올로부터 재결정화시켜 침상 결정으로서 표제 화합물을 얻었다: 융점 264-265 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ +54° (c 1, MeOH); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 257 (30, M^+, ^{81}Br), 255 (31, M^+, ^{79}Br).

제조예 17

(R)-8-브로모-2-N,N-디벤질아미노-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

(R)-2-아미노-8-브로모-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 염산염 (4.5 g, 17.5 mmol), 벤질 브로마이드 (6.6 g, 38 mmol), 탄산 칼륨 (9.7 g, 70 mmol) 및 요오드화 칼륨 (100 ㎎, 촉매량)을 질소 분위기 하에서 아세토니트릴 (250 mL)과 혼합하고 18 시간 동안 환류시켰다. 진공 중에서 용매를 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 암모니아 (2M) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고 유기층을 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 진공 중에서 제거하여 잔류물을 얻고 용출제로서 헥산/염화 메틸렌 (8:2)을 이용하여 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다. 수율 7.5 g (98 %): $[\alpha]^{21}_D$ +87° (c 1, MeOH); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 437 (12, M^+, ^{81}Br), 435 (13, M^+, ^{79}Br).

제조예 18

(R)-2-N,N-디벤질아미노-5-메톡시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

아르곤 분위기 하에 무수 톨루엔 (500 mL) 중의 (R)-8-브로모-2-N,N-디벤질아미노-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (19 g, 44 mmol)의 용액에 N-메틸피페라진 (5.9 mL, 53 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.41 g, 0.44 mmol), (R)-BINAP (0.82 g, 1.3 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (0.40 ㎎, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 어두운 용액을 85 ℃에서 23 시간 동안 교반시키고, 냉각시키고, 여과시키고 진공 중에서 증발시켰다. 용출제로서 NH_3으로 포화된 클로로포름/에탄올 (100:2)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하여 점성 무색 오일 19 g (97 % 수율)을 얻었다: $[\alpha]^{21}_D$ +72° (c=1, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 455 (15, M^+).

제조예 19

(R)-2-아미노-5-메톡시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

제조예 10의 일반적인 방법에 따라서 (R)-2-N,N-디벤질아미노-5-메톡시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 점성 무색 오일 5.3 g (82 %): $[\alpha]^{21}_{D}$ +20° (c=1.1, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 275 (53, M^+).

제조예 20

메틸-5-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복실레이트

아세트산 무수물 (20 mL) 중에 용해된 메틸 5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복실레이트 (1.1 g, 5 mmol; 문헌[Johnson, D.W.; Mander, L.N. Aust. J. Chem. 1974, 8, 1277-1286]에 기재됨)를 0 ℃에서 1 시간 동안 70 % 질산 (0.4 mL)으로 처리하고 혼합물을 얼음-물 및 디에틸 에테르에 부었다. 유기상을 분리하고, 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 디이소프로필 에테르로 처리하여 결정으로서 표제 화합물 0.27 g (20 %)을 얻었다: 융점 100-104 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 265 (35, M^+).

제조예 21

5-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복실산

메탄올 (20 mL) 중의 메틸 5-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈 렌-2-카르복실레이트 (1.9 g, 7.1 mmol) 및 2M NaOH (10 mL)의 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시키고 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 산성화시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 진공 중에서 증발시켜 결정 1.7 g (95 %)을 얻었다: 융점 (디이소프로필 에테르/에탄올 중에서 재결정화시킨 후) 189-190 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 251 (30, M^+).

제조예 22

N-(4-모르폴리노페닐)-5-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드

5-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복실산 (1.3 g, 5 mmol), 톨루엔 (20 mL) 및 티오닐 클로라이드 (1.8 mL, 25 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 진공 중에서 용매를 제거하고 염화 메틸렌 (10 mL)에 용해된 잔류물을 0 ℃에서 염화 메틸렌 (20 mL) 중의 4-모르폴리노아닐린 (890 ㎎, 5 mmol) 및 트리에틸아민 (1.0 g, 10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 20 ℃에서 2 시간 동안 교반시키고, 물을 첨가하고 침전물을 여과시켜 결정으로서 표제 생성물 1.9 g (90 %)을 얻었다: 융점 251-253 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 411 (100, M^+).

제조예 23

N-(4-모르폴리노페닐)-8-아미노-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 및 물 (2 mL) 중의 N-(4-모르폴리노페닐)-5-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드 (2.05 g, 5 mmol) 및 소듐 디티오나이트 (3.5 g, 20 mmol)의 용액을 90 ℃에서 7 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 상을 분리하고 유기상을 물로 2회 세척하고 진공 중에서 증발시켰다. 잔류물을 디이소프로필 에테르/에틸 아세테이트로 처리하여 결정으로서 표제 생성물 1.4 g (72 % 수율)을 얻었다: 융점 219-222 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 381 (70, M^+).

제조예 24

N-(4-모르폴리노카르보닐페닐)-5-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드

5-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복실산 (1.0 g, 4 mmol), 톨루엔 (20 mL), N,N-디메틸포름아미드 (10 방울) 및 티오닐 클로라이드 (1.5 mL, 20 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 진공 중에서 용매를 제거하고 염화 메틸렌 (20 mL)에 용해된 잔류물을 5 ℃에서 염화 메틸렌 (30 mL) 중의 4-아미노벤조일모르폴린 (820 ㎎, 4 mmol; 문헌 [Devlin J.P. J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1975, 830-841]에 기재됨) 및 트리에틸아민 (800 ㎎, 8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 20 ℃에서 2 시간 동안 교반시킨 후에, 물을 첨가하고 유기상을 분리하고, 건조시키고 진공 중에서 용매를 제거하였다. 오일상 잔류물을 디이소프로필 에테르/에틸 아세테이트로부터 결정화시켜 결정으로서 표제 화합물을 1.2 g (73 % 수율)을 얻었다: 융점 186-189 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 439 (20, M^+).

제조예 25

N-(모르폴리노카르보닐페닐)-8-아미노-5-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드

N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 및 물 (2.5 mL) 중의 N-(4-모르폴리노카르보닐페닐)-5-메톡시-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-카르복스아미드 (1.3 g, 2.8 mmol) 및 소듐 디티오나이트 (2.0 g, 11 mmol)의 용액을 85 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 상을 분리하고 유기상을 물로 2회 세척하고 진공 중에서 증발시켰다. 유기상을 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 디이소프로필 에테르로 처리하여 결정으로서 표제 화합물 310 ㎎ (30 % 수율)을 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 409 (100, M^+).

제조예 26

(R)-2-N,N-디벤질아미노-5-(1-히드록시에틸)-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

(R)-5-브로모-2-N,N-디벤질아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (1.4 g, 2.8 mmol)을 방금 증류된 테트라히드로푸란 (100 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 플러쉬시키고 -78 ℃로 냉각시켰다. 그 용액에 tert-부틸 리튬 (2.6 mL, 펜탄 중의 1.4 M, 3.7 mmol) 및 적색 용액을 주위 온도에서 10 분 동안 교반시켰다. 아세트알데히드 (320 μL, 5.7 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 -78 ℃에서 10 분 동안, 0 ℃에서 2 시간 동안 및 실온에서 10 분 동안 교반시켰다. 반응물을 물로 켄칭시키고 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (100 mL) 및 2M NH_3 (20 mL) 사이에 분배시키고, 수성상을 디에틸 에테르 (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 증발시켜 조생성물 2.0 g을 얻었다. 용출제로서 클로로포름/메탄올/농축 NH_3 (95:5:0.5)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 발포체로서 표제 화합물 910 mg (68 % 수율)을 얻었다: ESI m/z (상대 강도) 470 (100, M+1).

제조예 27

(R)-2-아미노-5-에틸-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

(R)-2-N,N-디벤질아미노-5-(1-히드록시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (1.6 g, 3.4 mmol)을 아세트산 (80 mL)에 용해시키고 100 ℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 진공 중에서 용매를 증발시키고 잔류물을 메탄올 (150 mL)에 용해시켰다. 목탄 상의 팔라듐 (10 %)(600 mg)을 첨가하고 용액을 질소로 플러쉬시켰다. 이 용액에 포름산 암모늄 (1.7 g, 28 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 65 ℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 촉매를 여과 제거하고 진공 중에서 용매를 증발시켜 조생성물 1.3 g을 얻었다. 잔류물을 염화 메틸렌 (120 mL) 및 2M NH_3 (30 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 진공 중에서 용매를 증발시켜 백색 반결정성 고상물로서 표제 화합물 740 mg (79 % 수율)을 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 273 (24, M^+).

제조예 28

(R)-N-[8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프틸]-4-트리플루오로메틸벤즈아미드

염화 메틸렌 (20 mL) 중의 (R)-2-아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (110 mg, 0.44 mmol) 및 트리에틸아민 (91 μL, 0.66 mmol)의 얼음 냉각 용액에 염화 메틸렌 (5 mL) 중의 4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 (96 mg, 0.46 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후, 반응물을 주위 온도에서 15 분 동안 교반시키고 희석 탄산 수소 나트륨 수용액으로 세척하였다. 상을 분리하고, 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공 중에서 증발시켜 조생성물을 얻고 용출제로서 NH_3으로 포화된 클로로포름/에탄올 (100:2)을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제하였다. 수율: 백색 결정으로서의 표제 화합물 150 mg (81 %): 융점 203-204 ℃; $[\alpha]_D^{21}$ -20° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 417 (10, M^+).

제조예 29

(R)-2-N,N-디벤질아미노-5-히드록시메틸-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

(R)-5-브로모-2-N,N-디벤질아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (800 mg, 1.6 mmol)을 방금 증류된 테트라히드로푸란 (80 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 플러쉬시키고 -78 ℃로 냉각시켰다. 상기 용액에 tert-부틸 리튬 (1.5 mL, 펜탄 중의 1.4 M, 2.1 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 10 분 동안 교반시켰다. 메틸 클로로포르메이트 (250 μL, 3.2 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 -78 ℃에서 50 분 동안 및 0 ℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물로 켄칭시키고 진공 중에서 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (90 mL) 및 2M NH_3 (15 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 진공 중에서 증발시켜 조생성물 770 mg을 얻었다. 용출제로서 클로로포름/메탄올/농축 NH_3 (250:5:0.5)를 이용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 (R)-5-카르복시메틸-2-N,N-디벤질아미노-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (상응하는 5-수소 유사체 13 % 함유) 610 mg을 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 483 (1, M^+). 메틸 에스테르 (610 mg, 1.1 mmol)을 방금 증류된 테트라히드로푸란 (35 mL)에 용해시키고 수소화 리튬 알루미늄 (120 mg, 3.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 ℃에서 2 시간 동안 교반시키고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 물 (120 μL), 15 % NaOH (120 μL) 및 물 (240 μL)로 켄칭시키고, 이어서 슬러리를 실온에서 2.5 시간 동안 교반시켰다. 침전물을 여과 제거하고, 진공 중에서 용매를 증발시켜 조생성물 730 mg을 얻었다. 용출제로서 클로로포름/메탄올/농축 NH_3 (95:5:0.5)를 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체로서 표제 화합물 360 mg (50 % 수율)을 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 455 (1, M^+); $[\alpha]_D^{21}$ +44° (c 0.12, 클로로포름).

제조예 30

(R)-2-아미노-5-메틸-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌

(R)-2-N,N-디벤질아미노-5-히드록시메틸-8-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (360 mg, 0.78 mmol)을 메탄올 (35 mL)에 용해시키고, 목탄 상의 팔라듐 (10 %) (170 mg)을 첨가하고 그 용액을 질소로 플러쉬시켰다. 그 용액에 포름산 암모늄 (390 mg, 6.2 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 65

℃에서 13 시간 동안 교반시켰다. 촉매를 여과 제거하고 진공 중에서 용매를 증발시켜 잔류물 220 ㎎을 얻었다. 조 히드록시메틸 화합물을 아세트산 (25 mL)에 용해시키고, 목탄 상의 팔라듐 (10 %) (60 ㎎)을 첨가하고 그 용액을 수소로 플러쉬시켰다. 반응 혼합물을 실온 및 대기압에서 4 시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고 목탄 상의 팔라듐 (10 %)(160 ㎎)을 더 첨가하고, 이어서 실온 및 대기압에서 24 시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고 진공 중에서 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 (70 mL) 및 농축 NH_3 사이에 분배시키고 유기상을 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$) 진공 중에서 용매를 증발시켜 백색 반결정성 고상물로서 표제 화합물 120 ㎎ (61 % 수율)을 얻었다: EIMS m/z (상대 강도) 259 (20, M^+); $[\alpha]^{21}_D$ -1° (c 0.09, 클로로포름).

제조예 31

(S)-3-N,N-디벤질아미노-5-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 염산염

(S)-3-아미노-5-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (45 g, 0.25 mol; 국제 특허 공개 제93/07135호에 기재됨), K_2CO_3 (120 g, 0.87 mol) 및 벤질브로마이드 (65 mL, 0.55 mol)를 질소 분위기 하에 아세토니트릴 (1000 mL)에 혼합하였다. 반응 혼합물을 45 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과시키고 진공 중에서 용매를 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 및 포화 NaCl (수용액) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 이어서 실온에서 염산염을 침전시켰다. 수율: 99 g (99 %). 분석 샘플을 베이스로 전달하였다: $[\alpha]^{21}_D$ +116° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 359 (28, M^+).

제조예 32

(S)-3-N,N-디벤질아미노-5-히드록시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

(S)-3-N,N-디벤질아미노-5-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 염산염 (67 g, 0.17 mol)을 질소 분위기 하에 염화 메틸렌 (500 mL)에 용해시키고, 그 용액을 -75 ℃로 냉각시켰다. 삼브롬화 붕소 (32 mL, 0.34 mol)를 5 분에 걸쳐 적가하였다. 온도를 5 ℃에 서서히 도달하도록 하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 교반시키며 2M NH_3 수용액으로 주의깊게 켄칭하였다. 층을 분리하고 수성상을 염화 메틸렌으로 2회 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 진공 중에서 용매를 제거하여 갈색 오일상 잔류물을 얻고 용출제로서 염화 메틸렌을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 표제 화합물 50 g (86 %): $[\alpha]^{21}_D$ +109° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 345 (5, M^+).

제조예 33

(S)-2-(3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-5-일옥시)-2-메틸프로판아미드

(S)-3-N,N-디벤질아미노-5-히드록시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (50 g, 0.14 mol)을 질소 분위기 하에 무수 1,4-디옥산 (450 mL)에 용해시켰다. 수소화 나트륨의 분산액 (오일 중의 60-65 %, 6.1 g, 0.15 mol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 2-브로모-2-메틸프로판아미드 (24 g, 0.14 mol; 문헌 [Coutts, I.G.C.; Southcott, M.R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1990, 767-771]에 기재됨)를 어두운 녹색 용액에 첨가하고 3 시간 동안 교반시키며 환류 온도로 가열하였다. 추가량의 수소화 나트륨 (오일 중의 60-65 %, 2.8 g, 70 mmol) 및 2-브로모-2-메틸프로판아미드 (4.6 g, 28 mmol)를 나누어 첨가하고 60 ℃에서 17 시간 동안 계속 가열하였다. 냉각시킨 후에, 소량의 메탄올 (10 mL)을 첨가하고, 그 용액을 여과시키고 진공 중에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 포화된 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 중에서 용매를 제거하여 갈색 잔류물을 얻고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켰다. 수율: 백색 고상물로서의 표제 화합물 45 g (71 %): 융점 133-134 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ +99° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 430 (9, M^+).

제조예 34

(S)-5-아미노-3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

무수 N,N-디메틸포름아미드 (450 mL) 및 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논 (45 mL) 중의 (S)-2-(3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-5-일옥시)-2-메틸프로판아미드 (46 g, 0.11 mol)의 용액에 질소 분위기 하에 수소화 나트륨 (오일 중의 60-65 %, 8.5 g, 0.21 mol)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 13 시간 동안 교반시키며 가열하였다. 혼합물을 냉각되도록 두고, 그 용액을 에틸 아세테이트 (400 mL) 및 2M NH_3 용액 (200 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$) 진공 중에서 농축시켜 갈색 오일을 얻었다. EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 430 (3, M^+). 얻어진 물질 (0.11 mol)을 에탄올 (350 mL)에 용해시켰다. 6M HCl 용액 (250 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 16 시간 동안 가열하였다. 교반시킨 후, 혼합물을 35 ℃로 냉각되도록 하고, 에탄올 함유 용매를 진공 중에서 제거하고, 에틸 아세테이트를 수성 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 얼음 위에서 냉각시키고, 농축 NH_3의 용액을 교반시키며 서서히 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 다른 에틸 아세테이트의 부분으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 중에서 용매를 제거하여 갈색 오일을 얻고, 실리카겔의 단 컬럼 상에서 정제하여 (용출제: 헥산/에틸 아세테이트; 8:2) 연황색 오일로서 목적 화합물 25 g (68

% 수율)을 얻었다. 생성물을 냉장고에 두며 서서히 결정화하였다. 분석 샘플을 디에틸 에테르/석유 에테르로부터 재결정화하였다: 융점 101-103 ℃; $[\alpha]^{21}_{D}$ +123° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 344 (17, M^{+}).

제조예 35

(S)-1-(3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-5-일)-4-메틸피페라진-2,6-디온

무수 테트라히드로푸란 (575 mL) 중의 N-메틸이미노디아세트산 (6.90 g, 46.9 mmol)의 분산액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (15.2 g, 93.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 환류 온도에서 2 시간 동안 가열하였다. 테트라히드로푸란 (120 mL) 중의 (S)-5-아미노-3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (15.0 g, 42.7 mmol)을 0.5 시간에 걸쳐 교반시키며 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 28 시간 동안 가열하고, 냉각되도록 하고 진공 중에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔의 단 컬럼 상에서 정제하여 (용출제: 염화 메틸렌 및 에틸 아세테이트) 연황색 고상물로서 표제 화합물 14.1 g (71 % 수율)을 얻었다: 융점 반용융 >60 ℃; $[\alpha]^{21}_{D}$ +89° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 455 (8, M^{+}).

제조예 36

(S)-3-N,N-디벤질아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

무수 디에틸 에테르 (800 mL) 중의 (S)-1-(3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로 -2H-1-벤조피란-5-일)-4-메틸피페라진-2,6-디온 (25.4 g, 55.8 mmol)의 교반 용액에 수소화 리튬 알루미늄 (9.30 g, 246 mmol)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 환류 온도에서 6.5 시간 동안 가열하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 냉각시키고 (얼음조), 물 (10 mL)을 첨가하고, 이어서 NaOH의 15 % 수용액 (10 mL) 및 추가의 물 (30 mL)을 첨가하였다. 침전물을 여과 제거하고 따뜻한 테트라히드로푸란으로 수회 세척하였다. 유기층을 합하고, 진공 중에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (용출제: 클로로포름/에탄올; 95:5 +0.5 % 농축 NH_3) 연황색 오일로서 표제 화합물 13.6 g (57 % 수율)을 얻었다: $[\alpha]^{25}_{D}$ +63° (c 1.0, 메탄올); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 427 (5, M^{+}).

제조예 37

(S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

무수 메탄올 (100 mL) 중의 (S)-3-N,N-디벤질아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (2.6 g, 6.2 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 활성 탄소 상의 팔라듐 (10 %) (0.97 g) 및 포름산 암모늄 (3.1 g, 49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반시키며 50 ℃에서 가열하였다. 용액을 셀라이트 (Celite)(등록상표)를 통해 여과시키고 진공 중에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 2M NH_3 용액 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공 중에서 용매를 제거하여 담황색 오일로서 표제 화합물 1.4 g (89 % 수율)을 얻었다: $[\alpha]^{21}_{D}$ -15° (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 247 (74, M^{+}).

제조예 38

4-(4-피페리돈-1-일)벤조산

2M NaOH (10 mL), 4-(8-아자-1,4-디옥사스피로[4,5]dec-8-일)벤조니트릴 (820 mg, 3.36 mmol; 문헌 [Taylor E.C.; Skotnicki J.S. Synthesis 1981, 8, 606-608]에 기재됨) 및 에탄올 (7.5 mL)의 용액을 환류 온도에서 3 시간 동안 가열하였다. 외부 가열을 중지하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반시켰다. 에탄올 함유 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 2M HCl 용액으로 pH 4로 산성화시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 층을 분리하고 pH를 2M NaOH 용액으로 pH 6으로 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트 (50 mL)으로 더 추출하였다. 합한 유기층을 진공 중에서 농축하고, 고상 잔류물을 6M HCl 용액 (10 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 75 ℃에서 2.5 시간 동안 가열하고, 그후에 55 ℃에서 밤새 가열하였다. 온도를 75 ℃로 2 시간 동안 상승시키고, 반응 혼합물을 냉각되도록 하였다. pH를 4로 조정하고, 용액을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 층을 분리하고, pH 5에서 더 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$) 진공 중에서 용매를 제거하였다. 조생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 황색 결정으로서 표제 화합물 300 mg (41 % 수율)을 얻었다: 융점 반용융 >215 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 219 (100, M^{+}).

제조예 39

(S)-3-N,N-디벤질아미노-8-요오도-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

(S)-3-N,N-디벤질아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조-1-피란 (6.9 g, 16 mmol) 및 아세트산 나트륨 (1.5 g, 18 mmol)을 아세트산 (430 mL)에 용해시켰다. 상기 용액에 일염화 요오드 (18 mL, 1M, 18 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반시키고 24 시간 동안 빛으로부터 보호하였다. 추가의 일염화 요오드 (2.5 mL, 1M, 2.5 mmol)를 첨가하고, 이어서 3 시간 동안 교반시켰다. 진공 중에서 용매를 증발시켜 잔류물을 염화 메틸렌 (800 mL) 및 2M NaOH (120 mL) 사이에 분배시켰다. 수성상을 염화 메틸렌 (100 mL)로 추출하고 합한 유기층을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고 건조시켰다

($MgSO_4$). 용매를 증발시켜 조생성물 8.6 g을 얻었다. 용출제로서 에틸 아세테이트/에탄올 (암모니아로 포화됨)(25:1)을 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고상물로서 표제 화합물 (출발 물질 약 7 % 함유) 4.1 g (43 % 수율)을 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 533 (15, M^+). 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

제조예 40

(S)-8-카르복시메틸-3-N,N-디벤질아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

(S)-3-N,N-디벤질아미노-8-요오도-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (2.6 g, 4.8 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL)에 용해시키고 일산화탄소로 플러쉬시켰다. 그 용액에 아세트산 팔라듐 (110 mg, 0.48 mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (200 mg, 0.48 mmol), 메탄올 (25 mL) 및 트리에틸아민 (3.3 mL, 24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 ℃ 및 대기압에서 8 시간 동안 일산화탄소와 반응시켰다. 용액을 여과시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 크실렌 (2 x 50 mL)과 동시 증발시키고 염화 메틸렌 (300 mL) 및 2M NH_3 (50 mL) 사이에 분배시켰다. 수성상을 염화 메틸렌 (50 mL)으로 추출하고 합한 유기층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고 건조시켰다 ($MgSO_4$). 용매를 증발시켜 조생성물 4.0 g을 얻었다. 용출제로서 염화 메틸렌/에탄올 (암모니아로 포화됨) (50:1)을 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 (대응하는 8-H 유사체 약 5 % 함유) 1.7 g (68 % 수율)을 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 485 (8, M^+). 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

제조예 41

(S)-3-N,N-디벤질아미노-8-히드록시메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

(S)-8-카르복시메틸-3-N,N-디벤질아미노-5-(메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (490 mg, 1.0 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (40 mL)에 용해시키고 수소화 리튬 알루미늄 (76 mg, 2.0 mmol)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 ℃에서 4 시간 동안 교반시키고 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 물 (76 μL), 15 % NaOH (76 μL) 및 물 (225 μL)을 첨가하여 켄칭시키고 18 시간 동안 교반시켰다. 백색 침전물을 여과 제거하고 용액을 건조시켰다 ($MgSO_4$). 진공 중에서 용매를 증발시켜 조생성물 520 mg을 얻었다. 용출제로서 클로로포름/에탄올 (암모니아로 포화됨) (15:1)을 이용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 (대응하는 8-메틸 유사체 약 8 % 함유) 390 mg (85 % 수율)을 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 457 (15, M^+).

제조예 42

(S)-3-아미노-8-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

(S)-3-N,N-디벤질아미노-8-히드록시메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (420 mg, 0.90 mmol)을 메탄올 (60 mL)에 용해시키고 포름산 암모늄 (460 mg, 7.3 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 질소로 플러쉬시키고 목탄 상의 팔라듐 (120 mg, 10 %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 촉매를 여과 제거하고 진공 중에서 용매를 증발시켜 조생성물 260 mg을 얻었다. 잔류물을 아세트산 (50 mL)에 용해시키고 목탄 상의 팔라듐 (120 mg, 10 %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온 및 대기압에서 46 시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고 진공 중에서 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (120 mL) 및 2M NaOH (10 mL) 사이에 분배시키고 수성상을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$) 진공 중에서 용매를 증발시켜 조생성물 200 mg을 얻었다. 용출제로서 클로로포름/에탄올 (암모니아로 포화됨) (10:1)을 이용하여 실리카 상에서 정제 TLC로 정제하여 오일로서 표제 화합물 150 mg (64 % 수율)을 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 261 (100, M^+).

제조예 43

8-메톡시-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-카르복실산 에틸 에스테르

염화 메틸렌 (50 mL) 중의 8-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-카르복실산 에틸 에스테르 (5.5 g, 23 mmol; 문헌 [Thorberg, S-O et al. Acta Pharm. Suec. 1987, 24, (4), 169-182]에 기재됨)의 교반 용액에 0 ℃에서 65 % HNO_3 (2.0 mL)를 적가하였다. 상기 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고 물로 세척하였다. 유기상을건조시키고 진공 중에서 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디이소프로필 에테르 (30 mL) 및 에틸 아세테이트 (5 mL)로 처리하여 6-니트로 이성질체의 결정 1.5 g (5.3 mmol)을 얻었다. 모액을 용출제로서 디이소프로필 에테르를 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.3 g (20 % 수율)을 얻었다: 융점 66-68 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 281 (100, M^+).

제조예 44

8-메톡시-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-카르복실산

에탄올 (150 mL) 중의 8-메톡시-5-니트로-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-카르복실산 에틸 에스테르 (5.8 g, 21 mmol) 및 2M NaOH (15 mL)의 혼합물을 환류 온도에서 30 분 동안 가열하였다. 진공 중에서 용매를 증발시키고 잔류물을 물에 용해시켰다. pH로 2로 산성화시켜 에틸 아세테이트로 추출하고, 이어서 진공 중에서 용매를 증발시켜 표제 화합물 4.9 g (94 % 수율)을 얻었다: 융점 181-183 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 강도) 253 (55, M^+).