

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. 7
C07D 401/04

(11) 공개번호
(43) 공개일자

특2003-0034161
2003년05월01일

(21) 출원번호 10-2003-7003012
(22) 출원일자 2003년02월28일
번역문 제출일자 2003년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/26792
(86) 국제출원출원일자 2001년08월28일

(87) 국제공개번호 WO 2002/18368
(87) 국제공개일자 2002년03월07일

(81) 지정국
국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 키르기즈, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 스웨덴, 싱가포르, 인도네시아, 시에라리온, 유고슬라비아, 크로아티아, 그레나다, 인도, 아랍에미리트, 남아프리카, 코스타리카, 도미니카연방, 탄자니아, 대한민국, 모로코, 안티구아바부다, 알제리, 모잠비크, 벨리즈, 콜롬비아, 에쿠아도르, 필리핀,

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

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, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키,

OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비소, 적도기네,

(30) 우선권주장 60/229,183 2000년08월30일 미국(US)

(71) 출원인
쉐링 코포레이션
미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000

파마코페이아, 인크.
미국 08512 뉴저지주 크랜버리 이스트파크 볼러바드 3000

(72) 발명자
은조로게에프.조지
미합중국뉴저지07059워렌소프트우드웨이11

비불반반카
미합중국뉴저지07033케닐워쓰노쓰24스트리트201

쿠퍼알랜비.
미합중국뉴저지07066웨스트칼드웰나탈리드라이브23

구지티모씨
미합중국뉴저지07928캐섬레드로드48

레인디나나쓰에프.
미합중국뉴저지07751모간빌레헤이그라운드코트2

마이너케이쓰피.
미합중국뉴저지08872세이르빌레랜턴레인41

돌로날드제이.
미합중국뉴저지07040매플우드유니언애브뉴126

기리자발라반비요르무필
미합중국뉴저지07054파르시파니매플우드드라이브10

산타남바마
미합중국뉴저지08807브리지워터숨머셋애브뉴10

핀토패트릭에이.
미합중국뉴저지07950모리스플레인스배틀리지로드34

주휴와이.
미합중국뉴저지07076스카치플레인스컨트리클럽불러버드38

키르티카르카르틱엠.
미합중국뉴저지07065라웨이제퍼슨애브뉴15232층

알바레즈카르멘에스.
미합중국뉴저지07204로셀레파크달톤스트리트117

볼드윈존제이.
미합중국펜실베이니아19437그위네드밸리집시힐서클621

리게
중국상하이200135류지아쥬이가든타올린로드#815빌딩7룸201

후앙치아-유
미합중국뉴저지08536플레인스보로래븐스크레스트드라이브5507

제임스레이에이.
미합중국뉴저지08536플레인스보로플레인스보로로드601

비숍로버트더블유.
미합중국뉴저지07444폼프톤플레인스호퍼애브뉴17

왕제임스
미합중국뉴저지07090웨스트필드우나미테라스47

데사이재그디쉬에이.
미합중국뉴저지08831몬로타운쉽포리스트파크테라스3

(74) 대리인

박병석
서장찬
최재철

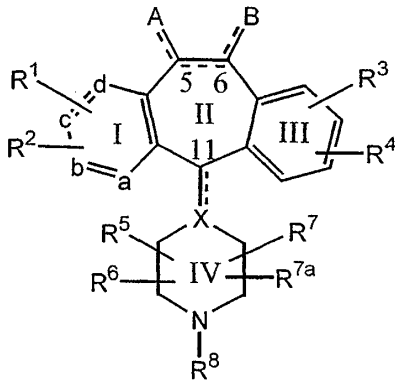
심사청구 : 없음

(54) 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제인 트리사이클릭항종양 화합물

요약

본 발명에는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는데 유용한 신규한 화학식 1.0의 트리사이클릭 화합물, 이의 프로드럭, 또는 상기 화합물 또는 프로드럭의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 기재되어 있다:

화학식 1.0



또한, 본원에는 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 이의 제조 방법 뿐만 아니라 이를 암과 같은 증식성 질환을 치료하는데 사용하는 방법이 기재되어 있다.

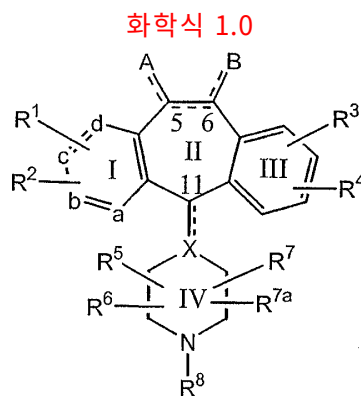
색인어

파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제, 트리사이클릭 항종양 화합물, 화학요법제 및/또는 방사선 치료와의 조합

명세서

발명의 요약

본 발명은 파르네실 단백질 트랜스퍼라제(FPT)의 억제에 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 다음 화학식 1.0, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물로 나타낸다:



상기식에서,

a, b, c 및 d 중의 하나는 N 또는 N + O - 이고, 나머지 a, b, c 및 d 그룹은 탄소를 나타내는데, 각 탄소는 이러한 탄소에 결합된 R¹ 또는 R² 그룹을 가지거나; 또는

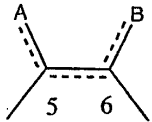
a, b, c 및 d는 각각 탄소인데, 각 탄소는 이러한 탄소에 결합된 R¹ 또는 R² 그룹을 가지고;

점선(---)은 임의의 결합을 나타내며;

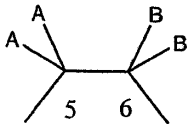
X는 (C11에 대한) 임의의 결합이 부재하는 경우에는 N 또는 CH를 나타내고, (C11에 대한) 임의의 결합이 존재하는 경우에는 C를 나타내고;

탄소 원자 5(즉, C-5)와 탄소 원자 6(즉, C-6) 사이에 임의의 결합이 존재하는 경우(즉, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우)에는, C-5에는 하나의 A 치환체 만이 결합되고 C-6에는 하나의 B 치환체 만이 결합되며, A 또는 B는 H 이외의 것이고;

탄소 원자 5와 탄소 원자 6 사이에 임의의 결합이 존재하지 않는 경우(즉, C-5와 C-6 사이에 단일 결합이 존재하는 경우)에는, C-5에 2개의 A 치환체가 결합되고(여기서, 각 A 치환체는 독립적으로 선택된다), C-6에 2개의 B 치환체가 결합되는데, 각 B 치환체는 독립적으로 선택되는데, 즉 화학식 1.0에서의



이 다음을 나타내며

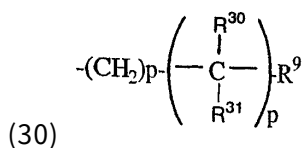


C-5와 C-6 사이에 단일 결합이 존재하고 각각의 A와 각각의 B가 독립적으로 선택되는 경우, 2개의 A 치환체 중의 하나 이상 또는 2개의 B 치환체 중의 하나가 H이고, 2개의 A 치환체 중의 하나 이상 또는 2개의 B 치환체 중의 하나가 수소 이외의 것이고(즉, C-5와 C-6 사이에 단일 결합이 존재하는 경우, 4개의 치환체(A, A, B 및 B) 중의 하나가 H이고 다른 하나는 H 이외의 것이다);

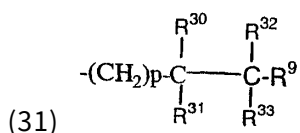
A 및 B는

- (1) -H;
- (2) -R⁹;
- (3) -R⁹ -C(O)-R⁹;
- (4) -R⁹ -CO₂ -R^{9a};
- (5) -(CH₂)_p R²⁶;
- (6) -C(O)N(R⁹)₂ [여기서, 각 R⁹는 동일하거나 상이하다];
- (7) -C(O)NHR⁹;
- (8) -C(O)NH-CH₂-C(O)-NH₂;
- (9) -C(O)NHR²⁶;
- (10) -(CH₂)_p C(R⁹)-O-R^{9a};
- (11) -(CH₂)_p (R⁹)₂ [여기서, 각 R⁹는 동일하거나 상이하다];
- (12) -(CH₂)_p C(O)R⁹;

- (13) $-(CH_2)_p C(O)R^{27a}$;
- (14) $-(CH_2)_p C(O)N(R^9)_2$ [여기서, 각 R^9 는 동일하거나 상이하다];
- (15) $-(CH_2)_p C(O)NH(R^9)$;
- (16) $-(CH_2)_p C(O)N(R^{26})_2$ [여기서, 각 R^{26} 는 동일하거나 상이하다];
- (17) $-(CH_2)_p N(R^9)-R^{9a}$ [예: $-CH_2-N(CH_2-\text{피리딘})-CH_2-\text{이미다졸}$];
- (18) $-(CH_2)_p N(R^{26})_2$ [여기서, R^{26} 은 동일하거나 상이하고, 예를 들면, $-(CH_2)_p-NH-CH_2-CH_3$ 이다];
- (19) $-(CH_2)_p NHC(O)R^{50}$;
- (20) $-(CH_2)_p NHC(O)_2 R^{50}$;
- (21) $-(CH_2)_p N(C(O)R^{27a})_2$ [여기서, 각 R^{27a} 는 동일하거나 상이하다];
- (22) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)R^{27}$, 또는 R^{51} 과 R^{27} 이 이들이 결합된 탄소와 함께, 5 또는 6개 구성원으로 이루어진 헤테로사이클로알킬 환을 형성하는데, 단 R^{51} 및 R^{27} 이 환을 형성하는 경우, R^{51} 은 H가 아니고;
- (23) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)NR^{27}$, 또는 R^{51} 과 R^{27} 이 이들이 결합된 탄소와 함께, 5 또는 6개 구성원으로 이루어진 헤테로사이클로알킬 환을 형성하는데, 단 R^{51} 및 R^{27} 이 환을 형성하는 경우, R^{51} 은 H가 아니고;
- (24) $-(CH_2)_p NR^{51}C(O)N(R^{27a})_2$ [여기서, 각 R^{27a} 는 동일하거나 상이하다];
- (25) $-(CH_2)_p NHSO_2 N(R^{51})_2$ [여기서, 각 R^{51} 는 동일하거나 상이하다];
- (26) $-(CH_2)_p NHCO_2 R^{50}$;
- (27) $-(CH_2)_p NC(O)NHR^{51}$;
- (28) $-(CH_2)_p CO_2 R^{51}$;
- (29) $-NHR^9$;



[여기서, R^{30} 및 R^{31} 은 동일하거나 상이하다];



[여기서, R^{30} , R^{31} , R^{32} 및 R^{33} 은 동일하거나 상이하다];

- (32) -알케닐- $CO_2 R^{9a}$;
- (33) -알케닐- $C(O)R^{9a}$;
- (34) -알케닐- $CO_2 R^{51}$;

(35) -알케닐-C(O)-R^{27a} ;

(36) (CH₂)_p -알케닐-CO₂-R⁵¹ ;

(37) (CH₂)_p C=NOR⁵¹ 또는

(38) (CH₂)_p -프탈이미드

중에서 독립적으로 선택되고;

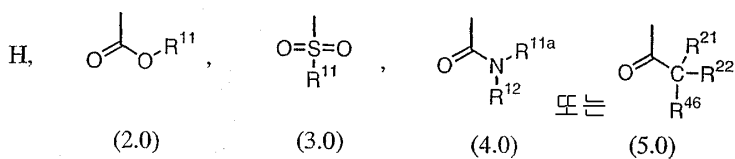
p는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

R¹ 및 R² 는 각각, H, 할로, -CF₃, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹⁵ (여기서, t는 0, 1 또는 2이다), -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹⁵, -CN, -NR¹⁰COOR¹⁵, -SR¹⁵C(O)OR¹⁵, -SR¹⁵N(R¹³)₂ [단, -SR¹⁵N(R¹³)₂ 중의 R¹⁵은 -CH₂가 아니고, R¹³는 각각 H 또는 -C(O)OR¹⁵ 중에서 독립적으로 선택된다], 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오, 알킬닐, 알케닐 또는 알킬(여기서, 상기 알킬 또는 알케닐 그룹은 할로겐, -OR¹⁰ 또는 -CO₂R¹⁰에 의해 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택되며;

R³ 및 R⁴ 는 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 H, 또는 상기 R¹ 및 R² 치환체 중의 어느 하나이고;

R⁵, R⁶, R⁷ 및 R^{7a} 은 각각 독립적으로 H, -CF₃, -COR¹⁰, 알킬 또는 아릴(여기서, 상기 알킬 또는 아릴은 -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹⁵, -NR¹⁰COOR¹⁵, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -C(O)R¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹⁵, -CO₂R¹⁰, 또는 OPO₃R¹⁰에 의해 임의로 치환된다)이거나, 또는 R⁵는 R⁶과 함께, =O 또는 =S를 나타내며;

R⁸은 다음 그룹



중에서 선택되고 ;

R⁹는

- (1) 헤테로아릴;
- (2) 치환된 헤테로아릴;
- (3) 아릴알콕시;
- (4) 치환된 아릴알콕시;
- (5) 헤테로사이클로알킬;
- (6) 치환된 헤테로사이클로알킬;
- (7) 헤테로사이클로알킬알킬;
- (8) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
- (9) 헤테로아릴알킬;
- (10) 치환된 헤테로아릴알킬;

(11) 헤테로아릴알케닐;

(12) 치환된 헤테로아릴알케닐;

(13) 헤테로아릴알키닐; 및

(14) 치환된 헤테로아릴알키닐 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹은

(1) -OH;

(2) -CO₂R¹⁴;

(3) -CH₂OR¹⁴;

(4) 할로겐(예: Br, Cl 또는 F);

(5) 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 t-부틸);

(6) 아미노;

(7) 트리틸;

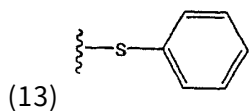
(8) 헤테로사이클로알킬;

(9) 사이클로알킬(예: 사이클로프로필 또는 사이클로헥실);

(10) 아릴알킬;

(11) 헤테로아릴;

(12) 헤테로아릴알킬; 및



중에서 선택된 하나 이상(예를 들면, 1, 2 또는 3개)의 치환체로 치환되고;

R¹⁴는 H; 알킬; 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{9a}는 알킬 또는 아릴알킬 중에서 선택되고;

R¹⁰은 H; 알킬; 아릴 또는 아릴알킬 중에서 선택되며;

R¹¹은

(1) 알킬;

(2) 치환된 알킬;

(3) 아릴;

(4) 치환된 아릴;

(5) 사이클로알킬;

(6) 치환된 사이클로알킬;

(7) 헤테로아릴;

(8) 치환된 헤테로아릴;

(9) 헤테로사이클로알킬; 및

(10) 치환된 헤테로사이클로알킬

중에서 선택되고;

상기 치환된 R¹¹ 그룹은

(1) -OH;

(2) 할로겐(예: Br, Cl 또는 F); 및

(3) 알킬 중에서 선택된 하나 이상(예를 들면, 1, 2 또는 3개) 치환체를 가지며;

R^{11a} 은

(1) H;

(2) OH;

(3) 알킬;

(4) 치환된 알킬;

(5) 아릴;

(6) 치환된 아릴;

(7) 사이클로알킬;

(8) 치환된 사이클로알킬;

(9) 헤테로아릴;

(10) 치환된 헤테로아릴;

(11) 헤테로사이클로알킬; 및

(12) 치환된 헤테로사이클로알킬

중에서 선택되고;

상기 치환된 R^{11a} 그룹은

(1) -OH;

(2) -CN;

(3) -CF₃;

(4) 할로겐(예: Br, Cl 또는 F);

(5) 알킬;

(6) 사이클로알킬;

(7) 헤테로사이클로알킬;

(8) 아릴알킬;

(9) 헤테로아릴알킬;

(10) 알케닐 및

(11) 헤테로알케닐 중에서 선택된 하나 이상(예를 들면, 1, 2 또는 3개) 치환체를 가지며;

R^{12} 은 H 또는 알킬 중에서 선택되고;

R^{15} 는 알킬 또는 아릴 중에서 선택되며;

R^{21} , R^{22} 및 R^{46} 은

(1) -H;

(2) 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 t-부틸);

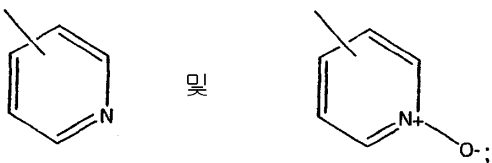
(3) 아릴(예: 페닐);

(4) 치환된 아릴(이는 알킬, 할로겐, CF_3 또는 OH 중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다);

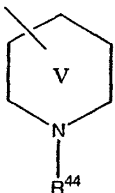
(5) 사이클로알킬(예: 사이클로헥실);

(6) 치환된 사이클로알킬(이는 알킬, 할로겐, CF_3 또는 OH 중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다);

(7) 다음 식의 헤테로아릴



(8) 다음 식의 헤테로사이클로알킬



중에서 독립적으로 선택되고;

R^{44} 는

(1) -H;

(2) 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 t-부틸);

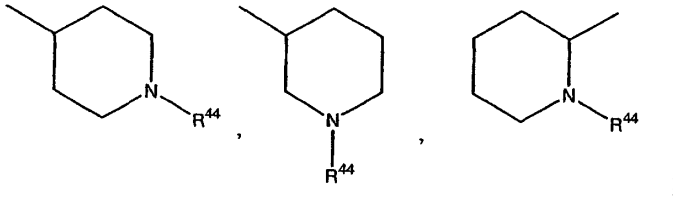
(3) 알킬카보닐(예: $\text{CH}_3\text{C(O)-}$);

(4) 알킬옥시 카보닐(예: $-\text{C(O)O-t-C}_4\text{H}_9$, $-\text{C(O)OC}_2\text{H}_5$ 및 $-\text{C(O)OCH}_3$);

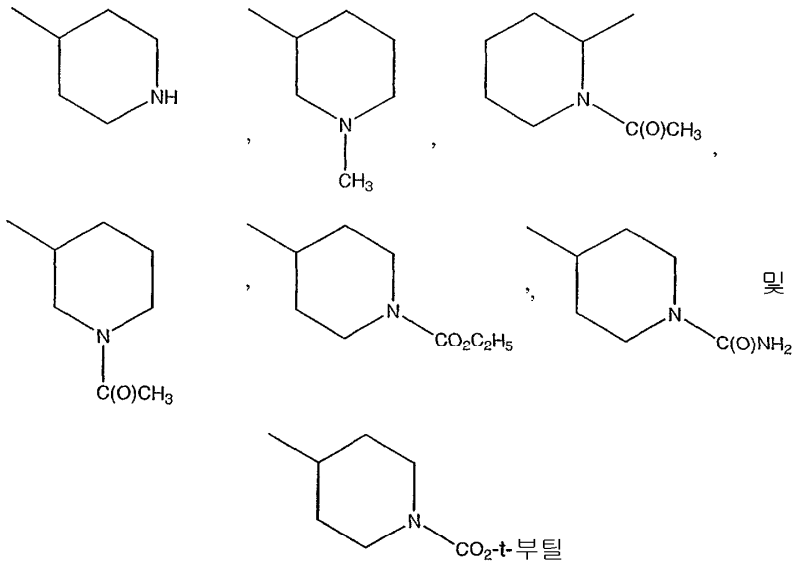
(5) 할로알킬(예: 트리플루오로메틸) 및

(6) $-\text{C(O)NH(R}^{51})$ 중에서 선택되며;

R^{21} , R^{22} 또는 R^{46} 가 상기 식(즉, 환 V)의 헤테로사이클로알킬인 경우, 환 V에는 다음이 포함되고



환 V의 예에는 다음이 포함되며



R^{26} 은

(1) $-\text{H}$;

(2) 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 t-부틸);

(3) 알콕시(예: 메톡시, 에톡시, 프로폭시);

(4) $-\text{CH}_2-\text{CN}$;

(5) R^9 ;

(6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

(7) $-\text{C(O)알킬}$ 및

(8) CH_2CO_2 알킬 중에서 선택되고;

R²⁷ 은

- (1) -H;
- (2) -OH;
- (3) 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸); 및
- (4) 알콕시 중에서 선택되며;

R^{27a} 은

- (1) 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸); 및
- (2) 알콕시 중에서 선택되고;

R³⁰, R³¹, R³² 및 R³³ 은

- (1) -H;
- (2) -OH;
- (3) =O;
- (4) 알킬;
- (5) 아릴(예: 페닐); 및
- (6) 아릴알킬(예: 벤질) 중에서 독립적으로 선택되며;

R⁵⁰ 은

- (1) 알킬;
- (2) 헤테로아릴;
- (3) 치환된 헤테로아릴 및
- (4) 아미노 중에서 선택되고;

상기 치환된 R⁵⁰ 그룹 상의 치환체는 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸); 할로겐(예: Br, Cl 또는 F); 및 -OH 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{50a} 는

- (1) 헤테로아릴;
- (2) 치환된 헤테로아릴; 및
- (3) 아미노 중에서 선택되고;

R⁵¹ 은 -H, 또는 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 t-부틸) 중에서 선택된다.

본 발명의 화합물은 (i) 시험관내에서, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 강력하게 억제시키지만, 제라닐제라닐 단백질 트랜스퍼라제는 억제시키지 않으며, (ii) 제라닐제라닐 수용체가 되도록 공학적으로 처리된 형질전환성 Ras의 형태에 의해 유도된 것이 아니라, 파르네실 수용체인 형질전환성 Ras의 형태에 의해 유도된 표현형 변화를 차단시키며, (iii) 제라닐제라닐 수용체가 되도록 공학적으로 처리된 Ras의 세포내 프로세싱이 아니라, 파르네실 수용체인 Ras의

세포내 프로세싱을 차단시키며 (iv) 형질전환성 Ras에 의해 유도된 배양물 중에서의 비정상적인 세포 성장을 차단시켜 준다.

본 발명의 화합물은 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제시키고 온코진(oncogene) 단백질 Ras의 파르네실화를 억제시킨다. 따라서, 본 발명은 추가로, 상기 언급된 트리사이클릭 화합물의 유효량(예: 치료학적 유효량)을 투여함으로써, 포유류, 특히 사람에게서 파르네실 단백질 트랜스퍼라제(예: ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제)를 억제하는 방법을 제공해준다. 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하기 위하여 본 발명에 따르는 화합물을 환자에게 투여하는 것은 다음에 기재되는 암의 치료에 유용하다.

본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량(예: 치료학적 유효량)을 투여함으로써, 형질전환된 세포를 포함한 세포의 비정상적인 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공해준다. 세포의 비정상적인 성장은 정상적인 조절 기전과 무관한 세포 성장(예를 들면, 접촉 억제의 상실)을 지칭한다. 이에 (1) 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양 세포(종양)의 비정상적인 성장; (2) Ras 단백질이 또 다른 유전자에서의 온코진성 돌연변이의 결과로서 활성화되는 종양 세포의 비정상적인 성장; 및 (3) 이상형의(aberrant) Ras 활성화가 일어나는 기타 증식성 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적인 성장이 포함된다.

본 발명은 또한, 본원에 기재된 트리사이클릭 화합물의 유효량(예: 치료학적 유효량)을 종양 성장 치료를 필요로 하는 포유류(예: 사람)에게 투여함으로써, 종양 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 앞서 기재된 화합물의 유효량(예: 치료학적 유효량)을 투여함으로써, 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양의 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 본원에 기재된 본 발명의 화합물의 유효량(예: 치료학적 유효량)을, (2) 유효량의 하나 이상의 항암제, 즉 화학요법제 및/또는 방사선과 조합하여, 증식성 질환 치료를 필요로 하는 포유류(예: 사람)에게 투여하는 것을 포함하여, 증식성 질환, 특히 암(종양)을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 본원에 기재된 본 발명의 화합물의 유효량(예: 치료학적 유효량)을, (2) 유효량의 하나 이상의 시그널 형질도입 억제제와 조합하여, 증식성 질환 치료를 필요로 하는 포유류(예: 사람)에게 투여하는 것을 포함하여, 증식성 질환, 특히 암(종양)을 치료하는 방법을 제공한다.

억제 또는 치료될 수 있는 증식성 질환(종양)의 예로는 폐암(예: 폐 선암), 췌장암(예: 췌장 암종, 예를 들면, 외분비 췌장 암종), 결장암(예: 직장결장 암종, 예를 들면, 결장 선암 및 결장 선종), 골수성 백혈병(예: 급성 골수성 백혈병(AML)), 갑상선 포상암, 척수이형성 증상(MDS), 방광 암종, 표피 암종, 흑색종, 유방암 및 전립선암이 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

본 발명이 또한, 본원에 기재된 트리사이클릭 화합물의 유효량(예: 치료학적 유효량)을 증식성 질환 치료가 필요한 포유류(예: 사람)에게 투여함으로써, Ras 단백질이 다른 유전자에서의 온코진성 돌연변이의 결과로서 이상하게 활성화되는(즉, Ras 유전자 자체는 돌연변이에 의해 온코진성 형태로 활성화되지 않는다) 양성 및 악성의 증식성 질환을 억제 또는 치료하는 방법을 제공하는 것으로 여겨진다. 예를 들면, 양성 증식성 질환인 신경 섬유종증, 또는 Ras가 티로신 키나제 온코진(예: neu, src, abl, lck, 및 fyn)의 돌연변이 또는 과발현으로 인해 활성화되는 종 양은 본원에 기재된 트리사이클릭 화합물에 의해 억제 또는 치료할 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 트리사이클릭 화합물은 세포의 비정상적인 성장을 억제 또는 치료할 수 있다. 특정 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 이들 화합물은 G-단백질 이소프레닐화를 차단하여 이들 화합물이 종양 성장 및 암과 같은 증식성 질환의 치료에 유용하도록 만듦으로써, Ras p21과 같이, G-단백질 기능 억제를 통하여 작용할 수 있는 것으로 여겨진다. 특정 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 당해 화합물은 ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제시키므로, ras 형질전환된 세포에 대해 항증식성 활성을 나타내는 것으로 여겨진다.

발명의 상세한 설명

본원에 사용된 바와 같은 다음 용어는 달리 언급되지 않는 한 다음과 같이 정의된다:

MH + 는 질량 스펙트럼에서 분자의 분자 이온 플러스 수소를 나타내고;

BOC는 3급-부틸옥시카보닐을 나타내며;

CBZ는 -C(O)OCH₂C₆H₅ (즉, 벤질옥시카보닐)이며;

CH₂Cl₂는 디클로로메탄이며;

CIMS는 화학적 이온화 질량 스펙트럼이고;

DBU는 1,8-다아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔을 나타내며;

DEAD는 디에틸아조디카복실레이트이며;

DEC는 1-(3-디메틸-아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드를 나타내는 EDCI를 나타내고;

DMF는 N,N-디메틸포름아미드를 나타내며;

Et는 에틸을 나타내고;

EtOAc는 에틸 아세테이트를 나타내며;

EtOH는 에탄올을 나타내고;

HOBT는 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트를 나타내며;

IPA는 이소프로판올을 나타내고;

i-PrOH는 이소프로판올을 나타내며;

Me는 메틸을 나타내며;

MeOH는 메탄올을 나타내고;

MS는 질량 분광법을 나타내며;

FAB는 신속 원자 충격 질량 분광법을 나타내는 FABMS이고;

HRMS는 고 해상 질량 분광법을 나타내며;

NMM는 N-메틸모르폴린을 나타내고;

PPh₃은 트리페닐 포스핀을 나타내며

Ph은 페닐을 나타내며;

Pr은 프로필을 나타내고;

SEM은 2,2-(트리메틸실릴)에톡시메틸을 나타내고;

TBDMS은 3급-부틸디메틸실릴을 나타내며;

Et₃N은 트리에틸아민을 나타내는 TEA이고;

t-부틸은 -C-(CH₃)₃을 나타내며;

TFA는 트리플루오로아세트산을 나타내며;

THF는 테트라하이드로푸란을 나타내고;

Tr은 트리틸을 나타내며;

Tf는 SO₂CF₃을 나타내고;

하나 이상은 1개 이상(예: 1 내지 6개), 바람직하게는 1 내지 4개를 나타내는데, 1, 2 또는 3개가 바람직하며;

알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자, 보다 더 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유하는 탄소 직쇄 및 측쇄를 나타내고;

아릴알킬은 또 다른 치환체로부터의 결합이 알킬 잔기에 대한 것이 되도록, 다음에 정의되는 바와 같은 아릴 그룹에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타내고;

알콕시는 산소 원자를 통하여 인접한 구조 원소에 공유 결합된, 상기 언급된 바와 같은 알킬 잔기를 나타내는데, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등이며;

페녹시는 공유 결합된 잔기가 다음에 정의되는 바와 같은 아릴 그룹인, 상기 정의된 바와 같은 알콕시 잔기, 예를 들면, -O-페닐을 나타내고;

알케닐은 하나 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합을 갖고 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자, 가장 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 탄소 직쇄 및 측쇄를 나타내며;

알키닐은 하나 이상의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자, 가장 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 탄소 직쇄 및 측쇄를 나타내고;

아미노는 -NH₂ 잔기를 나타내며;

아릴(아릴알킬 및 헤테로아릴알킬의 아릴 부분을 포함함)은 6 내지 15개의 탄소 원자를 함유하고 1개 이상의 방향족 환(예: 아릴은 페닐 환이다)을 갖는 카보사이클릭 그룹을 나타내고, 이러한 카보사이클릭 그룹의 이용될 수 있는 모든 치환 가능한 탄소 원자는 가능한 부착점으로서 의도된 것이며, 상기 카보사이클릭 그룹은 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 페녹시, CF₃, -C(O)N(R¹⁸)₂, -SO₂R¹⁸, -SO₂N(R¹⁸)₂, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, -COOR²³ 또는 -NO₂ (여기서, R¹⁸은 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬이고, R²³은 알킬 또는 아릴을 나타낸다)중의 하나 이상(예를 들면, 1 내지 3개)에 의해 임의로 치환되며;

사이클로알킬은 탄소수 3 내지 20, 바람직하게는 3 내지 7의 포화 카보사이클릭 환을 나타내고, 이러한 사이클로알킬 환은 1개 이상(예를 들면, 1개, 2개 또는 3개)의 동일하거나 상이한 알킬 그룹(예: 메틸 또는 에틸)에 의해 임의로 치환되며;

사이클로알킬알킬은 또 다른 치환체로부터의 결합이 알킬 잔기에 대한 것이 되도록, 상기 정의한 바와 같은 사이클로 그룹에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타내고;

헤테로사이클로알킬알킬은 또 다른 치환체로부터의 결합이 알킬 잔기에 대한 것이 되도록, 다음에 정의되는 바와 같은 헤테로사이클로알킬 그룹에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타내고;

할로는 할로젠, 즉 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타내며;

할로알킬은 또 다른 치환체로부터의 결합이 알킬 잔기에 대한 것이 되도록, 상기 정의한 바와 같은 할로 그룹에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타내고;

헤테로아릴알킬은 또 다른 치환체로부터의 결합이 알킬 잔기에 대한 것이 되도록, 다음에 정의되는 바와 같은 헤테로아릴 그룹에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타내고;

헤테로아릴알케닐은 또 다른 치환체로부터의 결합이 알킬 잔기에 대한 것이 되도록, 다음에 정의되는 바와 같은 헤테로아릴 그룹에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알케닐 그룹을 나타내고;

헤테로알킬은 -O-, -S- 및 -N- 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자에 의해 차단된 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 탄소 직쇄 및 측쇄를 나타내며;

헤테로알케닐은 -O-, -S- 및 -N- 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자에 의해 차단된 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고 하나 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합을 갖는 탄소 직쇄 및 측쇄를 나타내며;

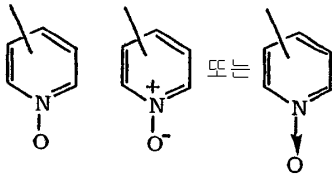
헤테로알킬닐은 -O-, -S- 및 -N- 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자에 의해 차단된 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고 하나 이상의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 갖는 탄소 직쇄 및 측쇄를 나타내며;

아릴헤테로알킬은 또 다른 치환체로부터의 결합이 알킬 잔기에 대한 것이 되도록, 상기 정의된 바와 같은 아릴 그룹에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 헤테로알킬 그룹을 나타내고;

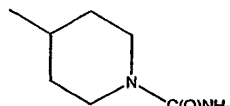
알킬카보닐은 카보닐 잔기(-CO-)에 공유 결합된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹, 예를 들면, -COCH₃를 나타내며;

알킬옥시카보닐은 산소 원자를 통하여 카보닐 잔기(-CO-)에 공유 결합된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 나타내고;

헤테로아릴은 R³ 및 R⁴에 의해 임의로 치환된 사이클릭 그룹을 나타내며, 이러한 사이클릭 그룹은 O, S 또는 N 중에서 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 가지고 있으며, 이러한 헤테로 원자는 카보사이클릭 환 구조를 차단시키고 방향족 특성을 제공하는데 충분한 수의 비국소 pi 전자를 가지며, 상기 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 바람직하게는 2 내지 14개의 탄소 원자를 함유하며, 예를 들면, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 2-, 4- 또는 5-피리미디닐, 2-피라지닐, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 5- 또는 6-[1,2,4-트리아지닐], 3- 또는 5-[1,2,4-티아디졸릴], 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조푸라닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 트리아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜 N-옥사이드이고, 피리딜 N-옥사이드는 다음과 같이 나타낼 수 있다:

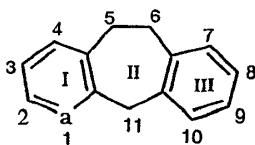


헤테로사이클로알킬은 3 내지 15개, 바람직하게는 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화, 측쇄 또는 비측쇄 카보사이클릭 환을 나타내고, 이러한 카보사이클릭 환은 -O-, -S- 또는 -NR²⁴ 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 그룹[여기서, R²⁴는 알킬, 아릴, -C(O)N(R¹⁸)₂(여기서, R¹⁸은 상기 정의한 바와 같다)(예: -NC(O)NH₂)을 나타낸다]에 의해 차단되고, 적합한 헤테로사이클로알킬 그룹에는 2- 또는 3-테트라하이드로푸라닐, 2- 또는 3-테트라하이드로티에닐, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2- 또는 3-피롤리디닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리지닐, 2- 또는 4-

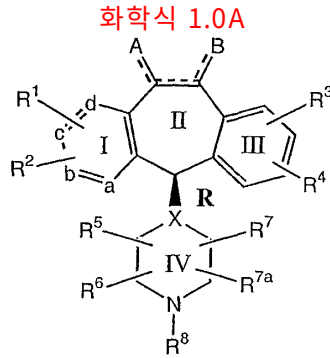


-디옥사닐, 모르 폴린 및 이 포함된다.

당해 트리사이클릭 환 시스템에서의 위치는 다음과 같다:

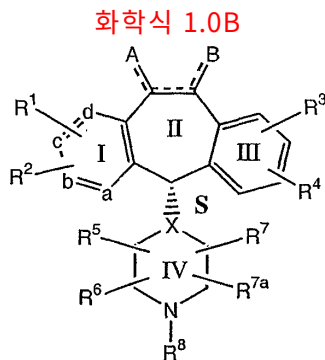


화학식 1.0의 화합물에는 다음에 제시된 화학식 1.0A의 바람직한 R 이성체가 포함된다:



상기식에서, X는 N 또는 CH이고, a는 N 또는 C이며, C-5와 C-6 사이의 임의의 결합은 존재하고, B는 H이거나, 또는 C-5와 C-6 사이의 임의의 결합은 부재하고, B는 H이다.

또한, 화학식 1.0의 화합물에는 다음에 제시된 화학식 1.0B의 바람직한 S 이성체가 포함된다:

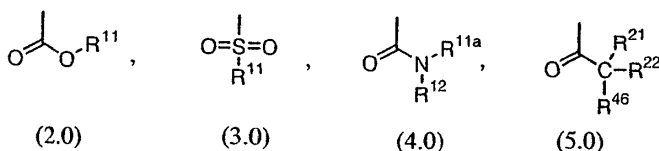


상기식에서, X는 N 또는 CH이고, a는 N 또는 C이며, C-5와 C-6 사이의 임의의 결합은 존재하고, A는 H이거나, 또는 C-5와 C-6 사이의 임의의 결합은 부재하고, 각 A는 H이다.

R¹, R², R³ 및 R⁴는 바람직하게는 H 또는 할로 중에서 독립적으로 선택되고, 보다 바람직하게는 H, Br, F 및 Cl 중에서 선택되며, 보다 더 바람직하게는 H 또는 Cl 중에서 선택된다. 대표적인 화학식 1.0의 화합물에는 디할로(예: 3,8-디할로) 및 모노할로(예: 8-할로) 치환된 화합물이 포함되고, 예를 들면, (3-브로모, 8-클로로), (3,8-디클로로), (3-브로모) 및 (3-클로로)이다.

치환체 a는 바람직하게는 C 또는 N이고, N이 바람직하다.

바람직하게는, R⁸이 다음 중에서 선택된다:



보다 바람직하게는, R⁸이 2.0 또는 4.0이고, 가장 바람직하게는 R⁸이 4.0이다.

바람직하게는, R^{11a}가 알킬; 치환된 알킬; 아릴; 치환된 아릴; 헤테로아릴; 치환된 헤테로아릴; 사이클로알킬; 또는 치환된 사이클로알킬 중에서 선택되고; 상기 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 사이클로알킬 R^{11a} 그룹이 할로(바람직하게는, F 또는 Cl); 시아노; -CF₃ 또는 알킬 중에서 독립적으로 선택된 치환체에 의해 치환되고, 상기 치환된 알킬 R^{11a} 그룹이 할로(바람직하게는, F 또는 Cl); 시아노; 또는 CF₃ 중에서 선택된 치환체에 의해 치환된다. 가장 바람직하게는, R^{11a}가 알킬; 아릴; 치환된 아릴; 사이클로알킬; 또는 치환된 사이클로알킬 중에서 선택되고; 상기 치환된

아릴 및 치환된 사이클로알킬 그룹이 할로(바람직하게는, F 또는 Cl); CN; 또는 CF_3 중에서 독립적으로 선택된 치환체에 의해 치환된다. 보다 바람직하게는, R^{11a} 가 메틸, t-부틸, 페닐, 시아노페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐 또는 사이클로헥실 중에서 선택된다. 보다 더 바람직하게는, R^{11a} 가 t-부틸, 시아노페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐 또는 사이클로헥실 중에서 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, R^{11a} 가 시아노페닐 중에서 선택되고, p-시아노페닐이 훨씬 더 바람직하다.

바람직하게는, R^{11} 이 알킬, 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬 중에서 선택되고, 상기 치환된 사이클로알킬 그룹은 할로(바람직하게는 클로로 또는 플루오로) 또는 알킬(바람직하게는, 메틸 또는 t-부틸) 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된다. R^{11} 의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸, 사이클로헥실 또는 치환된 사이클로헥실이 있다. 보다 바람직하게는, R^{11} 이 메틸, t-부틸, 사이클로헥실, 클로로사이클로헥실(바람직하게는, p-클로로사이클로헥실) 또는 플루오로사이클로헥실(바람직하게는, p-플루오로사이클로헥실) 중에서 선택된다. 가장 바람직하게는, R^{11} 이 메틸, t-부틸 또는 사이클로헥실 중에서 선택되는데, t-부틸 또는 사이클로헥실이 보다 바람직하다.

바람직하게는, R^{12} 이 H 또는 메틸 중에서 선택된다. 가장 바람직하게는, R^{12} 이 H이다. R^5 , R^6 , R^7 및 R^{7a} 는 바람직하게는 H이다.

바람직하게는, R^9 가

- (1) 헤테로아릴;
- (2) 치환된 헤테로아릴;
- (3) 아릴알콕시;
- (4) 치환된 아릴알콕시;
- (5) 헤테로사이클로알킬;
- (6) 치환된 헤테로사이클로알킬;
- (7) 헤테로사이클로알킬알킬;
- (8) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
- (9) 헤테로아릴알킬;
- (10) 치환된 헤테로아릴알킬;
- (11) 헤테로아릴알케닐; 및
- (12) 치환된 헤테로아릴알케닐 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R^9 그룹은

- (1) -OH;
- (2) $-CO_2R^{14}$ [여기서, R^{14} 는 H 또는 알킬(예: 메틸 또는 에틸) 중에서 선택되고, 바람직하게는 알킬, 가장 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다];
- (3) 하나 이상의 -OH 그룹(예: 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1개)에 의해 치환된 알킬, 예를 들면, $-(CH_2)_qOH$ (여기서, q는 1 내지 4이고, 1이 바람직하다);
- (4) 할로(예: Br, F, I 또는 Cl);
- (5) 알킬, 통상적으로 C1-C6 알킬, 바람직하게는 C1-C4 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸(바람직하게는, 이소프로필 또는 t-부틸));

- (6) 아미노;
- (7) 트리틸;
- (8) 헤테로사이클로알킬;
- (9) 아릴알킬(예: 벤질);
- (10) 헤테로아릴(예: 피리딜); 및
- (11) 헤테로아릴알킬(피페리딘-CH₃)

중에서 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들면, 1, 2 또는 3개)의 치환체로 치환된다.

가장 바람직하게는, R⁹가

- (1) 헤테로사이클로알킬;
- (2) 치환된 헤테로사이클로알킬;
- (3) 헤테로사이클로알킬알킬;
- (4) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
- (5) 헤테로아릴알킬;
- (6) 치환된 헤테로아릴알킬;
- (7) 헤테로아릴알케닐; 및
- (8) 치환된 헤테로아릴알케닐 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹은

- (1) -OH;
- (2) -CO₂R¹⁴ [여기서, R¹⁴는 H 또는 알킬(예: 메틸 또는 에틸) 중에서 선택되고, 바람직하게는 알킬, 가장 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다];
- (3) 하나 이상의 -OH 그룹(예: 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1개)에 의해 치환된 알킬, 예를 들면, -(CH₂)_qOH(여기서, q는 1 내지 4이고, 1이 바람직하다);
- (4) 할로(예: Br 또는 Cl);
- (5) 알킬, 통상적으로 C1-C6 알킬, 바람직하게는 C1-C4 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸, 가장 바람직하게는 t-부틸);
- (6) 아미노;
- (7) 트리틸;
- (8) 헤테로사이클로알킬;
- (9) 아릴알킬;
- (10) 헤테로아릴; 및

(11) 헤테로아릴알킬 중에서 독립적으로 선택된 치환체에 의해 치환된다.

보다 바람직하게는, R⁹가

- (1) 헤테로사이클로알킬;
- (2) 치환된 헤테로사이클로알킬;
- (3) 헤테로사이클로알킬알킬;
- (4) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
- (5) 헤테로아릴알킬;
- (6) 치환된 헤테로아릴알킬;
- (7) 헤테로아릴알케닐; 및
- (8) 치환된 헤테로아릴알케닐 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹에 대한 치환체는

- (1) 할로(예: Br 또는 Cl);
- (2) 알킬, 통상적으로 C1-C6 알킬, 바람직하게는 C1-C4 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸, 가장 바람직하게는 t-부틸);
- (3) 하나 이상의 -OH 그룹(예: 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1개)에 의해 치환된 알킬, 예를 들면, -(CH₂)_qOH(여기서, q는 1 내지 4이고, 1이 바람직하다);
- (4) 아미노;
- (5) 트리틸;
- (6) 아릴알킬; 및
- (7) 헤테로아릴알킬 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직하게는, R⁹가

- (1) 헤테로사이클로알킬알킬;
- (2) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
- (3) 헤테로아릴알킬; 및
- (4) 치환된 헤테로아릴알킬 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹에 대한 치환체는

- (1) 할로(예: Br 또는 Cl);
- (2) 알킬, 통상적으로 C1-C6 알킬, 바람직하게는 C1-C4 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸, 가장 바람직하게는 t-부틸);
- (3) 아미노; 및

(4) 트리틸 중에서 독립적으로 선택된다.

더욱 더 바람직하게는, R⁹가

(1) 헤테로사이클로알킬알킬;

(2) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;

(3) 헤테로아릴알킬; 및

(4) 치환된 헤테로아릴알킬 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹에 대한 치환체는

(1) 할로(예: Br 또는 Cl); 및

(2) 알킬, 통상적으로 C1-C6 알킬, 바람직하게는 C1-C4 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸, 가장 바람직하게는 t-부틸) 중에서 독립적으로 선택된다.

훨씬 더 바람직하게는, R⁹가

(1) 피페리디닐;

(2) 피페리지닐;

(3) -(CH₂)_p-피페리디닐;

(4) -(CH₂)_p-피페리지닐;

(5) -(CH₂)_p-모르폴리닐; 및

(6) -(CH₂)_p-이미다졸릴 중에서 선택되고,

p는 0 내지 1이고, 각 R⁹ 그룹의 환 잔기는

(1) 할로(예: Br 또는 Cl); 및

(2) 알킬, 통상적으로 C1-C6 알킬, 바람직하게는 C1-C4 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸, 가장 바람직하게는 t-부틸) 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

보다 더 바람직하게는, R⁹가

(1) -피페리지닐;

(2) -(CH₂)_p-피페리디닐;

(3) -(CH₂)_p-이미다졸릴; 및

(4) -(CH₂)_p-모르폴리닐 중에서 선택되는데,

여기서 p는 1 내지 4이고, 각 R⁹ 그룹의 환 잔기는 메틸, 에틸 및 이소프로필 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

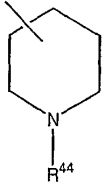
훨씬 더 바람직하게는, R⁹가 -(CH₂)_p-이미다졸릴 중에서 선택되고, 이러한 이미다졸릴 환은 메틸 또는 에틸 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체, 바람직하게는 1개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

또한, 훨씬 더 바람직하게는, R⁹가 -(CH₂)_p-(2-메틸)-이미다졸 중에서 선택된다.

바람직하게는, R^{21} , R^{22} 및 R^{46} 중의 하나 이상이 H 또는 알킬 이외의 것이다. 보다 바람직하게는, R^{21} 및 R^{22} 가 H이고 R^{46} 이 H 또는 알킬 이외의 것이다. 가장 바람직하게는, R^{21} 및 R^{22} 이 H이고 R^{46} 이 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 중에서 선택된다.

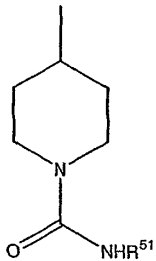
바람직하게는, 상기 R^{21} , R^{22} 또는 R^{46} 에 대한 헤테로아릴 그룹이 3-피리딜, 4-피리딜, 3-피리딜-N-옥사이드 또는 4-피리딜-N-옥사이드, 보다 바람직하게는 4-피리딜 또는 4-피리딜-N-옥사이드, 가장 바람직하게는 4-피리딜-N-옥사이드이다.

바람직하게는, 상기 R^{21} , R^{22} 또는 R^{46} 에 대한 헤테로사이클로알킬 그룹이 다음 피페리딘 환 V이다:

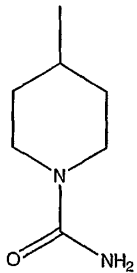


상기식에서, R^{44} 는 $-C(O)NHR^{51}$ 이고, 바람직하게는 R^{51} 은 $-C(O)NH_2$ 이다.

보다 바람직하게는, 피페리딘 환 V가 다음과 같다:



가장 바람직한 환 V는 다음과 같다:



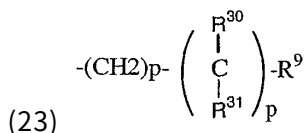
따라서, R^{21} , R^{22} 및 R^{46} 은 바람직하게는,

- (1) H;
- (2) 아릴(가장 바람직하게는, 페닐);
- (3) 헤테로아릴; 및
- (4) 헤테로사이클로알킬(즉, 피페리딘 환 V) 중에서 독립적으로 선택되고,

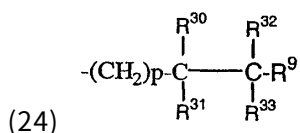
R^{21} , R^{22} 또는 R^{46} 중의 하나 이상이 H 이외의 것이고, 보다 바람직하게는 R^{21} 및 R^{22} 가 H이고 R^{46} 이 H 이외의 것이며, 가장 바람직하게는, R^{21} 및 R^{22} 이 H이고 R^{46} 이 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 중에서 선택되고, 더욱 더 바람직하게는 R^{21} 및 R^{22} 가 H이고 R^{46} 이 피페리딘 환 V인데, 헤테로아릴 및 피페리딘 환 V의 바람직한 정의는 상기 정의된 바와 같다.

바람직하게는, A 및 B는

- (1) -H;
- (2) -R⁹;
- (3) -R⁹-C(O)-R⁹;
- (4) -R⁹-CO₂-R^{9a};
- (5) -C(O)NHR⁹;
- (6) -C(O)NH-CH₂-C(O)-NH₂;
- (7) -C(O)NHR²⁶;
- (8) -(CH₂)_p(R⁹)₂ [여기서, 각 R⁹는 동일하거나 상이하다];
- (9) -(CH₂)_pC(O)R⁹;
- (10) -(CH₂)_pC(O)R^{27a};
- (11) -(CH₂)_pC(O)N(R⁹)₂ [여기서, 각 R⁹는 동일하거나 상이하다];
- (12) -(CH₂)_pC(O)NH(R⁹);
- (13) -(CH₂)_pNHC(O)R⁵⁰;
- (14) -(CH₂)_pNHC(O)₂R⁵⁰;
- (15) -(CH₂)_pN(C(O)R^{27a})₂ [여기서, 각 R^{27a}는 동일하거나 상이하다];
- (16) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)R²⁷, 임의로 R⁵¹과 R²⁷이 이들이 결합된 원자와 함께, 5 또는 6개 구성원으로 이루어진 헤테로사이클로알킬 환을 형성하는데, 단 R⁵¹ 및 R²⁷이 환을 형성하는 경우, R⁵¹은 H가 아니고;
- (17) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)NR²⁷, 임의로 R⁵¹과 R²⁷이 이들이 결합된 원자와 함께, 5 또는 6개 구성원으로 이루어진 헤테로사이클로알킬 환을 형성하는데, 단 R⁵¹ 및 R²⁷이 환을 형성하는 경우, R⁵¹은 H가 아니고;
- (18) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)N(R^{27a})₂ [여기서, 각 R^{27a}는 동일하거나 상이하다];
- (19) -(CH₂)_pNHSO₂N(R⁵¹)₂ [여기서, 각 R⁵¹는 동일하거나 상이하다];
- (20) -(CH₂)_pNHCO₂R⁵⁰;
- (21) -(CH₂)_pCO₂R⁵¹;
- (22) -NHR⁹;



[여기서, R³⁰ 및 R³¹은 동일하거나 상이하다];

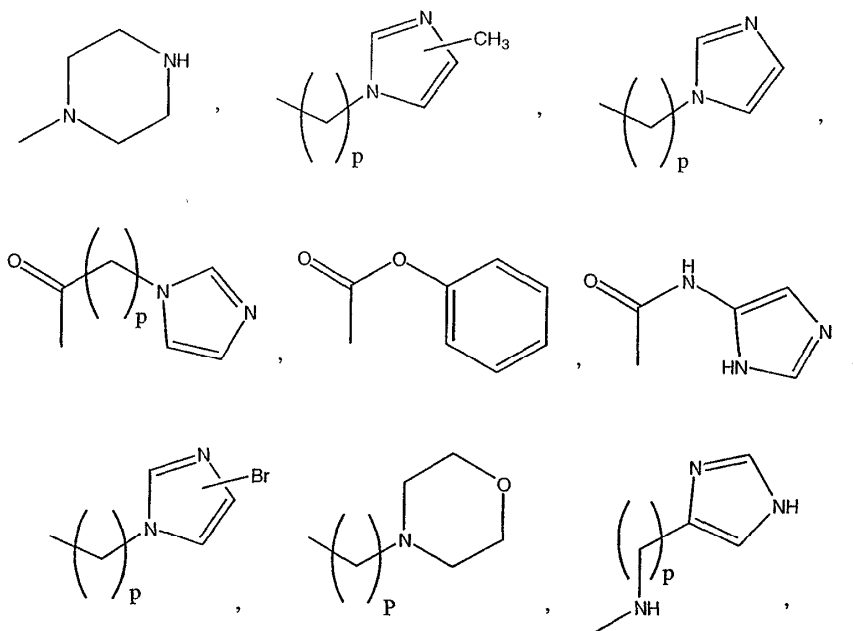


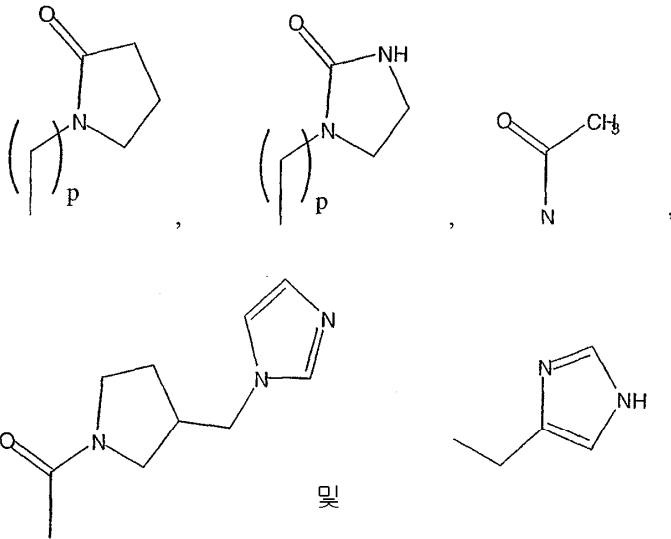
[여기서, R^{30} , R^{31} , R^{32} 및 R^{33} 은 동일하거나 상이하다] 중에서 독립적으로 선택된다.

가장 바람직하게는, A 및 B는

- (1) -H;
- (2) - R^9 ;
- (3) - R^9 -C(O)- R^9 ;
- (4) - R^9 -CO₂- R^{9a} ;
- (5) -C(O)NHR⁹;
- (6) -(CH₂)_p(R^9)₂ [여기서, 각 R^9 는 동일하거나 상이하다];
- (7) -(CH₂)_pC(O) R^9 ;
- (8) -(CH₂)_pC(O)N(R^9)₂ [여기서, 각 R^9 는 동일하거나 상이하다];
- (9) -(CH₂)_pC(O)NH(R^9);
- (10) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O) R^{27} , 임의로 R^{51} 과 R^{27} 이 이들이 결합된 원자와 함께, 5 또는 6개 구성원으로 이루어진 헤테로사이클로알킬 환을 형성하는데, 단 R^{51} 및 R^{27} 이 환을 형성하는 경우, R^{51} 은 H가 아니고;
- (12) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)NR²⁷, 임의로 R^{51} 과 R^{27} 이 이들이 결합된 원자와 함께, 5 또는 6개 구성원으로 이루어진 헤테로사이클로알킬 환을 형성하는데, 단 R^{51} 및 R^{27} 이 환을 형성하는 경우, R^{51} 은 H가 아니고;
- (13) -NHR⁹ 중에서 독립적으로 선택된다.

화합물 A 및 B의 예에는 다음이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다:





상기식에서, p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

C-5와 C-6 사이에 임의의 결합이 존재하는 경우(즉, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우)에는, 바람직하게는 A 또는 B 중의 하나가 H이고, 다른 하나가 R⁹ 이고, 바람직하게는 R⁹ 가

- (1) 헤테로아릴;
- (2) 치환된 헤테로아릴;
- (3) 아릴알킬;
- (4) 치환된 아릴알킬;
- (5) 아릴알콕시;
- (6) 치환된 아릴알콕시;
- (7) 헤테로사이클로알킬;
- (8) 치환된 헤테로사이클로알킬;
- (9) 헤테로사이클로알킬알킬;
- (10) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
- (11) 헤테로아릴알킬;
- (12) 치환된 헤테로아릴알킬;
- (13) 알케닐;
- (14) 치환된 알케닐;
- (15) 헤테로아릴알케닐; 및
- (16) 치환된 헤테로아릴알케닐 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹에 대한 치환체는 각각

- (1) -OH;

- (2) $-CO_2R^{14}$;
- (3) $-CH_2OR^{14}$;
- (4) 할로;
- (5) 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 t-부틸);
- (6) 아미노;
- (7) 트리틸;
- (8) 헤테로사이클로알킬;
- (9) 아릴알킬;
- (10) 헤테로아릴; 및
- (11) 헤테로아릴알킬 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{14} 는 H 또는 알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 바람직하게는, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우에는, A가 H이고, B가 R^9 이다. 가장 바람직하게는, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우에는, A가 H이고, B가 R^9 이며, R^9 가

- (1) 아릴알킬;
- (2) 치환된 아릴알킬;
- (3) 아릴알콕시;
- (4) 치환된 아릴알콕시;
- (5) 헤테로사이클로알킬;
- (6) 치환된 헤테로사이클로알킬;
- (7) 헤테로사이클로알킬알킬;
- (8) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
- (9) 헤테로아릴알킬;
- (10) 치환된 헤테로아릴알킬;
- (11) 알케닐;
- (12) 치환된 알케닐;
- (13) 헤테로아릴알케닐; 및
- (14) 치환된 헤테로아릴알케닐 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R^9 그룹에 대한 치환체는 각각

- (1) $-OH$;

(2) 할로(바람직하게는, Br);

(3) 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 t-부틸);

(4) 아미노; 및

(5) 트리틸 중에서 독립적으로 선택된다.

보다 더 바람직하게는, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우에는, A가 H이고, B가 R⁹이며, R⁹가

(1) 헤테로사이클로알킬알킬;

(2) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;

(3) 헤테로아릴알킬; 및

(4) 치환된 헤테로아릴알킬 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹에 대한 치환체는 동일하거나 상이한 알킬 그룹(예: C1-C4 알킬)이다.

보다 더 바람직하게는, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, A가 H이고, B가 R⁹이며, R⁹가

(1) 헤테로아릴(C1-C3)알킬; 및

(2) 치환된 헤테로아릴(C1-C3)알킬 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹에 대한 치환체는 상기 정의된 바와 같다.

또한, 보다 더 바람직하게는, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, A가 H이고, B가 R⁹이며, R⁹가

(1) 헤테로아릴(C1-C3)알킬, 바람직하게는 헤테로아릴-CH₂-; 및

(2) 치환된 헤테로아릴(C1-C3)알킬, 바람직하게는 치환된 헤테로아릴-CH₂- 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹에 대한 치환체는 하나 이상(예; 1, 2 또는 3개; 1개가 바람직하다)의 동일하거나 상이한 알킬 그룹(예: -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₄; 바람직하게는 CH₃) 중에서 선택된다.

훨씬 더 바람직하게는, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, A가 H이고, B가 R⁹이며, R⁹가

(1) -CH₂-이미다졸릴;

(2) 치환된 이미다졸릴-CH₂-;

(3) -(CH₂)₂-이미다졸릴;

(4) 치환된 아미다졸릴-(CH₂)₂-;

(5) -(CH₂)₃-이미다졸릴;

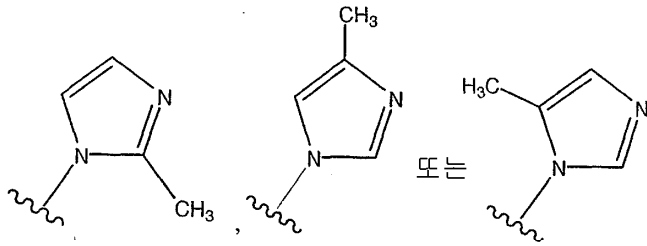
(6) 치환된 이미다조릴-(CH₂)₃-;

(7) -CH₂-피페라지닐; 및

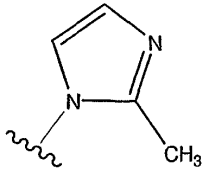
(8) -CH₂-모르폴리닐 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R⁹ 그룹에 대한 치환체는 하나 이상(예; 1, 2 또는 3개; 1개가 바람직하다)의 동일하거나 상이한 알킬 그룹(예: -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₄; 바람직하게는 CH₃) 중에서 선택되고, 상기 치환된 이미다졸릴 그룹은 다

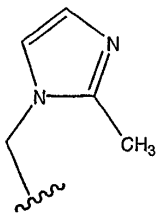
음이 바람직하다:



다음이 가장 바람직하다:



또한, 훨씬 더 바람직하게는, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, A가 H이고, B가 R⁹이며, R⁹가 치환된 이미다졸릴-CH₂-이고, 다음이 바람직하다:

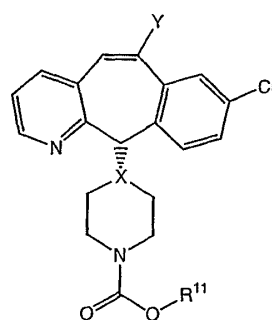
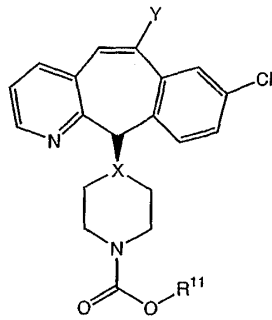
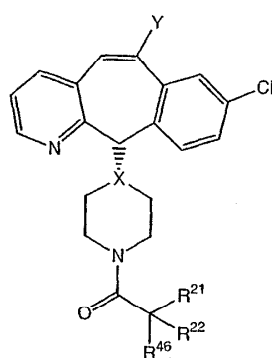
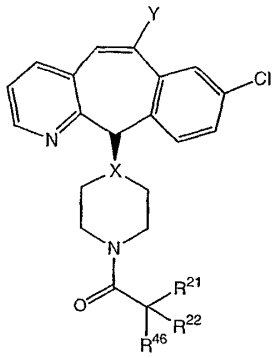
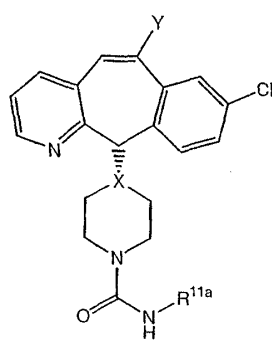
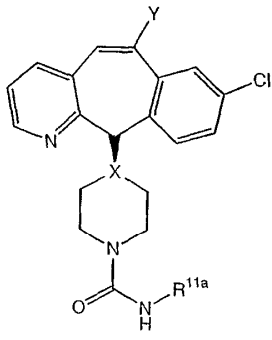


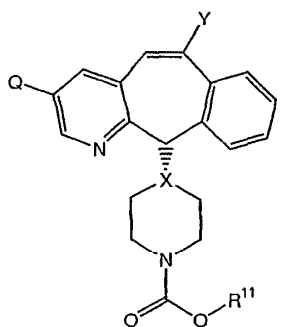
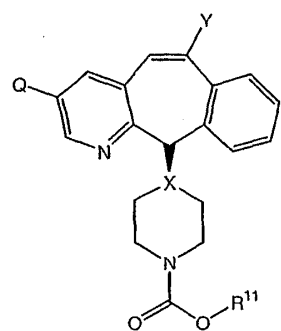
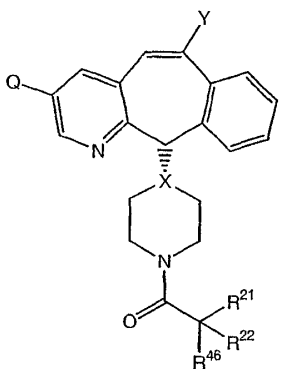
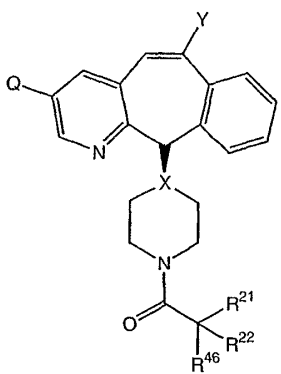
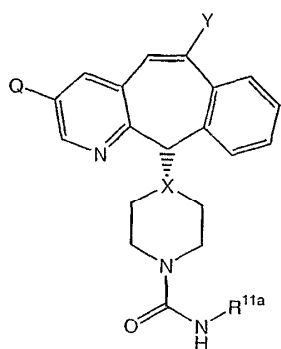
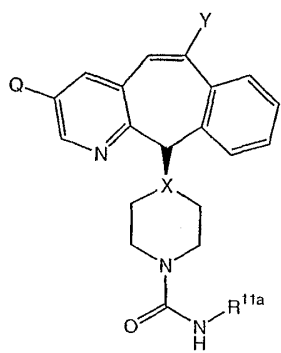
B가 H이고, A가 R⁹이며, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, A에 대한 R⁹ 그룹은 B에 대해 상기 정의된 것이다.

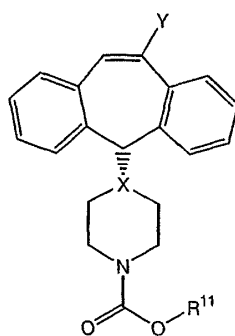
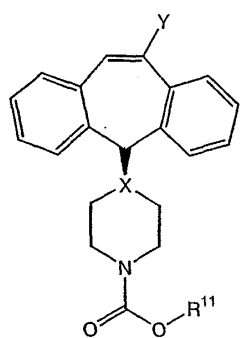
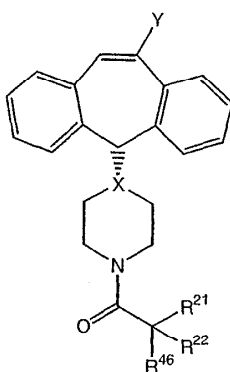
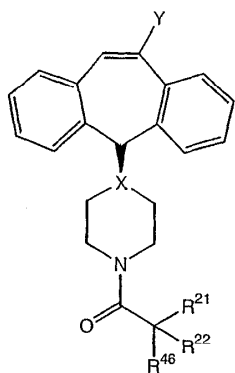
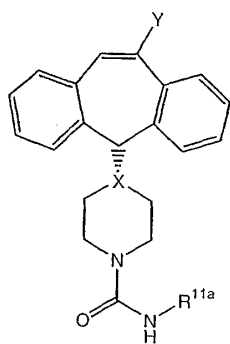
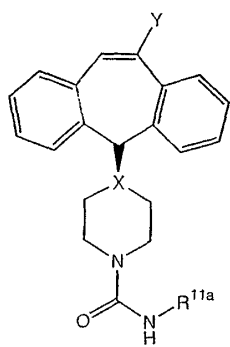
C-5와 C-6 사이에 임의의 결합이 존재하지 않는 경우(즉, C-5와 C-6 사이에 단일 결합이 존재하는 경우), 각 A와 각 B는 독립적으로 선택되고, A와 B의 정의는 임의의 결합이 존재하는 경우에 상기 정의된 바와 동일한데, 단 C-5와 C-6 사이에 단일 결합이 존재하는 경우, 2개의 A 치환체 중의 하나 또는 2개의 B 치환체 중의 하나가 H이다(즉, C-5와 C-6 사이에 단일 결합이 존재하는 경우, 4개의 치환체(A, A, B 및 B) 중의 하나가 H여야만 한다).

바람직하게는, C-5와 C-6 사이에 이중 결합이 존재한다.

C-11 R- 및 S-입체 화학을 갖는 본 발명의 화합물에는 다음이 포함된다:

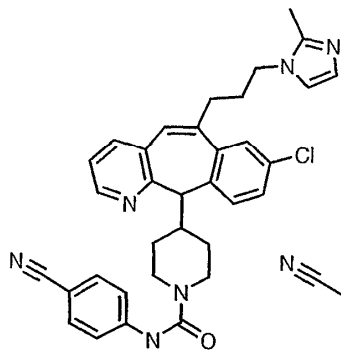




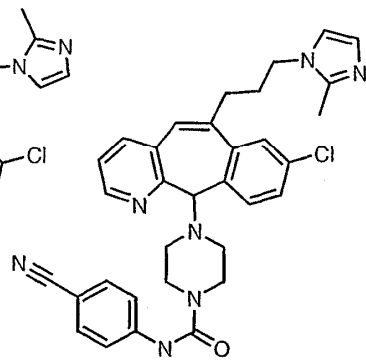


상기식에서, X는 N 또는 C이고; Q는 Br 또는 Cl이며; Y는 알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이다.

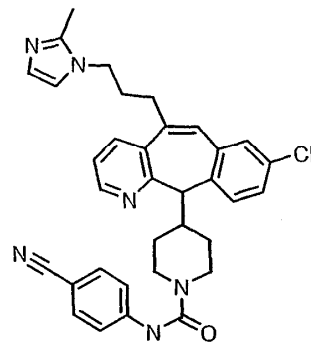
본 발명의 바람직한 화합물이 다음에 열거되어 있다:



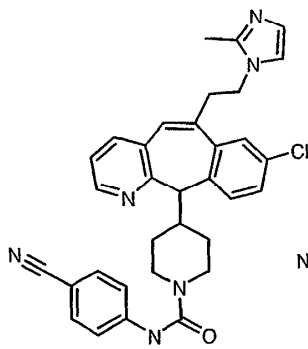
(139)



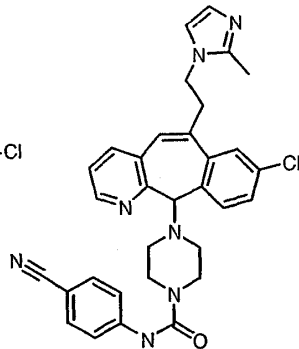
(628)



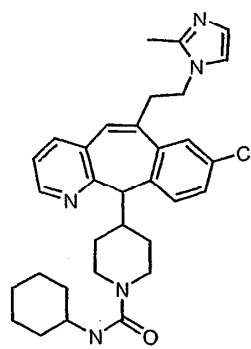
(699)



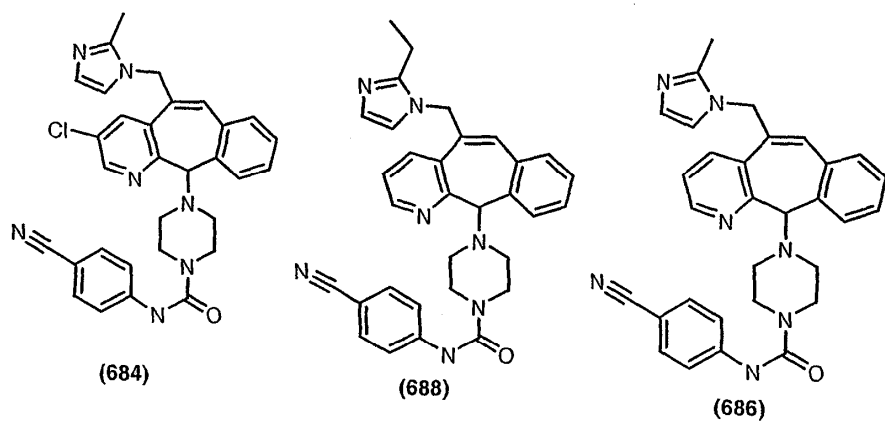
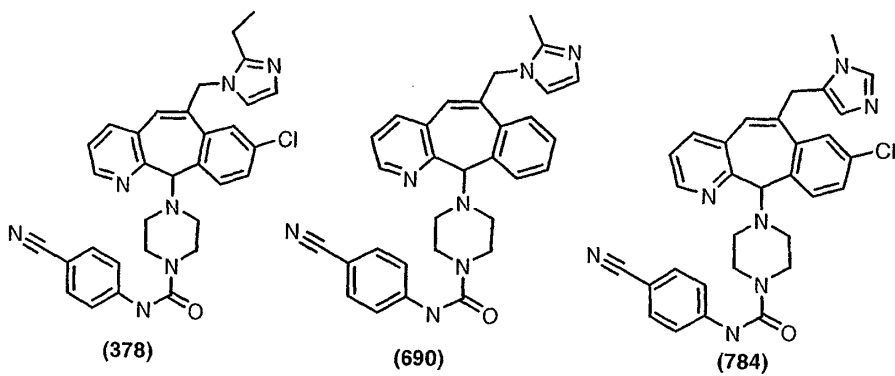
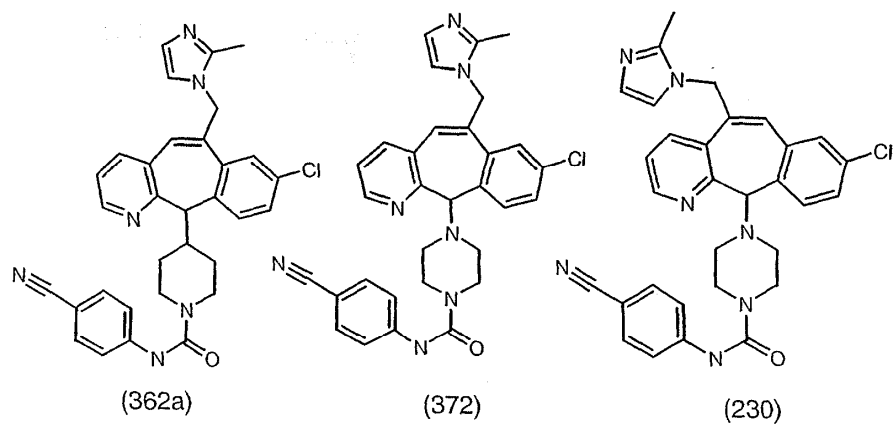
(326)

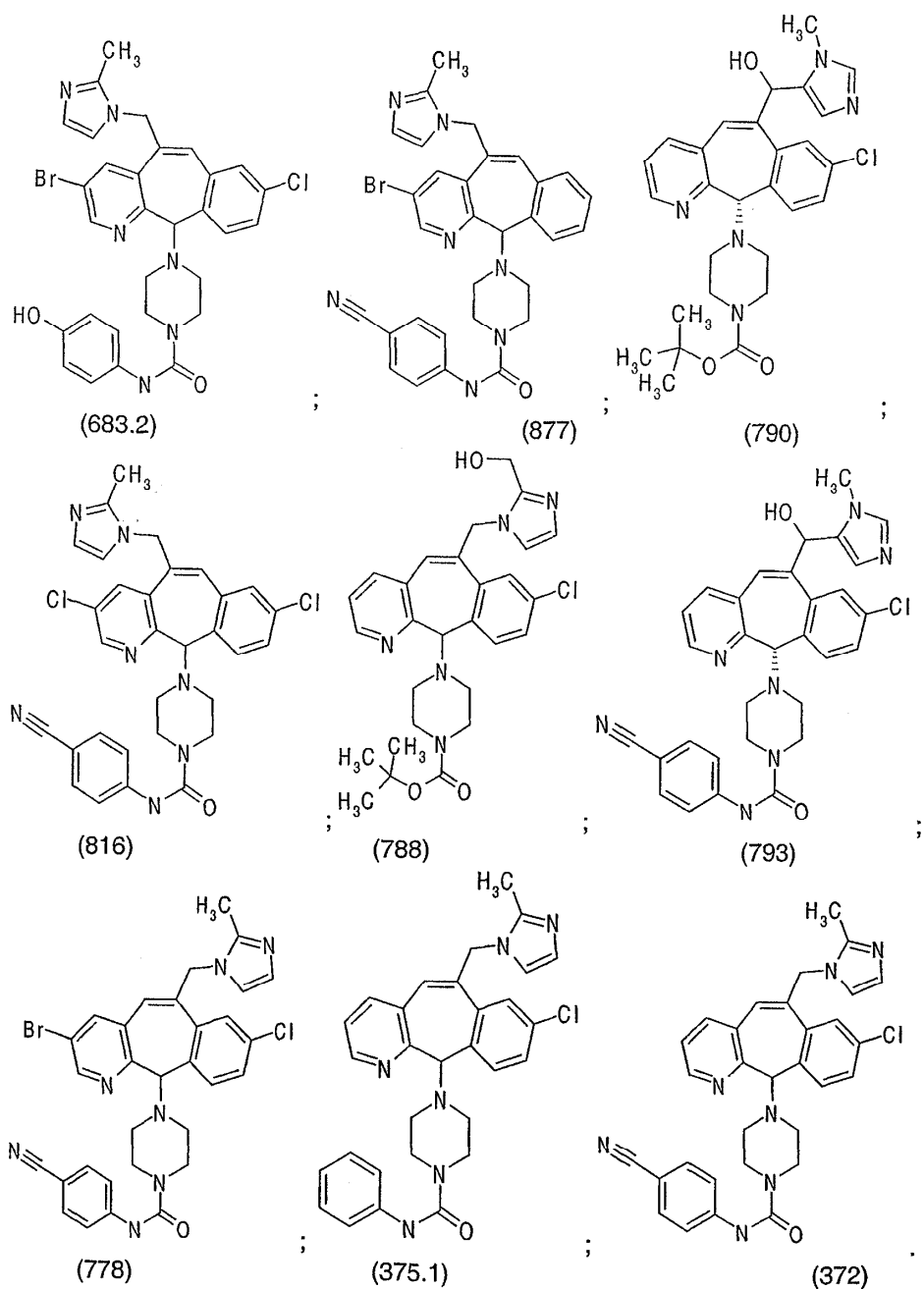


(644)

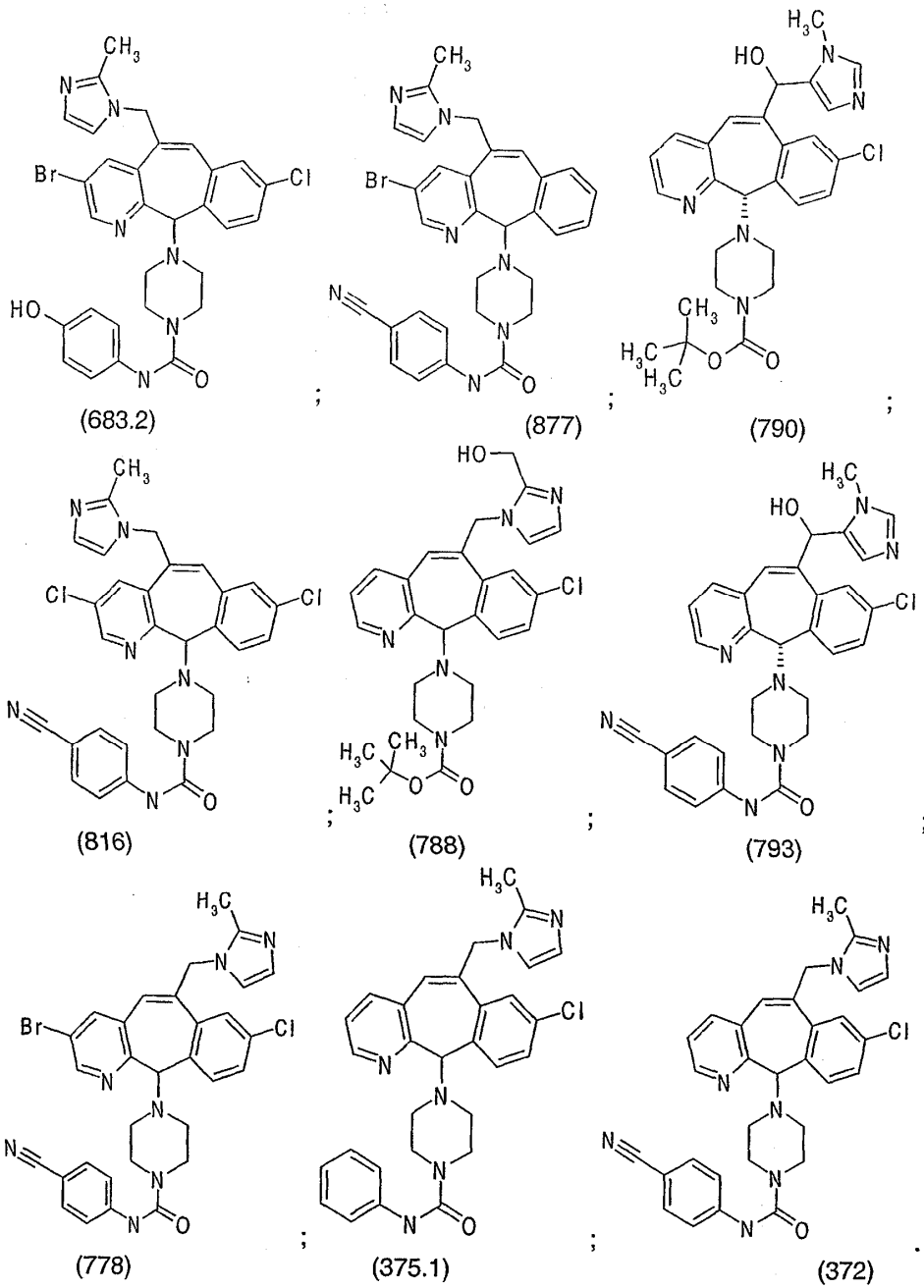


(332)

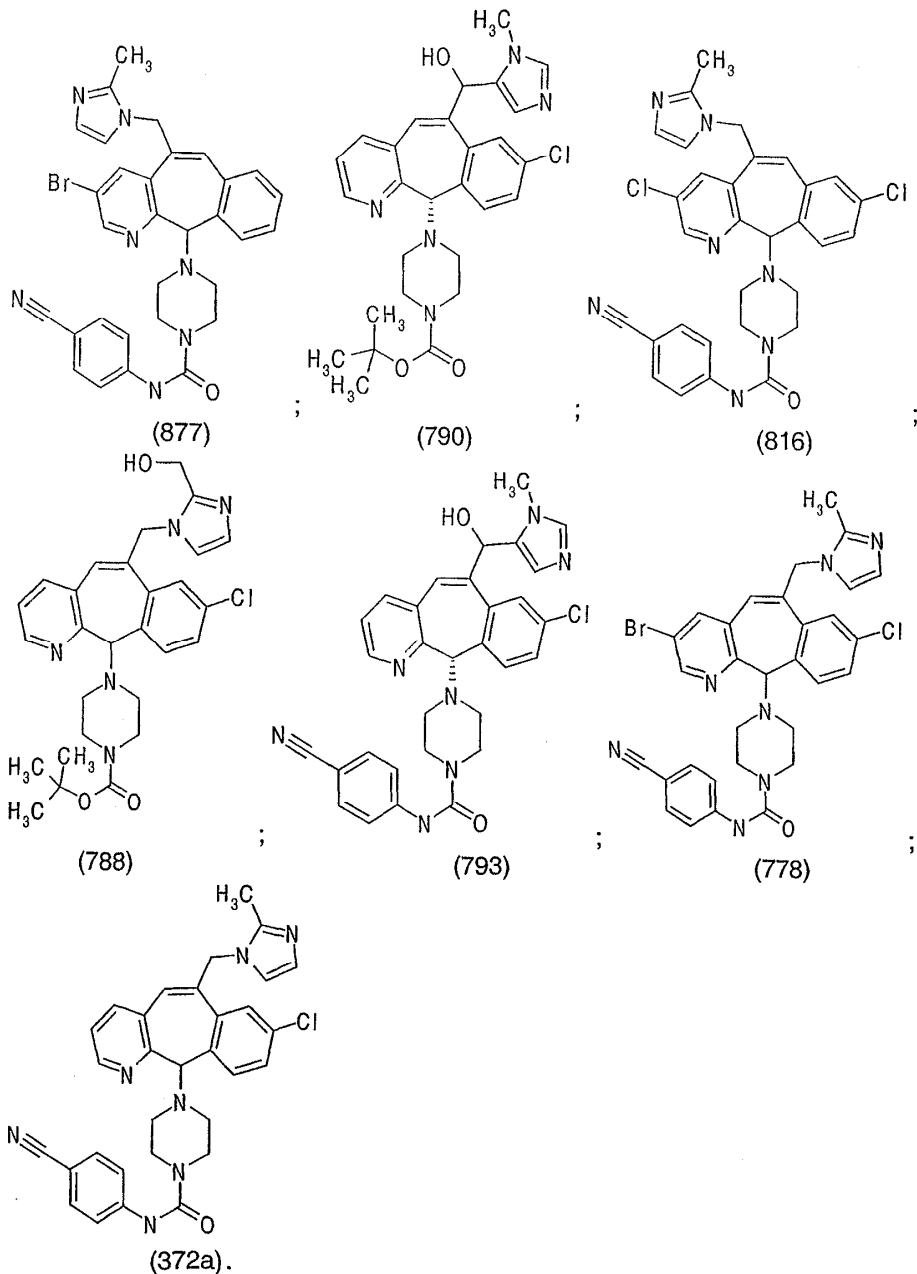




본 발명의 보다 바람직한 화합물이 다음에 열거되어 있다:



본 발명의 가장 바람직한 화합물이 다음에 열거되어 있다:



환 시스템 내에 표시된 선은, 지시된 결합이 치환 가능한 환 탄소 원자 중의 어떠한 것에도 부착될 수 있다는 것을 지시한다.

본 발명의 특정 화합물은 상이한 이성체 형태(예: 에난티오머, 부분입체이성체 또는 아트로피이성체(atropisomer))로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 형태와 라세미 혼합물을 포함한 혼합물 형태 모두로 존재하는 상기 이성체를 모두 포괄한다. 에놀 형태가 또한 포함된다.

특정 트리사이클릭 화합물, 예를 들면, 카복실 또는 페놀성 하이드록실 그룹을 갖는 화합물은 자연적으로 산성일 것이다. 이들 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예에는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 금 및 은 염이 포함될 수 있다. 또한, 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민, N-메틸글루카민 등의 약제학적으로 허용되는 아민과 형성된 염이 고려된다.

특정의 염기성 트리사이클릭 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 산 부가염을 형성한다. 예를 들면, 피리도-질소 원자는 강산과 염을 형성할 수 있는 반면, 아미노 그룹과 같은 염기성 치환체를 갖는 화합물은 보다 약산과 염을 형성한다. 염 형성에 적합한 산의 예는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산, 및 당해 분야에 널리 공지된 기타 무기산 및 카복실산이다. 이러한 염은 자유 염기 형태를, 통상적인 방식으로 염을 형성하기에 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시킴으로써 제조한다. 이러한 자유 염기 형태는 상기 염을 묶은 수성 NaOH, 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산나트륨 등의 적합한 묶은 수성 염기 용액으로 처리함으로써 재생시킬 수 있다. 자유 염기 형태는 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 특정한 물리

적 성질 측면에서 이들 각각의 염 형태와는 다소 상이하지만, 산 및 염기 염은 본 발명의 목적상 이들 각각의 자유 염 기 형태와 등가이다.

이러한 산 및 염기 염 모두는 본 발명의 범위내에서 약제학적으로 허용되는 염이 될 것이며 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적상 상응하는 화합물의 자유 형태와 등가인 것으로 간주된다.

화학식 1.0의 화합물은 용해되지 않은 형태 뿐만 아니라 용해된 형태(수화된 형태, 예를 들면, 반-수화물을 포함함)로 존재할 수 있다. 일반적으로, 물, 에탄올 등의 약제학적으로 허용되는 용매와의 용해된 형태는 본 발명의 목적상 용해 되지 않은 형태와 등가물이다.

본 발명에 따르는 증식성 질환(암)의 치료 방법에는, 유효량의 본 발명의 화합물과 유효량의 화학요법제 및/또는 방사선을 동시에 또는 순차적으로 투여함으로써, 이러한 치료를 필요로 하는 환자(예: 사람과 같은 포유류)에게서 형질전환된 세포를 포함한 세포의 비정상적인 성장을 치료(억제)하는 방법이 포함된다. 세포의 비정상적인 성장은 정상적인 조절 기전과 무관한 세포 성장(예를 들면, 접촉 억제의 상실)을 지칭한다. 이에 (1) 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양 세포(종양)의 비정상적인 성장; (2) Ras 단백질이 또 다른 유전자에서의 온코진성 돌연변이의 결과로서 활성화되는 종양 세포의 비정상적인 성장; 및 (3) 기타 증식성 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적인 성장이 포함된다.

바람직한 양태에서는, 본 발명의 방법에는 (1) 유효량의 본 발명의 화합물과 (2) 유효량의 하나 이상의 항종양제, 미세소관에 영향을 미치는 제제(microtubule affecting agent) 및/또는 방사선 요법을 동시에 또는 순차적으로 투여함으로써, 이러한 치료를 필요로 하는 환자(예: 사람과 같은 포유류)에게서 종양 성장을 치료 또는 억제하는 방법이 포함된다. 치료될 수 있는 종양의 예로는 상피암, 예를 들면, 전립선암, 폐암(예: 폐 선암), 췌장암(예: 췌장 암종, 예를 들면, 외분비 췌장 암종), 유방암, 결장암(예: 직장결장 암종, 예를 들면, 결장 선암 및 결장 선종), 난소암 및 방광 암종이 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 치료될 수 있는 기타 암으로는 흑색종, 골수성 백혈병(예: 급성 골수성 백혈병), 육종, 갑상선 포상암 및 척수이형성 증상(MDS)이 있다. 특히, 치료될 수 있는 증식성 질환(종양)은 폐암, 췌장암, 전립선암 및 골수성 백혈병 중에서 선택된다. 본 발명의 방법에 바람직하게는, 치료될 수 있는 질환(종양)은 폐암 및 골수성 백혈병 중에서 선택된다.

본 발명에 따르는 증식성 질환의 치료 방법에는 또한, ras 단백질이 다른 유전자에서의 온코진성 돌연변이의 결과로서 이상하게 활성화되는(즉, ras 유전자 자체는 돌연변이에 의해 온코진성 형태로 활성화되지 않는다) 양성 및 악성의 증식성 질환을 치료(억제)하는 방법이 포함된다. 이러한 방법은 상기 치료를 필요로 하는 환자(예: 사람과 같은 포유류)에게, 유효량의 본 발명의 화합물과 유효량의 항종양제 및/또는 방사선 요법을 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 치료될 수 있는 상기 증식성 질환의 예에는 양성 증식성 질환인 신경 섬유종증, 또는 ras가 티로신 키나제 온코진(예: neu, src, abl, lck, lyn, fyn)의 돌연변이 또는 과발현으로 인해 활성화되는 종양이 포함된다.

방사선 요법의 경우, γ -방사선이 바람직하다.

본 발명에 따르는 증식성 질환(암)의 치료 방법에는 또한, 유효량의 본 발명의 화합물과 유효량의 하나 이상의 시그널 형질도입 억제제를 동시에 또는 순차적으로 투여함으로써, 이러한 치료를 필요로 하는 환자(예: 사람과 같은 포유류)에게서 형질전환된 세포를 포함한 세포의 비정상적인 성장을 치료(억제)하는 방법이 포함된다.

전형적인 시그널 형질도입 억제제에는 다음과 같은 것들이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다:

- (i) Bcr/abl 키나제 억제제, 예를 들면, STI 571(Gleevec);
- (ii) 표피 성장 인자(EGF) 수용체 억제제, 예를 들면, 키나제 억제제(Iressa, OSI-774) 및 항체(Imclone: C225[Goldstein et al. (1995), Clin Cancer Res. 1:1311-1318], 및 Abgenix: ABX-EGF); 및
- (iii) Her-2/neu 수용체 억제제, 예를 들면, Herceptin (trastuzumab).

본원에 사용된 바와 같은 다음 용어는 달리 언급되지 않는 한 다음 의미를 갖는다:

'항종양제'는 암에 대해 유효한 화학요법제이고;

'동시에'는 (1) 시간 상 동시에 또는 (2) 통상의 치료 스케줄 과정 동안의 상이한 시간을 의미하며;

'순차적으로'는 해당 방법의 한 성분[(a) 본 발명의 화합물 또는 (b) 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선 요법]을 투여한 다음 다른 성분(들)을 투여하는 것을 의미하는데; 한 성분을 투여한 후, 그 다음 성분을 상기 제1 성분 투여 직후에 투여할 수 있거나, 그 다음 성분을 제1 성분 투여 후 일정한 유효 기간 후에 투여할 수 있으며, 이러

한 유효 기간은 제1 성분 투여로부터 최대의 효과를 실현시켜주는 소정의 시간이다.

본 발명의 조합 치료법과 관련해서 본원에 사용된 바와 같은 용어 '연합해서'는 해당 제제 또는 성분을 상기 정의된 바와 같이 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 의미한다.

화학요법제

화학요법제(항종양제 및/또는 미세소관에 영향을 미치는 제제)로서 사용될 수 있는 화합물 부류에는 알킬화제, 항대사제, 천연 생성물 및 이의 유도체, 호르몬 및 스테로이드(합성 동족체 포함) 및 합성물이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 이들 부류 내의 화합물의 예가 다음에 제시되어 있다:

알킬화제(질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠 포함): 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드(Cytoxan), 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진 및 테모졸로미드.

항대사제(엽산 길항제, 피리미딘 동족체, 퓨린 동족체 및 아데노신 데아미나제 억제제 포함): 메토티렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴 및 젬시타빈.

천연 생성물 및 이의 유도체(빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피포도필로톡신 포함): 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 파클리탁셀(파클리탁셀은 탁솔(Taxol)로서 시판중이고, 다음의 '미세소관에 영향을 미치는 제제' 항목에 보다 상세히 기재된다), 파클리탁셀 유도체(예: 탁소테레), 미트라마이신, 데옥시코-포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론(특히, IFN- α), 에토포시드 및 테니포시드.

호르몬 및 스테로이드(합성 동족체 포함): 17 α -에티닐에스트라디올, 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메게스트롤아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 레우프롤리드, 플루타미드, 토레미펜, 졸라덱스.

합성제(무기 착물, 예를 들면, 백금 배위 착물 포함): 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미토크산트론, 레바미솔 및 헥사메틸멜라민.

특히 바람직한 것은 사이클로포스파미드, 5-플루오로우라실, 테모졸로미드, 빈크리스틴, 시스플라틴, 카보플라틴 및 젬시타빈 중에서 선택된 항종양제이다. 가장 바람직하게는, 항종양제가 젬시타빈, 시스플라틴 및 카보플라틴 중에서 선택된다.

이들 화학요법제 대부분을 안전하고 효과적으로 투여하는 방법이 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 이들의 투여 방법이 표준 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면, 많은 화학요법제의 투여 방법이 본원에 참조문헌으로써 삽입되어 있는 문헌[참조: 'Physicians' Desk Reference'(PDR), e.g., 1996 edition(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)]에 기재되어 있다.

미세소관에 영향을 미치는 제제

앞서 설명된 바와 같이, 본 발명은 또한, 병에 걸린 세포를, 본 발명의 FPT 억제성 화합물 및 미세소관에 영향을 미치는 제제(예: 파클리탁셀, 파클리탁셀 유도체 또는 파클리탁셀-유사 화합물)와 접촉시킴으로써 이러한 병에 걸린 세포를 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 미세소관에 영향을 미치는 제제는 미세소관 형성 및/또는 작용에 영향을 미침으로써, 세포성 유사분열을 방해하는, 즉 항-유사분열 효과를 나타내는 화합물이다. 이러한 제제는, 예를 들면, 미세소관 안정화제, 또는 미세소관 형성을 붕괴시키는 제제일 수 있다.

본 발명에 유용한 미세소관에 영향을 미치는 제제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 이에는 알로콜키신(NSC 406042), 할리콘드린 B(NSC 609395), 콜키신(NSC 757), 콜키틴 유도체(예: NSC 33410), 돌라스타틴 10(NSC 376128), 마이탄신(NSC 153858), 리족신(NSC 332598), 파클리탁셀(탁셀, NSC 125973), 파클리탁셀 유도체(예: 탁소테레, NSC 608832), 티오콜키신(NSC 361792), 트리틸 시스테인(NSC 83265), 빈블라스틴 설페이트(NSC 49842), 빈크리스틴 설페이트(NSC 67574), 에포틸론 A, 에포틸론 및 디스코더몰리드[참조: Service, (1996) Science, 274:2009], 에스트라무스틴, 노코다졸, MAP4 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 제제의 예가 또한 다음 과학지 및 특허 문헌에 기재되어 있다[참조: Bulinski(1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064; Panda(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564; Muhlradt(1997) Cancer Res. 57:3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387:2

68-272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812].

특히 바람직한 제제는 파클리탁셀-유사 활성을 지니는 화합물이다. 이들에는 파클리탁셀 및 파클리탁셀 유도체(파클리탁셀-유사 화합물) 및 동족체가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 파클리탁셀 및 그의 유도체(예를 들면, 탁솔 및 탁소테레)가 시판되고 있다. 또한, 파클리탁셀 및 파클리탁셀 유도체 및 동족체의 제조 방법이 당업자에 널리 공지되어 있다[참조: 미국 특허 제5,569,729호; 제5,565,478호; 제5,530,020호; 제5,527,924호; 제5,508,447호; 제5,489,589호; 제5,488,116호; 제5,484,809호; 제5,478,854호; 제5,478,736호; 제5,475,120호; 제5,468,769호; 제5,461,169호; 제5,440,057호; 제5,422,364호; 제5,411,984호; 제5,405,972호; 및 제5,296,506호].

보다 구체적으로 언급하면, 본원에 사용된 바와 같은 용어 '파클리탁셀'은 탁솔 (NSC 125973)으로서 시판 중인 약물을 지칭한다. 탁솔은 유사분열에 적당한 구조 내로 인식할 수 없는 안정화된 미세소관 다발 내로의 세관 잔기의 중합을 증강시킴으로써 진행성 세포 증식을 억제시킨다. 많은 시판용 화학요법제 중에서, 파클리탁셀에 관심이 집중되는데, 이는 난소 및 유선 종양을 포함한, 약물에 의해 치료되기 어려운 종양에 대한 임상 시도에서의 그의 효능때문이다[참조: Hawkins (1992) Oncology, 6:17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13:134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82:1247-1259].

부가의, 미세소관에 영향을 미치는 제제는 당해 분야에 공지된 많은 검정 중의 어느 한 검정, 예를 들면, 파클리탁셀 동족체의 세관-중합화 활성을 측정하는 반자동화 검정을, 유사분열 내의 세포를 차단시키는 이들 화합물을 잠재력을 측정하는 세포성 검정과 조합하여 사용함으로써 평가할 수 있다[참조: Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol., 41:37-47].

일반적으로, 시험 화합물의 활성은 특정 세포를 상기 화합물과 접촉시키고, 세포 주기가 특히 유사분열 사건의 억제를 통하여 붕괴되었는지를 결정함으로써 결정된다. 이러한 억제는 유사분열 장치의 붕괴, 예를 들면, 정상 방추 형성 붕괴에 의해 매개될 수 있다. 유사분열이 차단된 세포는 형태 변형을 특징적으로 나타낼 수 있다(예를 들면, 미세소관 조밀화, 염색체 수 증가 등).

바람직한 양태에서는, 가능한 세관 중합 활성을 지니는 화합물을 시험관내에서 스크리닝한다. 바람직한 양태에서는, 이러한 화합물을 대상으로 하여, 증식 억제 및/또는 변형된 세포성 형태, 특히 미세소관 조밀화를 알아보기 위해, 배양된 WR21 세포(주 69-2 wap-ras 마우스로부터 유도됨)에 대해 스크리닝한다. 이어서, WR21 종양 세포를 보유하고 있는 누드 마우스를 사용하여, 양성 시험 화합물의 생체내 스크리닝을 수행할 수 있다. 이러한 스크리닝 방법에 대한 상세한 프로토콜이 문헌[참조: Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45(2):145-150]에 기재되어 있다.

목적하는 활성을 알아보기 위해 화합물을 스크리닝하는 기타 방법이 당업자 에게 널리 공지되어 있다. 전형적으로, 이러한 검정은 미세소관 어셈블리 및/또는 디스어셈블리의 억제에 대한 검정을 포함한다. 미세소관 어셈블리에 대한 검정이, 예를 들면, 문헌[참조: Gaskin et al. (1974) J. Molec. Biol., 89:737-758]에 기재되어 있다. 미국 특허 제5,569,720호에는 또한, 파클리탁셀-유사 활성을 지니는 화합물에 대한 시험관내 및 생체내 검정을 제공해준다.

상기 언급된, 미세소관에 영향을 미치는 제제를 안전하고 효과적으로 투여하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 또한, 이들의 투여 방법이 표준 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면, 많은 화학요법제의 투여 방법이 본원에 참조문헌으로써 삽입되어 있는 문헌[참조: 'Physicians' Desk Reference'(PDR), e.g., 1996 edition(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)]에 기재되어 있다.

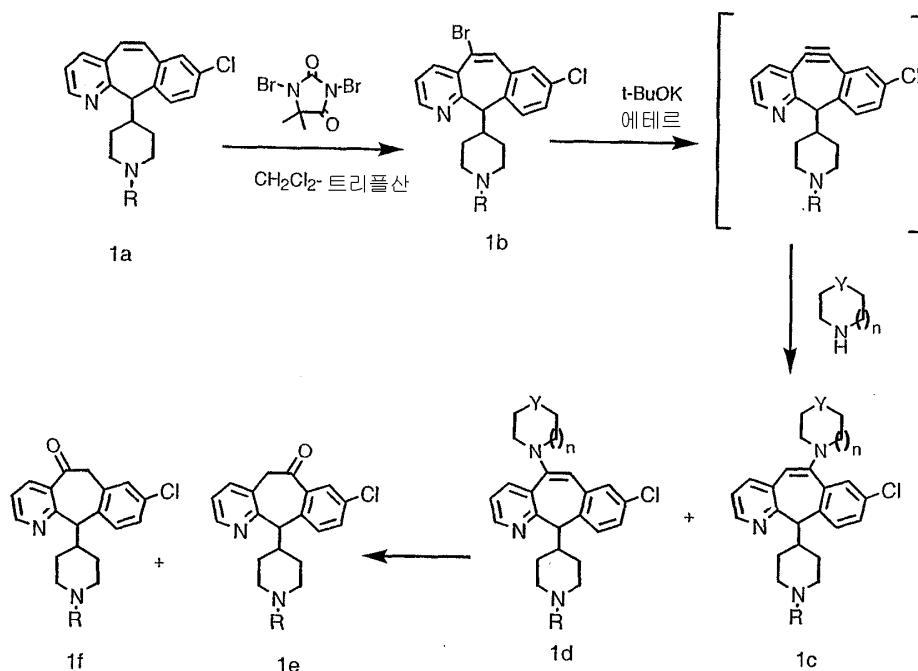
일반적인 제조 반응식

다음 공정을 이용하여 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

피리딜 트리사이클릭 화합물

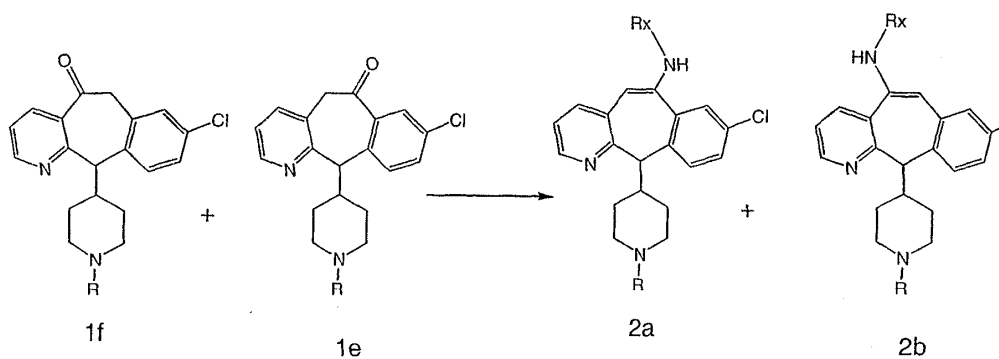
당업자는 a, b, c 또는 d 중의 하나가 N 또는 N + -O - 인 화학식 1로써 나타낸 본 발명의 화합물을 다음 반응식에 따라서 제조할 수 있다는 것을 인지할 것이다:

반응식 1



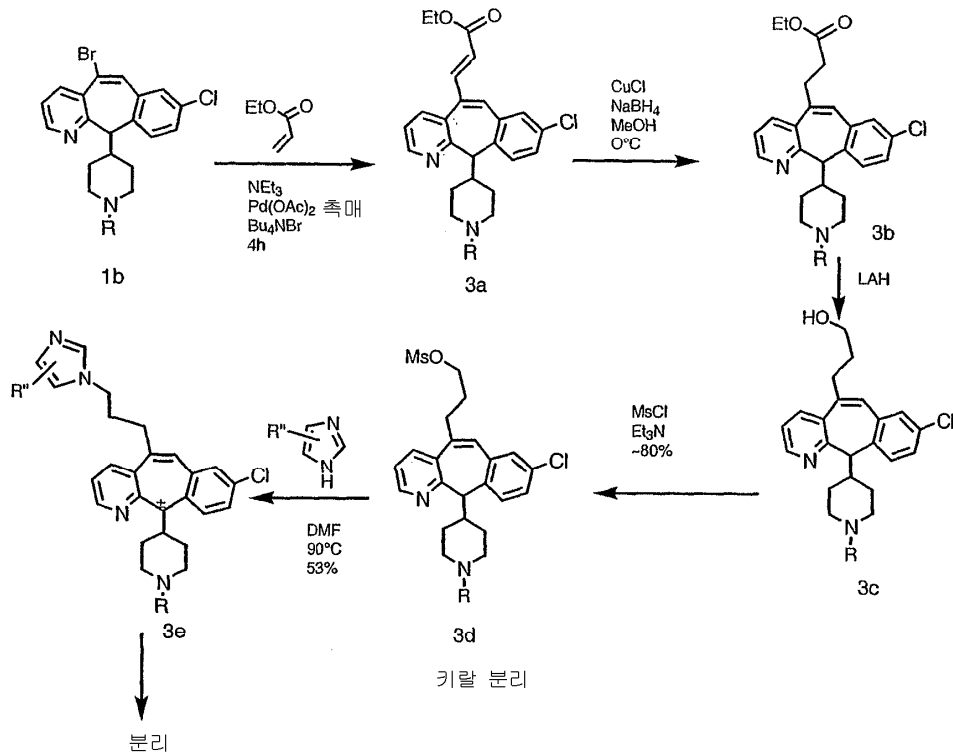
5-브로모 트리사이클릭 화합물 1b의 합성은 브릿지헤드 올레핀 1a[참조: J. Med Chem (1998), 41, 1561-1567]으로 시작하고, 이를 트리플산 매질 중의 디브로모 디메틸하이단토인으로 처리한다. 상기 비닐 브로마이드를 적당한 2급 아민의 존재 하에 칼륨 t-부톡사이드로 추가로 처리하여 5 및 6-치환된 엔아민 부가물을 수득한다. Y가 NH인 경우(피페라진 경우), 표준 과정을 사용하여 아실화, 설폰화 및 아마이드 형성을 수행할 수 있다. 이들 아민 부가물을 적당한 온도에서 HCl(수성)으로 처리하면, 5 및 6-아자케톤 1f 및 1e가 각각 형성된다.

반응식 2



2급 엔아민이 요구되는 경우에는, 1f 및 1e-아자케톤으로부터의 합성을 반응식 2에 제시된 바와 같이 활용하였다. 따라서, 적당한 케톤과 아민을 딘-스타크(Dean Stark) 장치에서 p-톨루엔 설폰산의 존재 하에 톨루엔 중에서 환류시킨다.

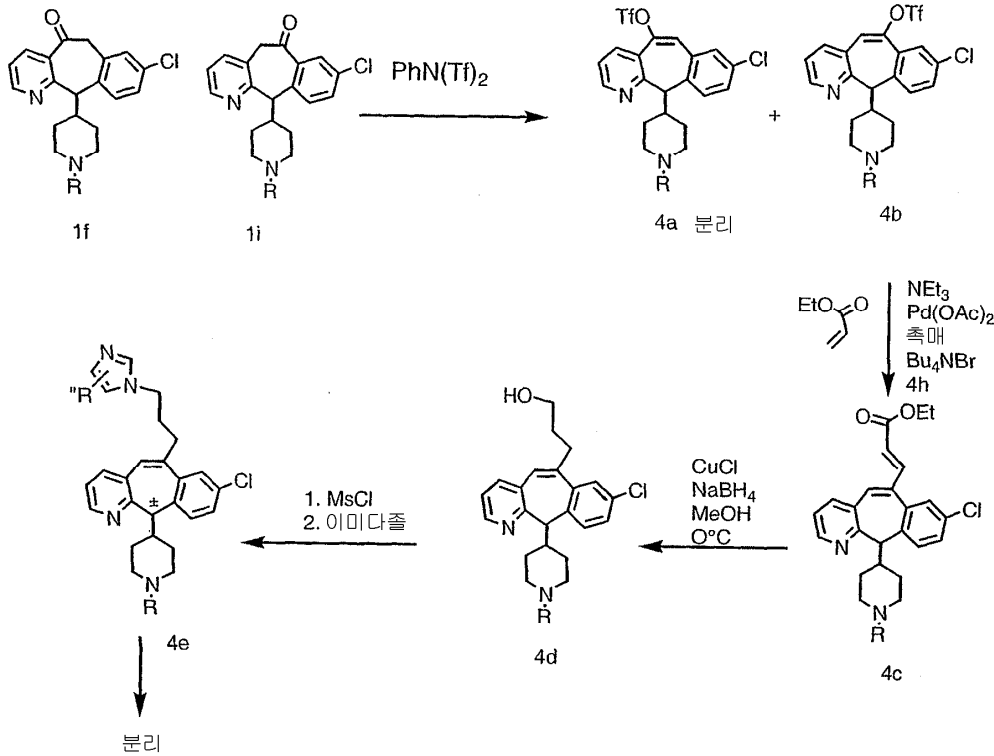
반응식 3



3-탄소 간격의 동족체 합성을 반응식 3에 제시된 바와 같이 제조할 수 있다. 따라서, 트리사이클릭 비닐 브로마이드 1b를 대상으로 하여, Pd⁰ 로써 촉매된 에틸 아크릴레이트를 사용하여 Heck(Heck) 유형 반응시켜 α-β불포화 에스테르 3a를 수득한다. 염화구리-수소화붕소 나트륨 환원 시약을 사용하여, 상기 접합된 이중 결합의 환원을 수행한다. 이 에스테르를 수소화리튬 알루미늄을 사용하여 추가로 환원시켜 알코올을 수득한다. 이 알코올을 적당한 비양성자성 용매 중의 메탄설포닐 클로라이드로 처리한 다음, 적당한 나트륨 염으로 전위시키면 목적하는 이미다졸 표적물이 생성된다. 대부분의 경우, 이 시점에서 이성체 분리를 수행한다. 3e의 R 그룹이 BOC 그룹인 경우, HCl-디옥산을 사용하여 탈보호시켜 아민의 하이드로클로라이드 염을 수득한다. 표준 화학을 사용하여, 이들 아민을 우레아, 카바메이트, 설폰아미드 및 아마이드로 전환시킨다.

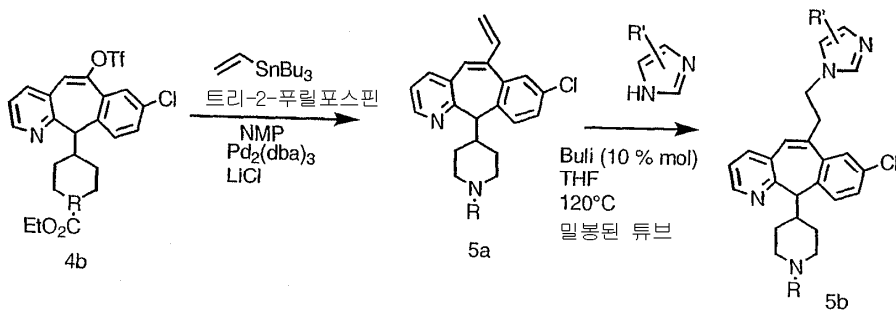
반응식 4

6-치환된 탄소 동족체의 제조:

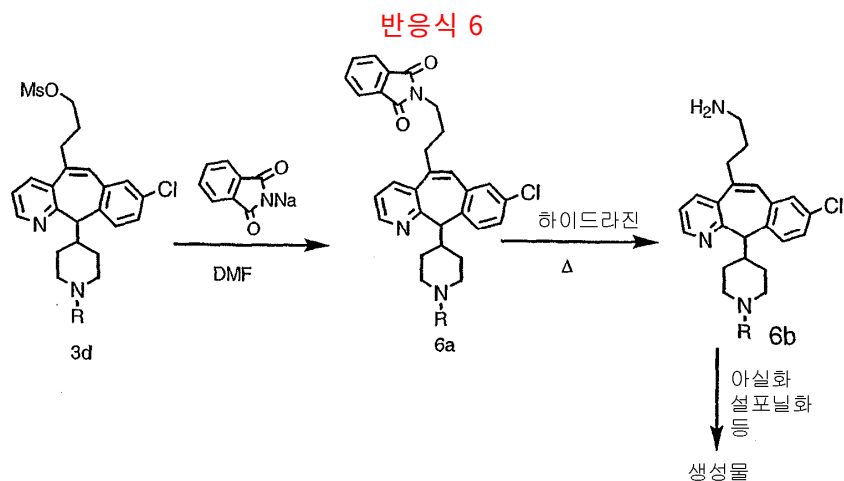


6-치환된 3-탄소 간격의 이미다졸 화합물의 제조를 반응식 4에 제시된 바와 같이 수행한다. 케톤 1f와 1i의 혼합물을 N-페닐트리플루오로메탄 설폰이미드로 처리하여, 5 및 6-트리사이클릭 트리플레이트 화합물의 분리 가능한 혼합물을 수득한다. 6-트리플레이트 부가물을, 반응식 3에 제시된 5-브로모 트리사이클릭 화합물에 대해 기재된 바와 유사한 프로토콜을 사용하여 목적하는 3-탄소 간격의 동족체로 전환시킨다.

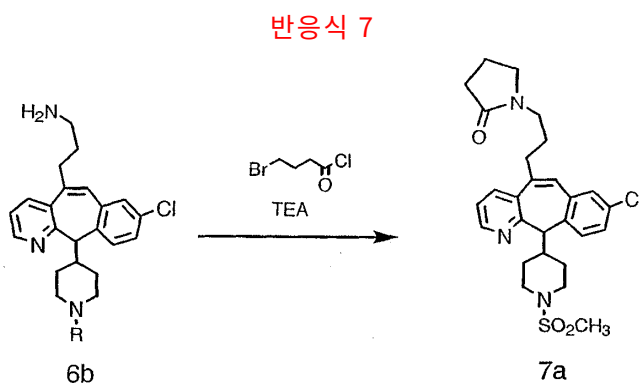
반응식 5 2-탄소 간격의 동족체 합성



2-탄소 간격의 동족체를 반응식 5에 제시된 바와 같이 제조한다. 따라서, 트리플레이트 4b를 대상으로 하여, 적당한 Pd⁰ 로써 촉매된 트리부틸비닐 스테네이트와 반응시킴으로써 스틸레(Stille) 화학을 적용시켜 트리사이클릭 비닐 화합물 5b를 수득한다. 밀봉된 튜브 속에서 Buli-THF로 미리 처리시키고 120°C로 환류시킨 적당한 이미다졸로 상기 트리사이클릭 화합물을 처리함으로써, 2-탄소 간격의 화합물을 수득한다. 앞서 기재된 바와 같이 추가로 작용성화한다. 수베란 화합물을 유사한 방식으로 제조한다.

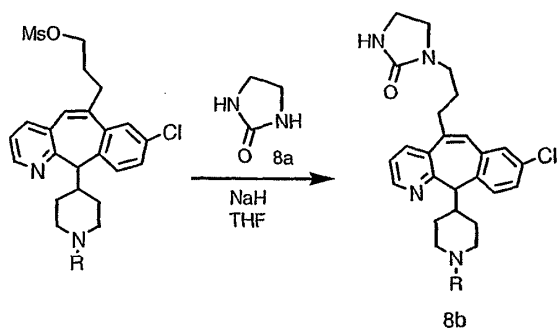


반응식 6에는 메실레이트를 프탈이미도 전위시킨 다음, 이러한 프탈이미도 잔기를 하이드라진 가수분해시킴으로써 아민 6b를 제조하는 방법이 예시되어 있다. 아민 6b를, 아실, 설폰화, 카바모일 및 우레아 작용기를 갖는 표적물로 전환시킬 수 있다.



반응식 7에 제시된 바와 같이 아민 6b를 브로모 부타노일 산 클로라이드와 반응시킴으로써 락탐 7a를 제조할 수 있다.

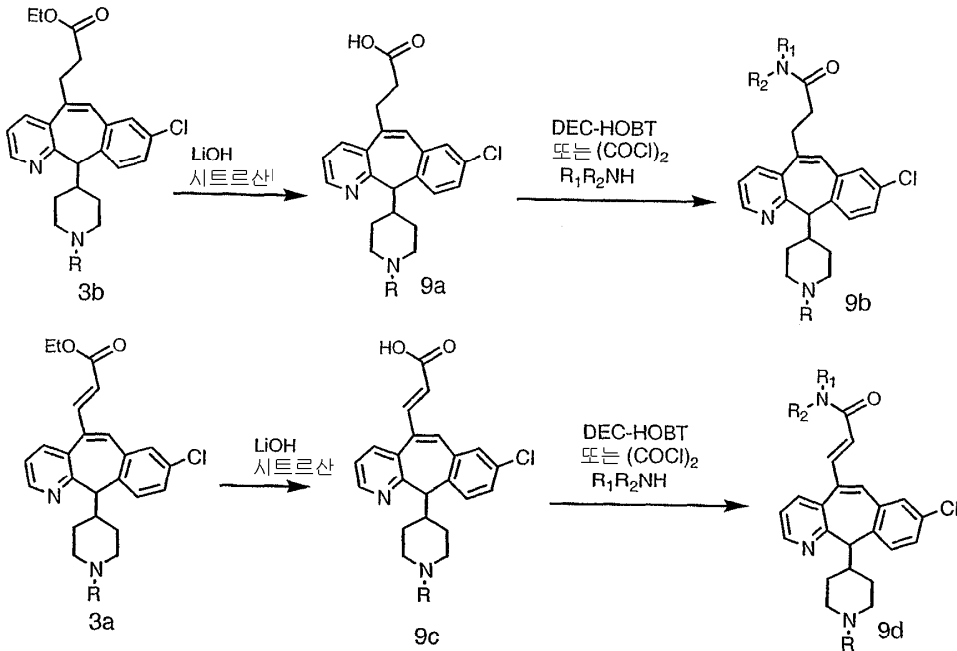
반응식 8
사이클릭 우레아의 제조



반응식 8에 제시된 바와 같이 상기 메실레이트를 사이클릭 우레아 8a의 염으로 처리함으로써 사이클릭 우레아를 제조할 수 있다.

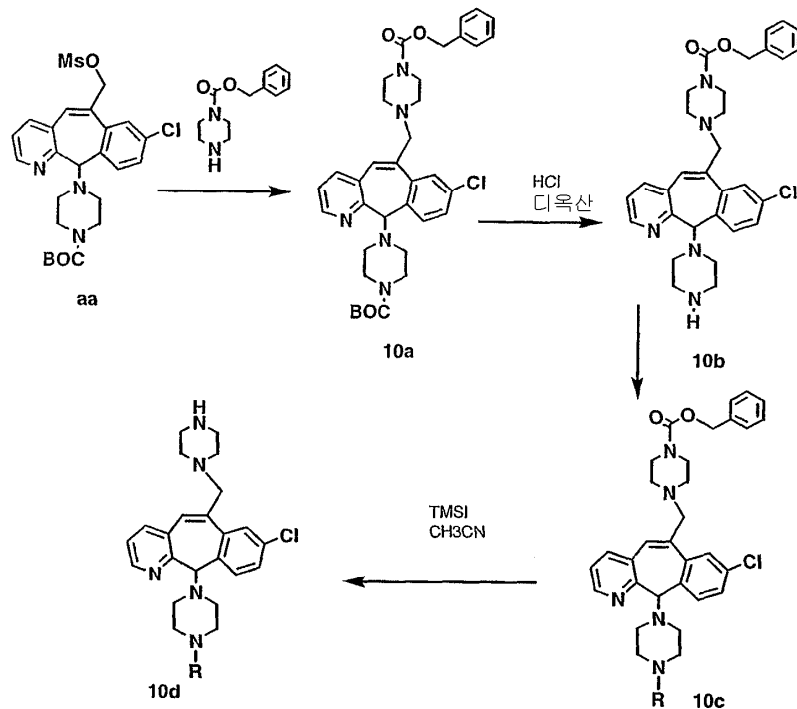
반응식 9

5-치환된 프로파노산 유도체의 제조



DEC-HOBT 매개된 프로토콜을 사용하거나 적당한 산 클로라이드로부터, 반응식 10에 제시된 바와 같이 3-탄소 간격의 카복실산 9a 및 9c로부터 아미드를 제조할 수 있다.

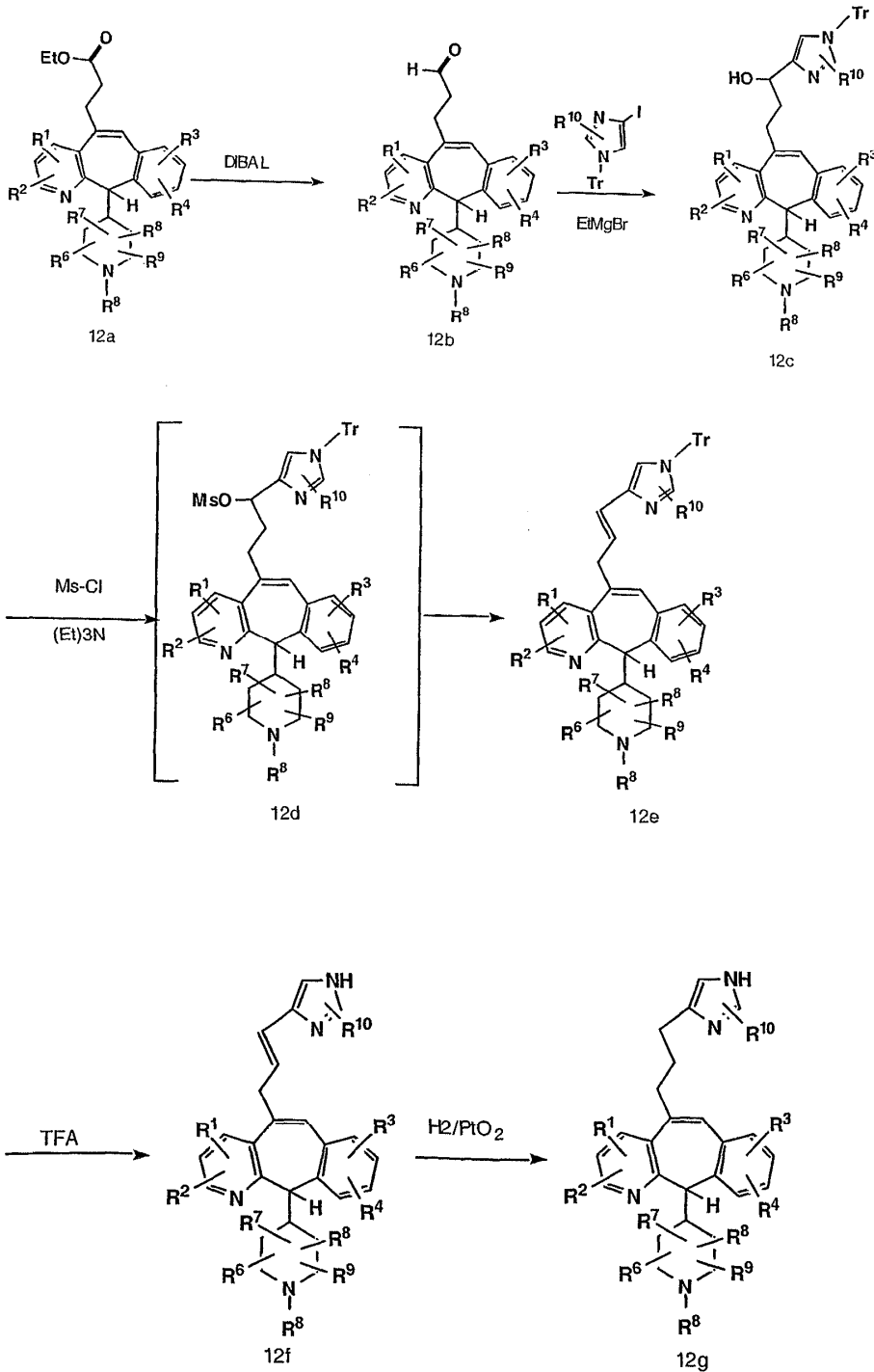
반응식 10



브릿지헤드의 피페라진 화합물의 제조는 메실레이트 aa로부터 출발하고, 이를 CBZ-보호된 피페라진과 반응시킨다. 이어서, BOC 그룹을 제거하고, 이로써 생성된 아민 10c를 적당하게 작용성화시킨다. 상기 피페라진으로부터 CBZ 그룹의 제거는 TMSI를 사용하여 수행한다.

반응식 11

C-치환된 이미다졸-3-메틸렌-피페리딘

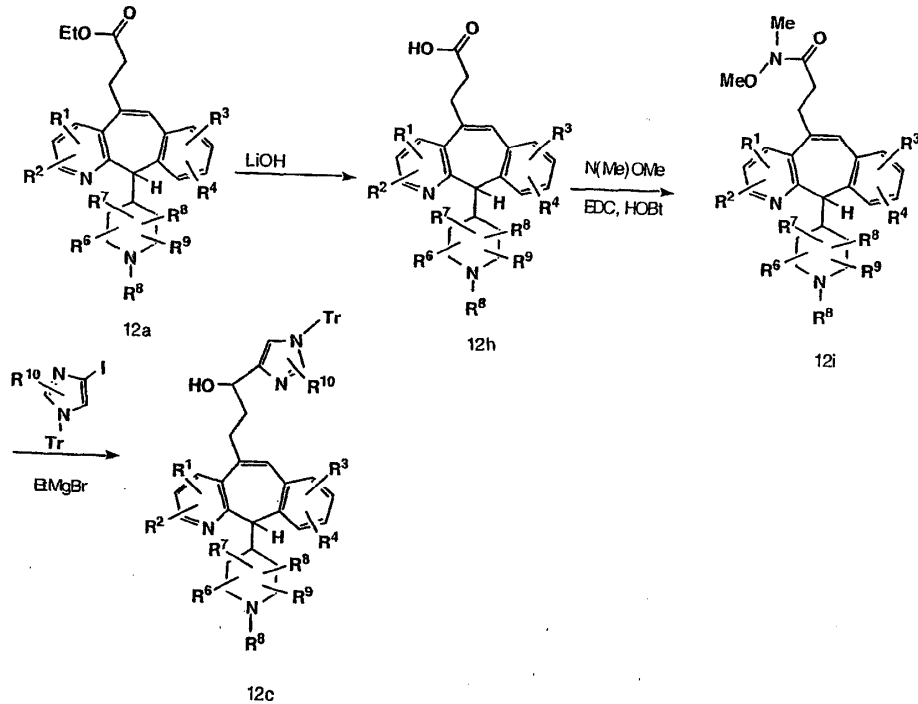


화합물 12a를 톨루엔 또는 테트라하이드로푸란 등의 불활성 용매 중에서 DIBAL을 사용하여 환원시키고, 이를 산성 후처리한 후에 12b를 수득한다. 12b를, 주위 온도에서 디클로로메탄 등의 용매 중에서 에틸마그네슘 브로마이드의 존재 하에 적당하게 치환되고 트리틸화된 이미다졸 요오다이드로 처리하여 부가물 12c를 수득한다. 메탄설폰일 클로라이드, p-톨루엔설폰일 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드를 사용하여 하이드록실 그룹을 적당한 이탈 그룹, 예를

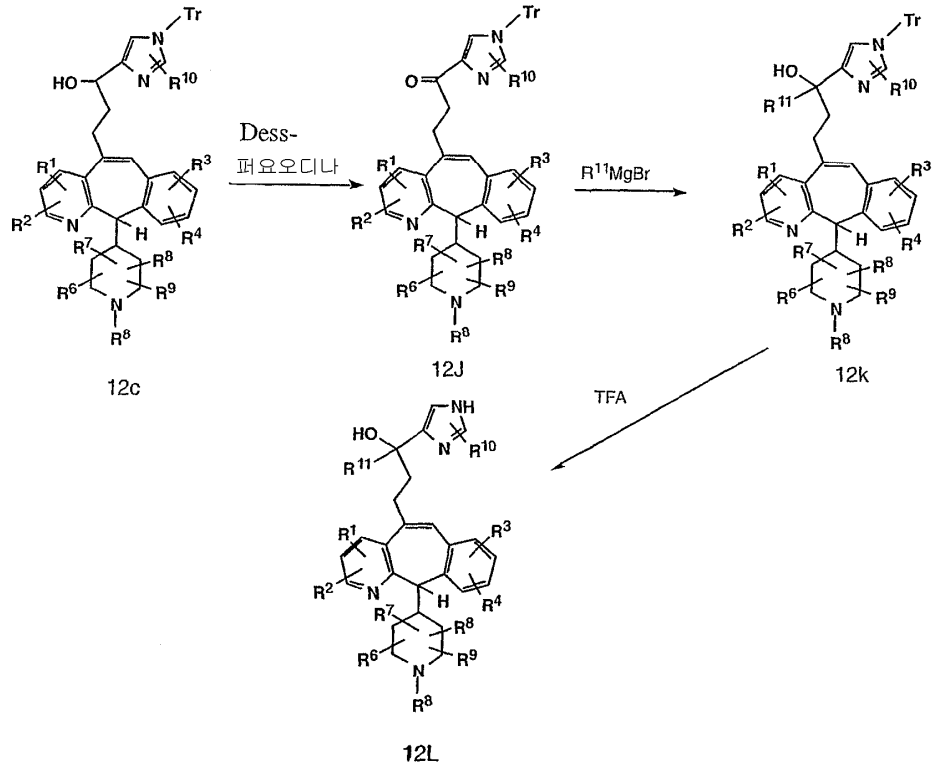
들면, 메실레이트, 토실레이트 또는 할라이드로 전환시킴으로써 상기 하이드록실 그룹을 제거한 다음, 트리에틸아민 등의 적당한 염기를 사용하여 제거하여 12e를 수득한다. 트리플루오로아세트산 또는 염산 등의 산을 사용하여 상기 트리틸 그룹을 제거하여 이중 결합 화합물 12f를 수득한 다음, 이를 에탄올 등의 적당한 용매 중에서 수소 1 내지 55psi 하에 산화백금 등의 적당한 촉매를 사용하여 수소화시켜 목적 생성물 12g를 수득한다.

또 다른 한편, 에스테르 12a를 수산화리튬 등의 적당한 염기로 비누화시켜 산 12h를 수득할 수 있다. 이러한 산 12h를 '바인렐(Weinreb) 아마이드'로 전환시킨 다음, 주위 온도에서 디클로로메탄 등의 용매 중에서 에틸마그네슘 브로마이드의 존재 하에 적당하게 치환되고 트리틸화된 이미다졸 요오다이드와 반응시켜 부가물 12c를 수득한다(다음 반응식 12에 제시됨).

반응식 12



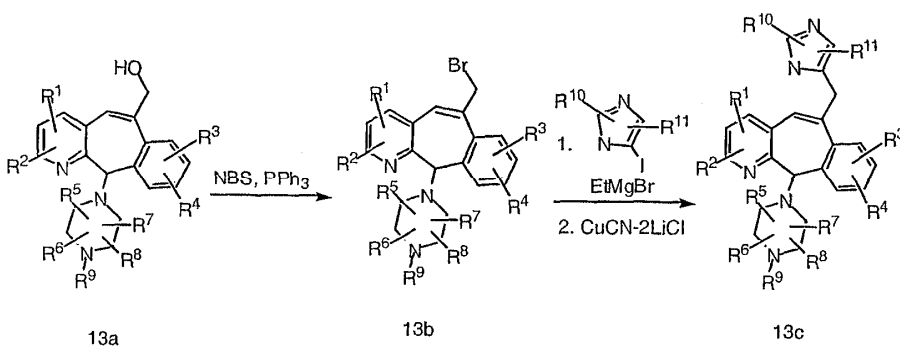
반응식 12a



유형 12L의 화합물을 상기 제시된 바와 같이 제조한다. 데스 마틴(Dess Martin) 퍼요오디난을 사용하여 하이드록실 화합물 12c의 산화 반응을 수행하여 12j를 수득할 수 있다. 그라나드 시약과 반응시켜 12k를 수득한다. 트리틸 그룹을 상기 언급된 표준 조건 하에 제거하여 목적 화합물 12L을 수득한다.

반응식 13

C-치환된 이미다졸 단일 메틸렌 브릿지헤드 화합물

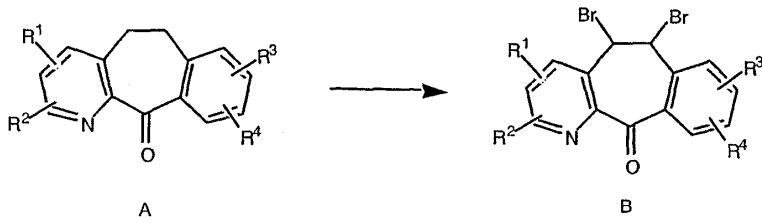


단일 메틸렌 브릿지헤드 C-이미다졸 유도체(13c)를 상기 제시된 바와 같이 제조한다. 화합물 13a를 먼저, 브로마이드 13b로 전환시킨다. 화합물 13b를 C-이미다졸 큐프레이트(상응하는 요오도 이미다졸로부터 제조됨)로 처리하여 부가물 13c를 수득한다.

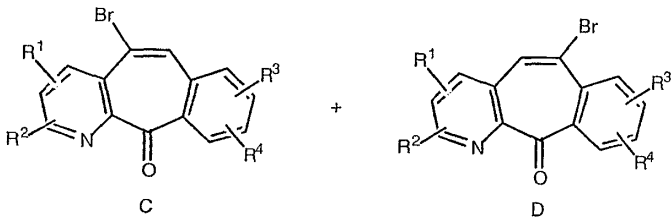
반응식 14

원-메틸렌 피페라진의 제조

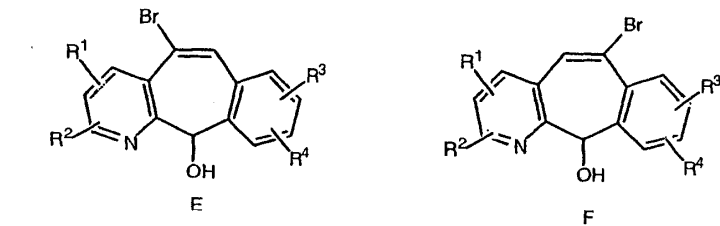
케톤 A를, 승온(예: 80-100°C) 하의 디클로로메탄 등의 용매 중에서, 벤조일 퍼옥사이드 등의 소량의 활성화제와 함께 브롬화 시약(예: NBS)를 사용하여 브롬화시켜 디브로모 화합물 B를 수득한다:



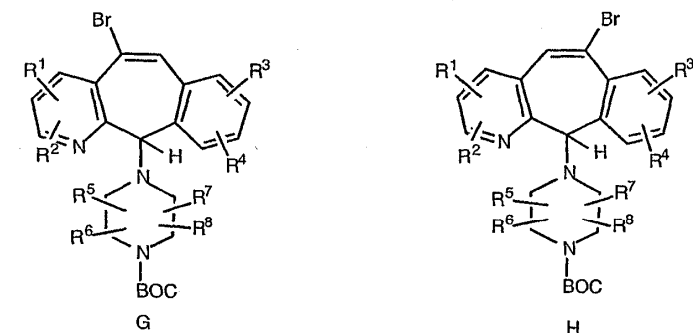
디브로모 화합물 B를 0°C 내지 실온에서 디클로로메탄 등의 용매 중에서 DBU 등의 염기와 반응시켜 비닐브로마이드 C 및 D를 수득한다. 이들 비닐브로마이드를, 에틸 아세테이트와 헥산 등의 용매 혼합물을 사용하여 실리카 겔 섬광 크로마토그래피와 같이 크로마토그래피함으로써 분리시킨다. 또 다른 한편, 비닐브로마이드 C 및 D를 디클로로메탄 등의 용매로부터 결정화함으로써 분리시킬 수 있다.



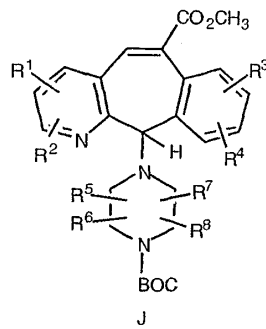
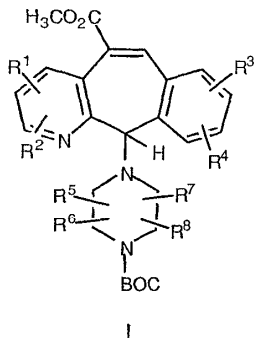
분리된 비닐브로마이드 C 및 D의 케톤 그룹을, 0°C 내지 실온에서 메탄올 또는 에탄올 등의 용매 중에서 NaBH_4 등의 환원제를 사용하여 환원시켜 상응하는 알코올 E 및 F를 수득한다.



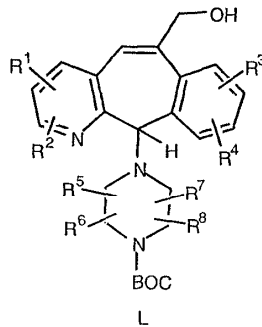
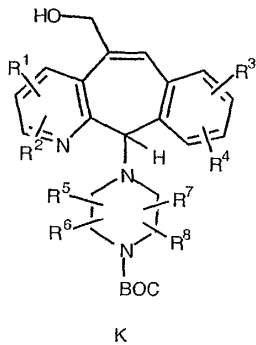
이로써 생성된 E 및 F의 알코올 작용기를, 2,6-루티딘 등의 염기를 함유하는 디클로로메탄 등의 용매 중에서 SOCl_2 등의 시약을 사용하고 0°C 내지 실온에서 수행하여 이탈 그룹(예: 할라이드)으로 전환시킨다. 이로써 생성된 중간체 할라이드를 정제없이, 실온에서 디클로로메탄 등의 용매 중에서 피페라진 또는 보호된 피페라진(예: BOC-피페라진)과 반응시켜 중간체 G 및 H를 수득한다.



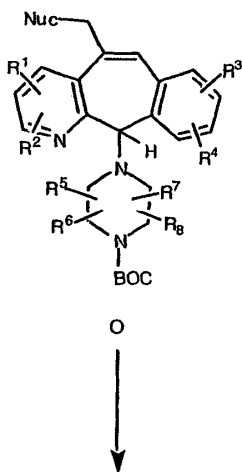
이러한 비닐할라이드 중간체를, 팔라듐 촉매, 예를 들면, PdCl_2 및 톨루엔 중의 트리페닐 포스핀, 및 DBU 및 알코올(예: 메탄올)을 사용하여 80 내지 100°C의 온도 및 약 100psi의 압력 하에 CO 기체로 카보닐화시킨다. 메탄올이 사용된 경우, 메틸 에스테르 I 및 J가 수득된다:



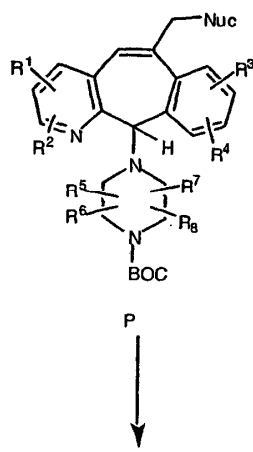
I 및 J의 에스테르 작용기를 환원시켜 K 및 L의 하이드록시메틸 작용기를 수득한다. 이는 먼저, 보호성 BOC 그룹을 TFA 또는 HCl-디옥산으로 제거한 다음, 이를 환원제(예: DIBAL-H)로 환원시킨 후, 상기 BOC 그룹을 디-3급-부틸 디카보네이트와 함께 재도입함으로써 직접 수행할 수 있다. 또 다른 한편, 상기 에스테르 작용기를 LiOH 및 물을 이용하여 가수분해시킨 다음, 시트르산으로 중화시킨다. 이어서, 이로써 생성된 카복실산을, 용이하게 환원되는 작용기, 예를 들면, 혼합 무수물 또는 아실 이미다졸로 전환시킨다. 이는, 상기 생성된 카복실산을 클로로포르메이트와 반응시켜 혼합 무수물을 형성시키거나 또는 카보닐디이미다졸과 반응시켜 아실 이미다졸을 형성시킴으로써 수행된다[참조: Synlett. (1995), 839]. 이로써 생성된 활성화 카복실산을, 메탄올, 에탄올 또는 수성 THF 등의 용매 중에서 NaBH₄를 사용하여 환원시킨다.



K 및 L의 하이드록시 작용기를, 트리에틸아민 등의 염기를 함유하는 디클로로메탄 중의 적당한 설포닐 클로라이드와 반응시킴으로써, 이탈 그룹, 예를 들면, 메탄설포네이트 또는 아릴설포네이트(예: 토실레이트)로 전환시킨다. 상기 설포네이트 이탈 그룹을 친전자체(예: 아민)으로 전위시킬 수 있다. 이러한 친전자체는 또한, 염기성 헤테로사이클, 예를 들면, 이미다졸 또는 치환된 이미다졸일 수 있다. 이미다졸의 경우, 이러한 이미다졸의 음이온을 먼저 DMF 중의 NaH와 함께 형성시킨 다음, 이를 상기 설포네이트와 반응시킨다. 이러한 설포네이트를 친전자체로 전위시켜 O 및 P를 수득하고, 이를 먼저, 당해 분야에 널리 공지된 방법에 의해, BOC 보호 그룹을 제거한 다음 이로써 생성된 아민 상에 목적하는 아마이드, 우레아, 카바메이트 또는 설포아미드를 형성시킴으로써, 본 발명의 화학식 1.0의 화합물로 전환시킬 수 있다:

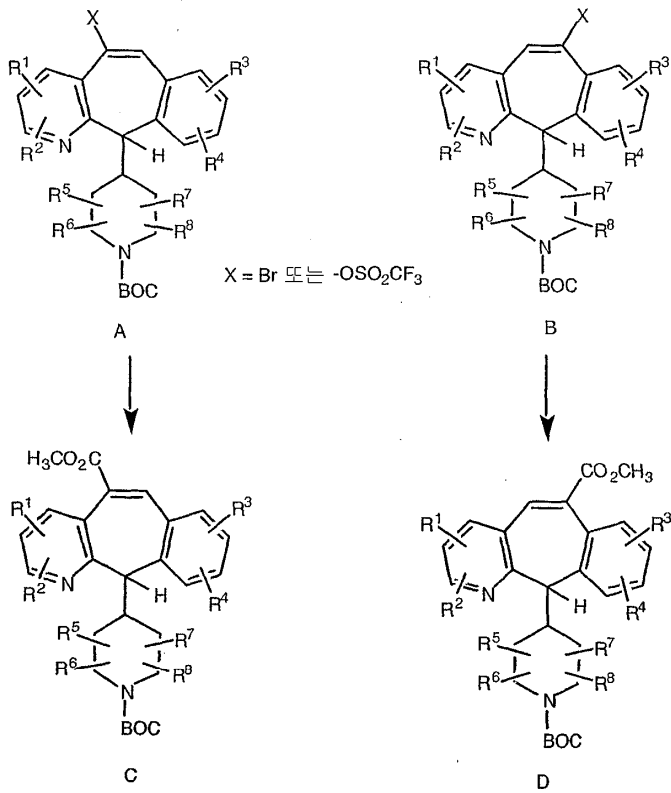


화학식 (1.0)



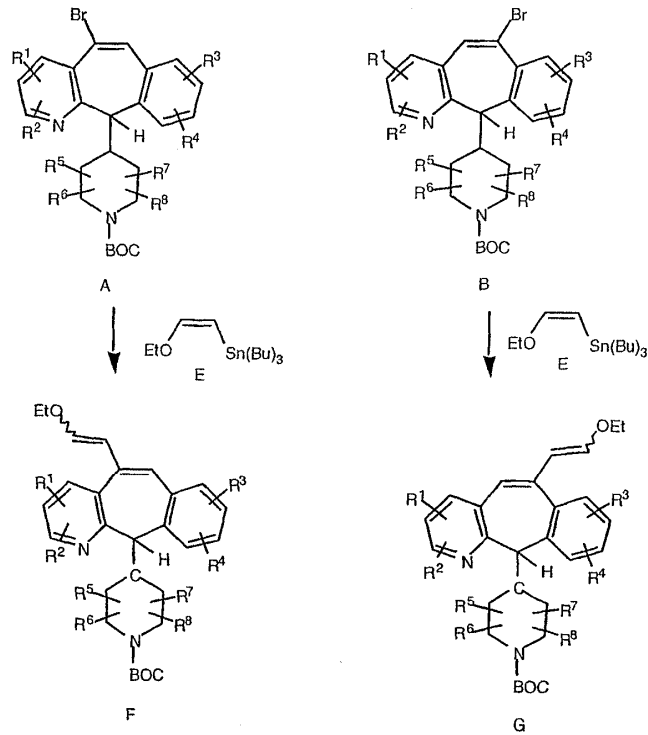
화학식 (1.0)

반응식 15
1-메틸렌 피페리덴의 제조

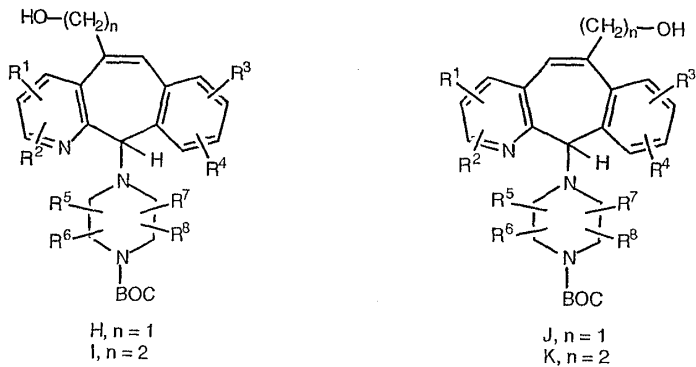


상기 비닐할라이드 또는 비닐트리플레이트 중간체 A 및 B(다른 반응식에 기재됨)를, 팔라듐 촉매, 예를 들면, PdCl_2 및 톨루엔 중의 트리페닐 포스핀, 및 DBU 및 알코올(예: 메탄올)을 사용하여 80 내지 100°C의 온도 및 약 100psi의 압력 하에 CO 기체로 카보닐화시킨다. 메탄올이 사용된 경우, 메틸 에스테르 C 및 D가 수득된다. 중간체 C 및 D를, 원 메틸렌 피페라진에 대한 반응식에서 중간체 I 및 J에서와 같이 반응시켜 본 발명의 화학식 1.0의 화합물을 수득한다.

반응식 15a

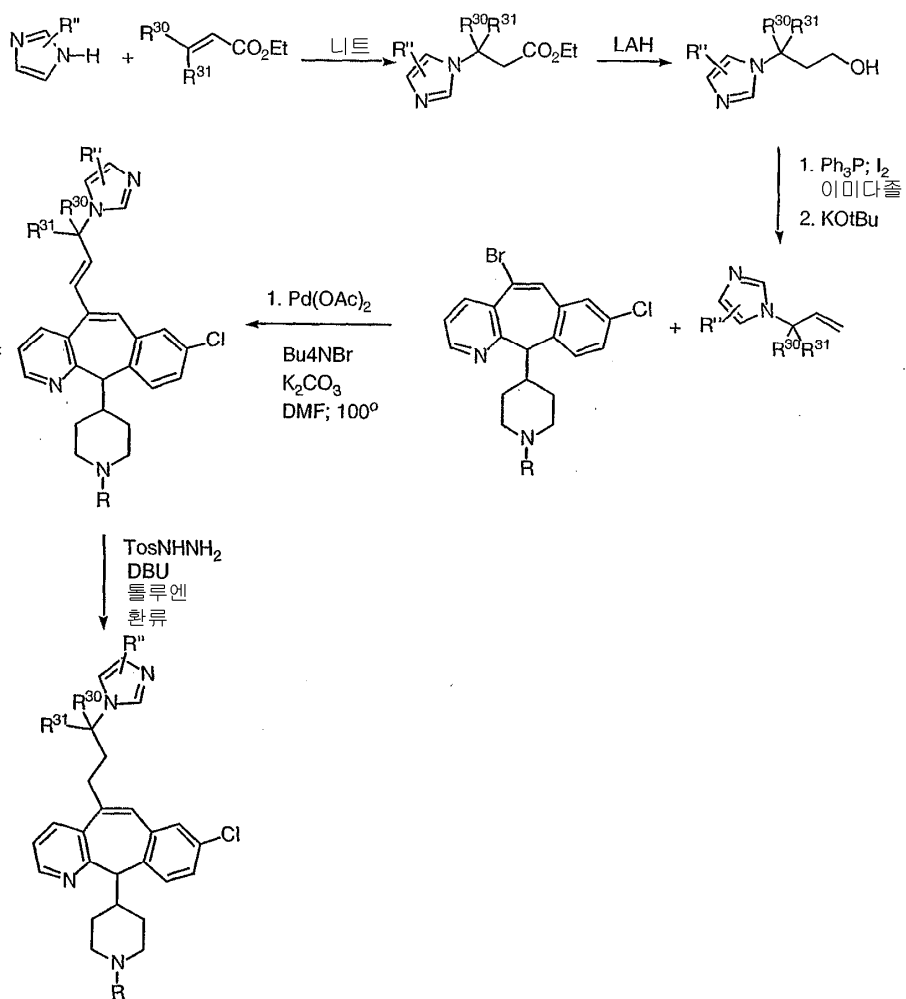


또 다른 한편, 중간체 A 및 B를 문헌[참조: Tetrahedron, (1991), 47, 1877]에 기재된 바와 같이 PdCl₂의 존재 하에 비닐에테르 E와 반응시켜 비닐에테르 F 및 G를 수득할 수 있다(반응식 15a). 알데히드가 NMR에 의해 가시적일 때까지(2주 이상) F 및 G를 정치시켜 둔 다음, 문헌[참조: J. Chem. Soc., Perkin Trans., (1984), 1069 and Tet. Lett., (1988), 6331]에 기재된 바와 같이 Hg(OAc)₂, KI에 이어 NaBH₄와 반응시켜 혼합물 H, I 및 J, K를 수득한다. 중간체 H 및 J를, 원 메틸렌 피페라진에 대한 반응식에서 중간체 K 및 L에서와 같이 분리 및 반응시켜 본 발명의 화학식 1.0의 화합물을 수득한다:



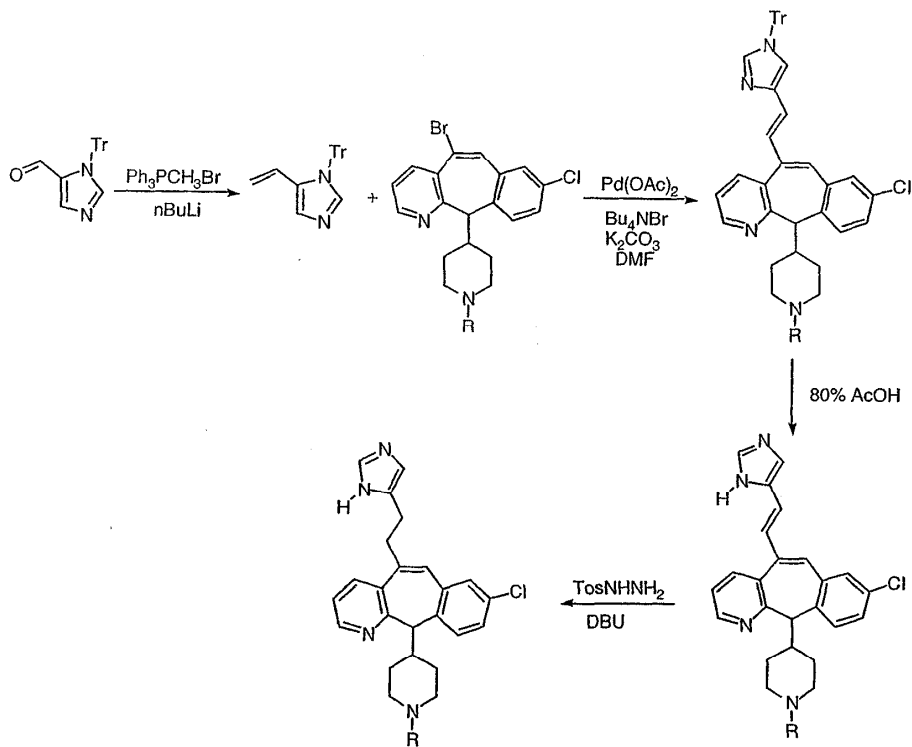
반응식 16

메틸렌쇄 상에서의 분지화



해당 쇠를 따라 치환된 화합물은 치환된 에틸 아크릴레이트 유도체로 출발하여 합성할 수 있다. 올레핀을 가로질러 이미다졸을 부가한 다음 환원시켜 말단 알켄을 수득하고, 이를 핵 반응 조건 하에 적당하게 치환된 비닐 브로마이드에 가할 수 있다. 이치환된 올레핀을 선택적으로 환원시켜 포화 유도체를 수득한다(반응식 16).

반응식 17
C-연결된 이미다졸

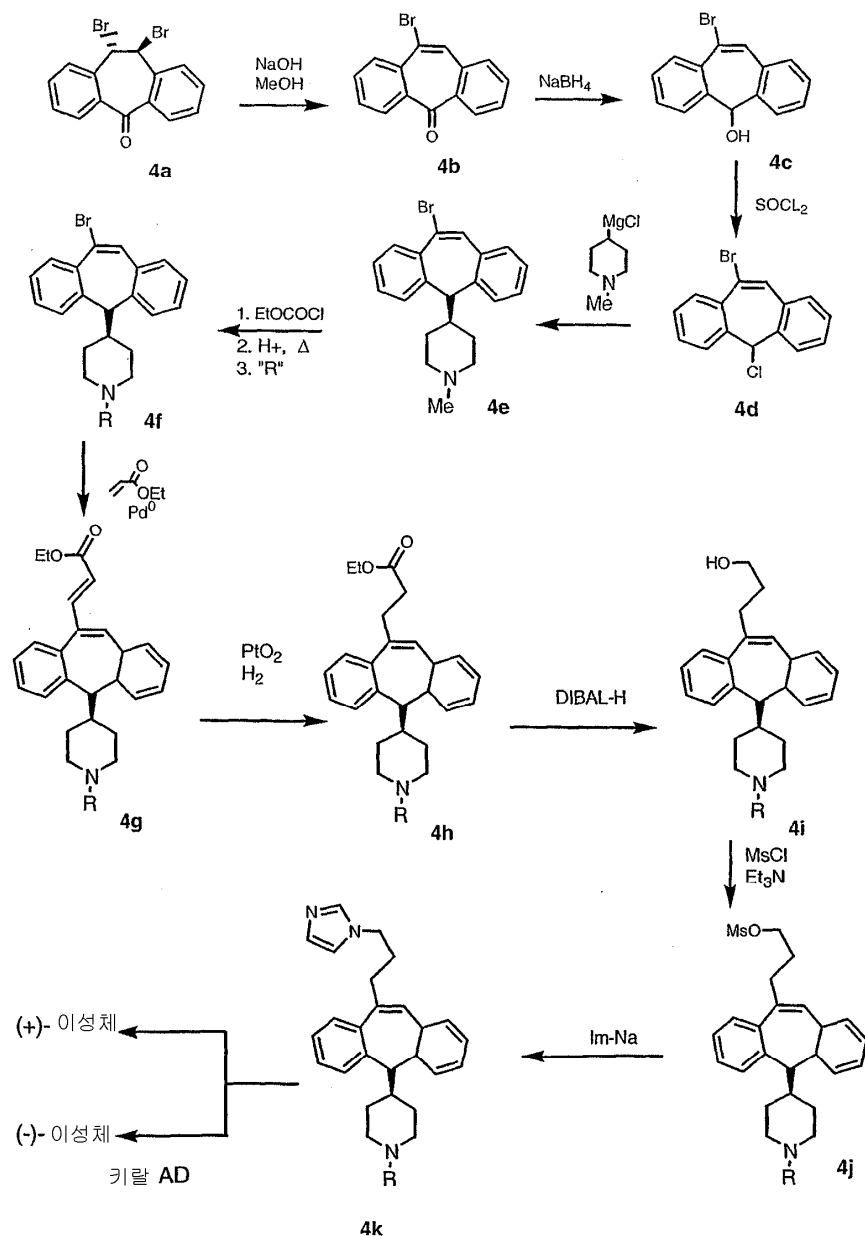


C-연결된 이미다졸의 합성은, 적당하게 치환된 비닐 이미다졸을 적당한 비닐 브로마이드와 핵 반응시킴으로써 진행시킨다. 이로써 생성된 이치환된 올레핀을 선택적으로 환원시켜 표적 화합물을 수득한다. 시차적으로 N-치환된 이미다졸을 사용하여 유사한 과정을 수행하여 N-알킬 이미다졸 유도체를 수득할 수 있다(반응식 17).

수베릴 화합물

당업자는 a, b, c 또는 d가 C인 화학식 1.0으로써 나타낸 본 발명의 화합물을 다음 반응식에 따라서 제조할 수 있다는 것을 인지할 것이다:

반응식 18 수베릴 동족체의 제조



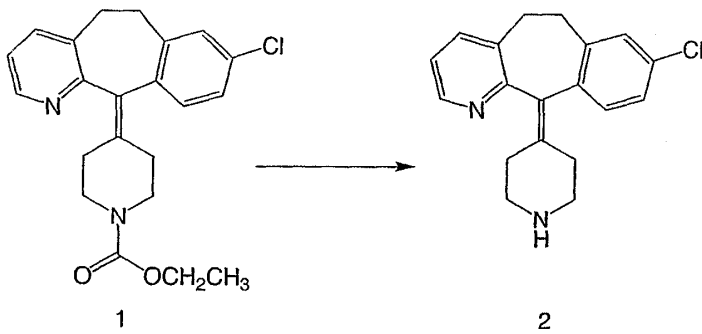
트리사이클릭 비닐 브로마이드 아자케톤 4b를 문헌[참조: Rupard et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 2261-2268]에 기재된 바와 같이 제조하였다. NaBH₄를 사용하여, 케톤을 알코올로 환원시킨다. 이러한 알코올을 클로라이드 4d로 전환시킨 다음, N-메틸피페리딘 그리나드 시약으로 처리하여 피페리딘 유도체 4e를 수득한다. 에틸 클로로포르메이트를 사용하여 탈메틸화를 수행한 다음, 산 가수분해시키고 후속 유도체화(즉, 설폰화, 아실화 및 카보닐화 등)한다. 수베란 트리사이클릭 브릿지헤드 상에 3-탄소 치환된 이미다졸 잔기를 갖는 화합물의 제조를, 반응식 3에 기재된 바와 유사한 방식으로 수행하였다.

실시에

중간체의 제조 및 실시에

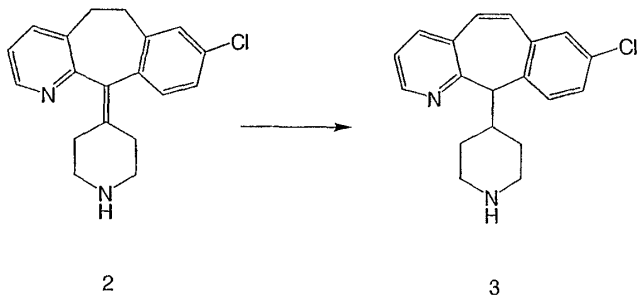
제조 실시예 1

단계 A: 화합물(2)의 제조



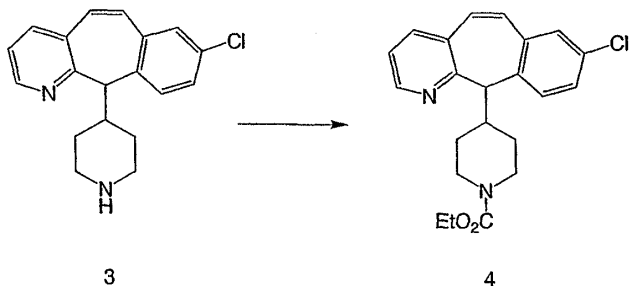
로라타딘 (448g, 1.17mol)을 12시간 동안 2L의 70% 수성 HCl(600ml H₂O 중 의 1.4L 진한 HCl)에 환류시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고 얼음 위로 따라 붓는다. 이어서, 이를 950ml의 50% NaOH로 염기성화한 다음, CH₂Cl₂ (1 x 4L, 및 2 x 2.5L)로 추출한다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 및 MgSO₄ 상으로 건조시킨 다음 여과시킨다. 모든 휘발성 물질을 제거하여 표제 화합물(2)을 368g 수득한다: MH⁺=311.

단계 B: 화합물(3)의 제조



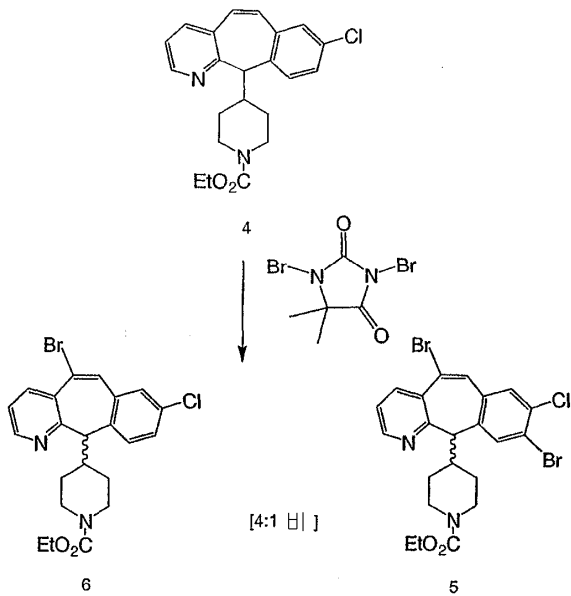
제조 실시예 1, 단계 A로부터의 표제 화합물(363g, 1.17mol)에 트리플루오로메탄 설폰산(1.8kg)을 N₂ 하에 가한다. 이 반응 혼합물을 170°C에서 환류시킨다. 이러한 반응의 진행 과정을 ¹H NMR로써 모니터한다. 4일 후, 상기 반응은 63%만 완료되었다. 8일 후, ¹H NMR에 따르면, 반응이 80% 완료된 것으로 밝혀졌다. 따라서, CF₃SO₃H 130ml를 더 가하고, 24시간 더 환류를 지속시킨다. 이어서, 이를 얼음에 따라 붓고, 800ml의 NaOH(50%)로 염기성화하고 CH₂Cl₂로 2회 추출한다(1 x 8L에 이어서, 1 x 7L). 유기 상을 합하고, H₂O로 세척하며 셀라이트를 통해 여과시킨다. 이를 MgSO₄ 및 Na₂SO₄ 상으로 건조시킨 다음 셀라이트를 통해 여과시킨다. 여액을 농축시켜 흑갈색 반고체를 수득하고, 이를 600g의 실리카 겔 상에서 예비 흡착시킨 다음, 먼저 5% CH₃OH-CH₂Cl₂ (암모니아로 포화됨)로 용출시킨 후 10% CH₃OH-CH₂Cl₂ (암모니아로 포화됨)로 용출시키면서 2.3kg의 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(3) 102g을 고체로서 수득한다: mp=73-75; MS(FAB) m/z 483(MH⁺).

단계 C: 화합물(4)의 제조



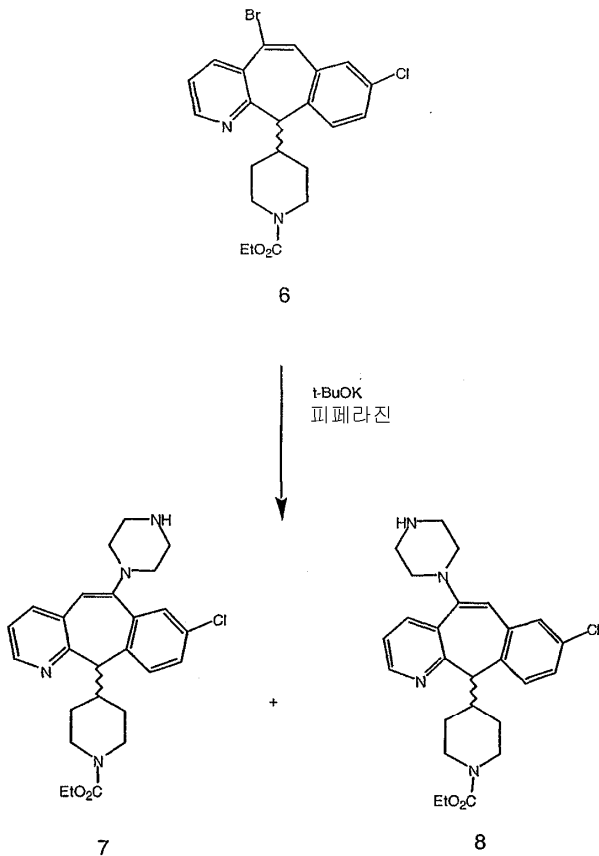
0°C에서 1L의 CH₂Cl₂ 중의 제조 실시예 1, 단계 B의 표제 화합물(145g)의 용액에 에틸클로로포르메이트(55ml)를 적가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 이를 1L CH₂Cl₂로 추가로 희석시키고, 2L의 묽은 NaHCO₃, pH 약 7-8와 함께 교반시킨다. 유기 층을 분리시키고, MgSO₄ 및 Na₂SO₄ 상으로 건조시키며, 여과시킨 다음 농축시켜 흑갈색 검 174g을 수득한다. 조 화합물을 20 내지 60% 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(4)을 수득한다: MS(FAB) m/z 383(MH⁺).

단계 D: 화합물(6) 및 (5)의 제조



제조 실시예 1, 단계 C의 표제 화합물(251g, 0.65mol)을 1.65L의 CH_2Cl_2 에 용해시킨 다음, 디브로모 디메틸하 이단토인(132g, 0.462mol)을 가한다. 이 용액을, 해당 시스템이 균질해질 때까지 교반시킨다. 이 용액을 N_2 대기 하에 0°C 로 냉각시키고, 174ml의 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 를 37분에 걸쳐 가하는데, 온도를 -1 내지 1°C 로 유지시킨다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시키고, -10°C 로 냉각시키며, 50% NaOH (170ml)로 염기성화시키는데, 이때 온도를 1°C 아래로 유지시킨다. 수성 상을 CH_2Cl_2 로 추출한 다음, MgSO_4 상으로 건조시킨 다음 농축시켜 황색 발포체를 354g 수득하고, 이를 10 내지 50% 에틸 아세테이트-헥산 구배로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 화합물(5) 50g(14% 수율)과 목적하는 표제 화합물(6) 147g(49% 수율)을 수득한다: 화합물(6) MS m/z (상대 세기) 462(MH^+); 화합물(5) MS m/z (상대 세기) 542(MH^+).

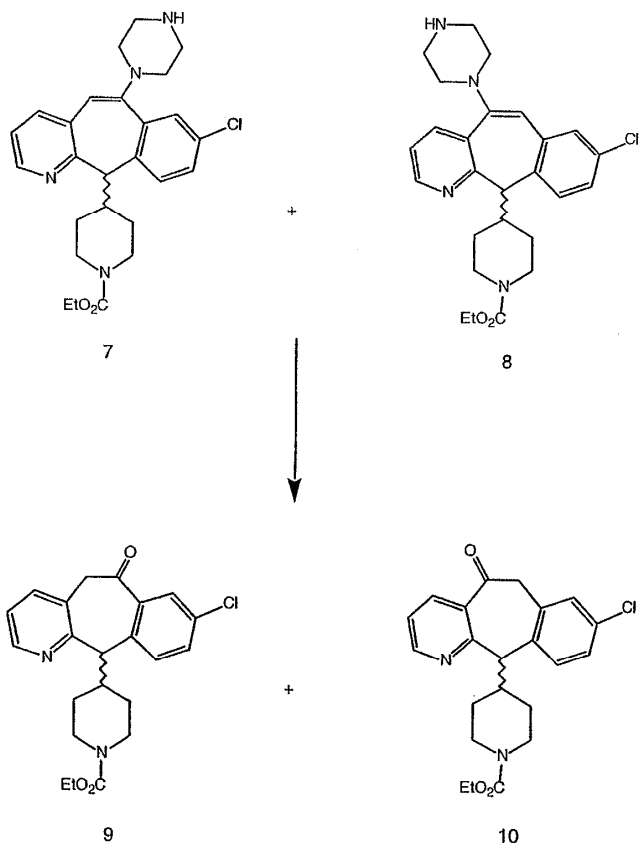
단계 E: 화합물(7)과 (8)의 혼합물



5ml의 THF 중의 피페라진 0.186g(2.2mmol, 5당량)의 용액에 화합물 6(제조 실시예 1, 단계 D로부터) 0.20g(0.4mmol)을 가한다. 이 반응물을, 모든 것이 용액 상태로 될 때까지 실온에서 교반시킨다. 이 혼합물에 칼륨 t-부톡사이드

(0.243g, 2.1mmol, 5당량)를 한 분획으로 가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 모든 THF를 회전식 증발시킴으로써 제거하고, 이로써 생성된 조 생성 물을 3 내지 4%(10% CH_3OH : NH_4OH 로 포화됨)- CH_2Cl_2 로 용출시키면서 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(7)과 (8)의 혼합물을 수득한다: FAB m/z 467(MH⁺).

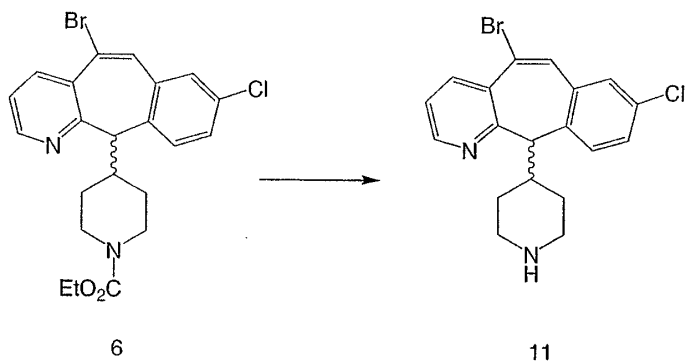
단계 F: 화합물(9)와 (10)의 혼합물



100ml의 진한 HCl 중의 제조 실시예 1, 단계 E로부터의 화합물 혼합물(43.6g)을 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 이 반응 혼합물을 얼음에 따라 붓고 진한 NH_4OH 로 염기성화한 다음, CH_2Cl_2 로 추출하여 화합물(9)와 (10)의 혼합 물을 수득한다: MS(FAB) m/z 399(MH⁺).

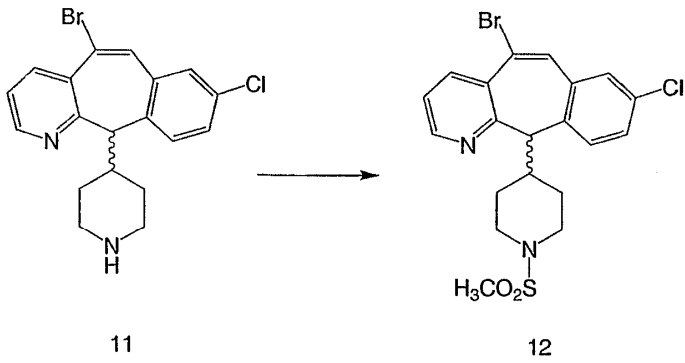
제조 실시예 2

단계 A: 화합물(11)



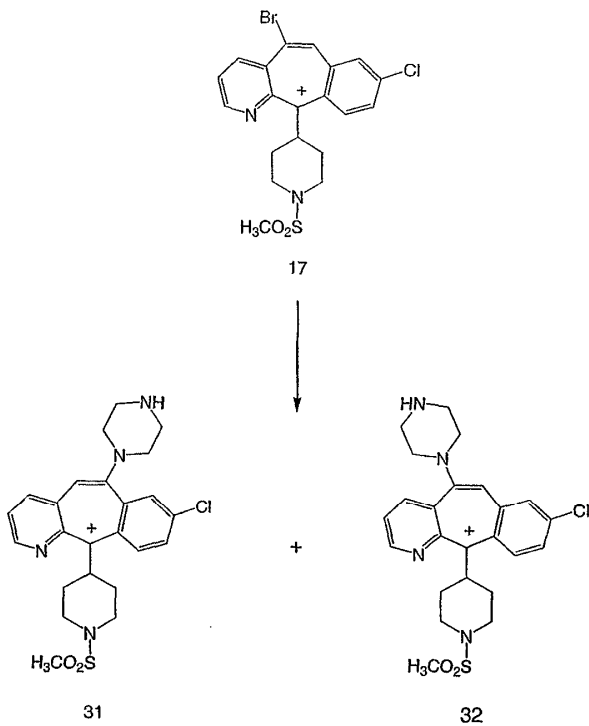
제조 실시예 1, 단계 D로부터의 화합물 6(10g, 21.7mmol)을 제조 실시예 1, 단계 A에 기재된 바와 동일한 방식으로 가수분해시켜 표제 화합물(11)을 수득한다: MH⁺=389.

단계 B: 화합물(12)



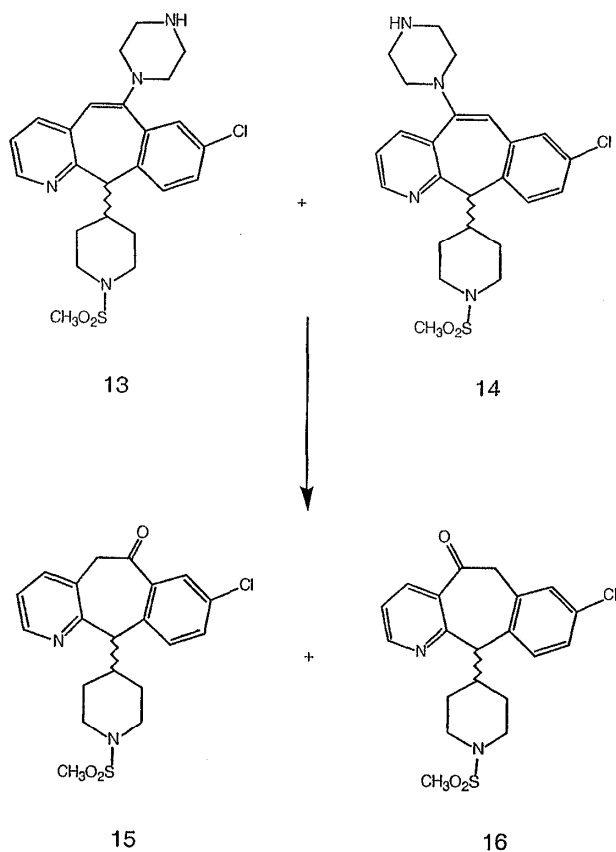
무수 디클로로메탄(100ml)에 용해된 트리에틸아민(10.4g, 14.4ml, 1.02mol) 및 제조 실시예 2, 단계 A로부터의 아민 생성물(20g, 0.5mol)에 메탄설폰일 클로라이드(8.8g, 6ml, 0.77mol)를 가한다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 이 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 NaHCO_3 로 세척하며, 무수 황산마그네슘 상으로 건조시킨다. 여과 및 진공하 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 1% CH_3OH (암모니아로 포화됨)- CH_2Cl_2 로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼 상에서 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(12)을 수득한다: MS(FAB) m/z 469(MH^+).

단계 C: 화합물(13) 및 (14)의 제조



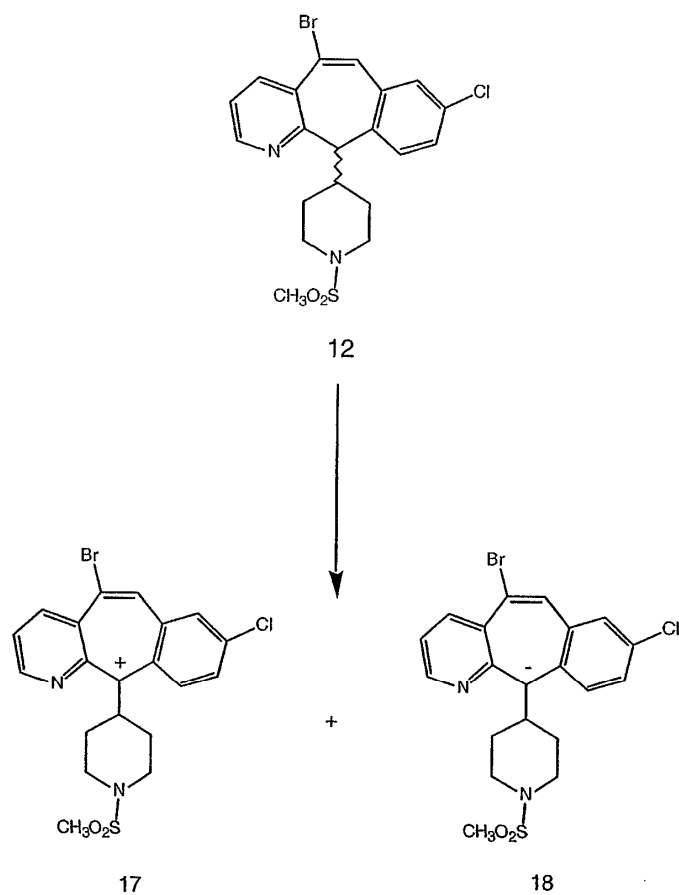
제조 실시예 2, 단계 B로부터의 생성물(21.25g, 45.3mmol)을 제조 실시예 1, 단계 E에 기재된 바와 동일한 방식으로 처리하여 표제 화합물(13)과 (14)의 혼합물 22.2g을 수득한다: MS(473)(MH^+).

단계 D: 화합물(15) 및 (16)의 제조



제조 실시예 2, 단계 C로부터의 생성물(22.5g)을 150ml의 진한 HCl에 용해시키고 16시간 동안 교반시킨다. 이 반응 혼합물을 얼음에 따라 붓고, 진한 NH_4OH 로 염기성화한 다음, CH_2Cl_2 로 추출하여 화합물(15)와 (16)의 혼합물을 수득한다: MS(FAB) m/z 405(MH^+).

단계 E: 화합물(17) 및 (18)의 제조



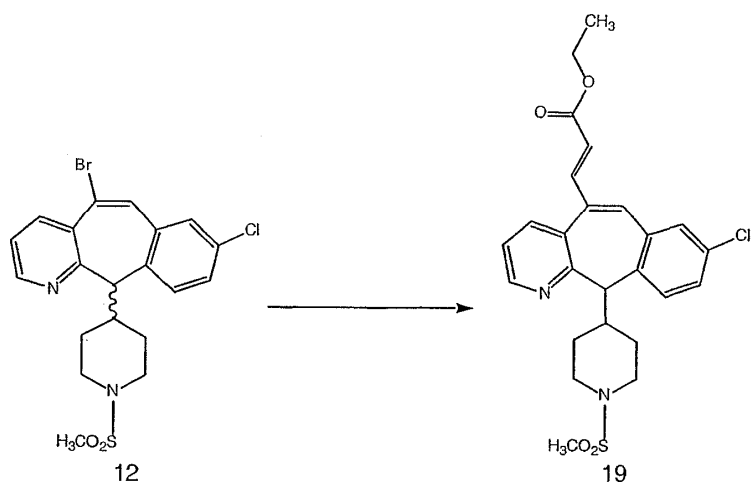
40 내지 50% 이소프로판올:60 내지 50% 헥산-0.2% 디에틸아민으로 용출시키면서 키랄팩 AD 칼럼을 사용하여 HP LC함으로써, 제조 실시예 2, 단계 B의 화합물을 분리시켜 에난티오머성 아민(17)과 (18)을 수득한다.

화합물 17: mp = 118-119; $[\alpha]_D^{22} = +136.9^\circ$ (9.00 mg/2mL, MeOH); MS (FAB) m/z 469 (MH⁺).

화합물 18: mp = 119-120; $[\alpha]_D^{22} = -178.2^\circ$ (9.90 mg/2mL, MeOH); MS (FAB) m/z 469 (MH⁺).

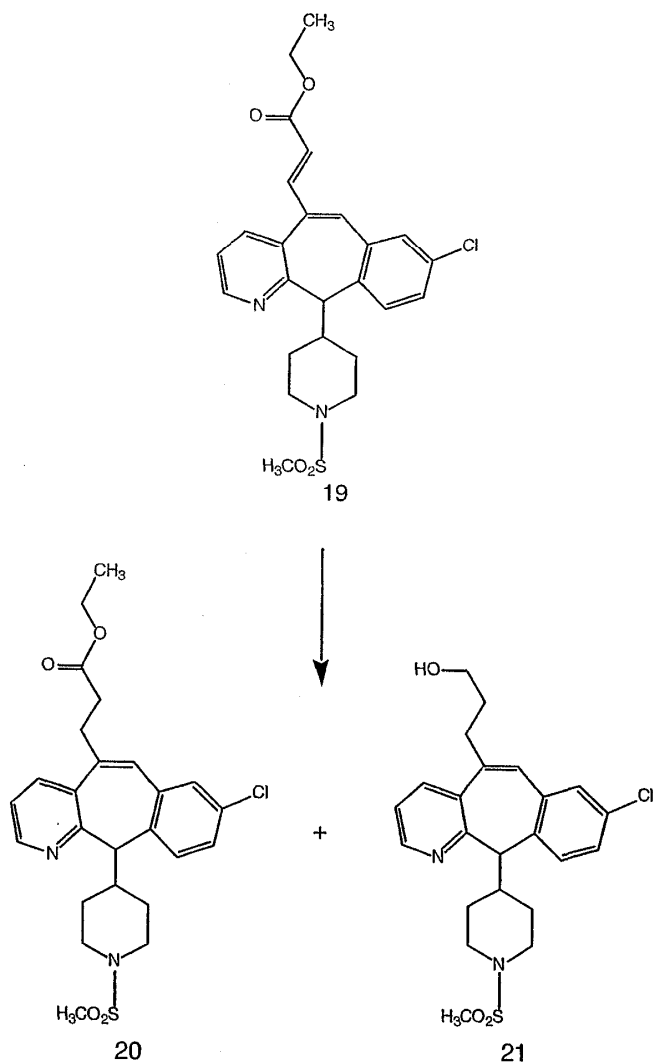
제조 실시예 3

단계 A: 화합물(19)



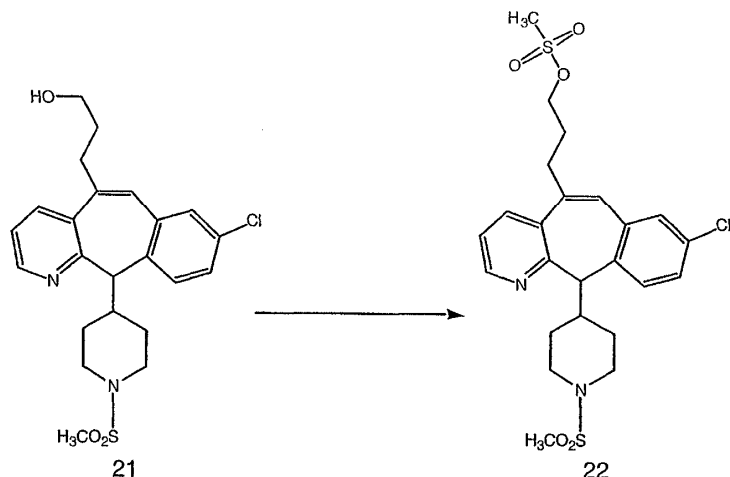
질소 대기 하에 DMF(50ml) 중의 제조 실시예 2, 단계 B로부터의 표제 화합물(2.0g, 4.3mmol)의 용액에 트리에틸 아민(17ml), 에틸 아크릴레이트(2.5ml), 탄산칼륨(3g, 21.4mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(2.8g, 8.6mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(0.1255g, 0.56mmol)을 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 100°C로 가열하고, 4시간 동안 교반시킨 다음, 이를 실온으로 냉각시키고 용매를 제거한다. 이 잔사에 CH_2Cl_2 및 물을 가한 다음, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과시킨 다음 건조 농축시킨다. 조 생성물을, 30 내지 50% 에틸 아세테이트-헥산 구배로 용출시키면서, 예비 흡착된 섬광 실리카 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(19)을 수득한다: MS 487(MH⁺).

단계 B: 화합물(20)과 (21)의 혼합물



에탄올(500ml) 중의 제조 실시예 3, 단계 A로부터의 표제 화합물(6.4g, 13mmol)의 용액에 염화구리(0.96g, 9.7mmol)를 가한다. 이 반응물을 0°C로 냉각시킨다. 수소화붕소 나트륨(4.97g, 131mmol)을 여러 분획으로 나누어 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 또 다른 분획의 수소화붕소 나트륨(2.46g, 65mmol)을 가하고, 반응물을 2시간 더 교반시킨 다음 용매를 제거한다. 이 잔사에 포화 중탄산나트륨을 가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출한다. 유기 층을 황산나트륨 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 환원 에스테르(20)와 알코올(21) 표제 화합물의 혼합물을 수득한다. 이러한 조 혼합물을 정제시키지 않고 다음 단계에 취한다.

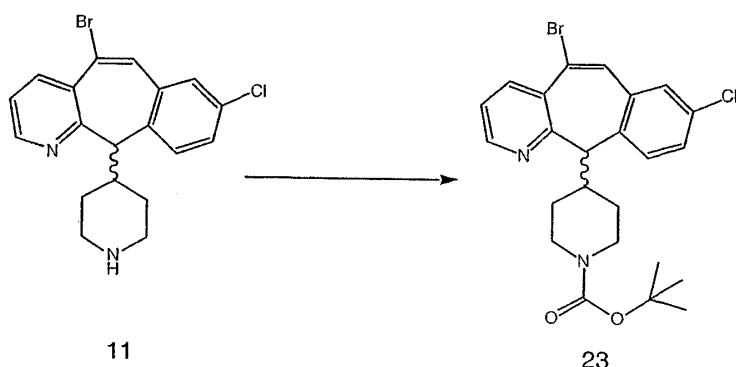
단계 C: 화합물(22)의 제조



CH₂Cl₂ (100ml) 중의 제조 실시예 3, 단계 B로부터의 생성물(5.74g)의 용액에 트리에틸 아민(2.4ml)을 가한다. 메탄 설폰일 클로라이드(0.8ml)를 서서히 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 이 반응물에 포화 중탄산나트륨을 가한 다음 CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시킨다. 조 생성물 혼합물을, 30% 에틸 아세테이트-CH₂Cl₂로 용출시키면서 바이오타지(Biotage) 칼럼 상에서 분리시켜 목적하는 표제 화합물(22)을 수득한 다: MS 525(MH⁺)(회수된 반응되지 않은 에스테르(20)).

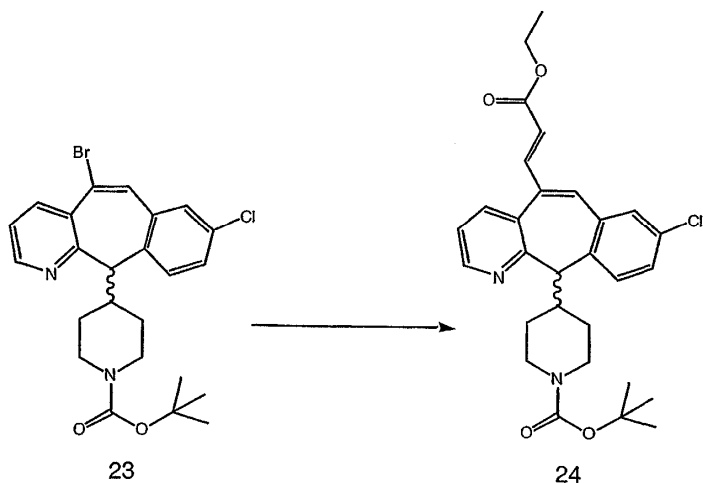
제조 실시예 4

단계 A: 화합물(23)



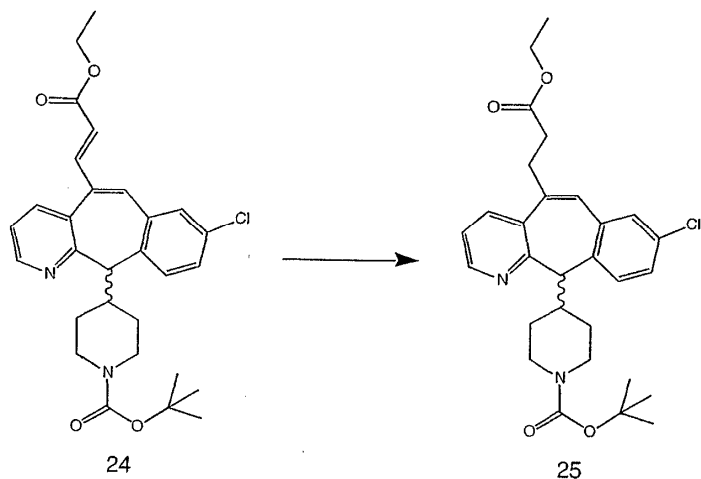
CH₃OH/H₂O(400ml, 50:1) 중의 제조 실시예 2, 단계 A로부터의 표제 화합물(11)(20g, 51.32mmol)의 용액에 디-3급-부틸 디카보네이트(16.8g, 77.0mmol)을 가한다. pH를 9로 조정하고 혼합물을 4시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거한 다음, 물을 가한다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 표제 화합물(23)을 수득한다: MS 491(MH⁺).

단계 B: 화합물(24)



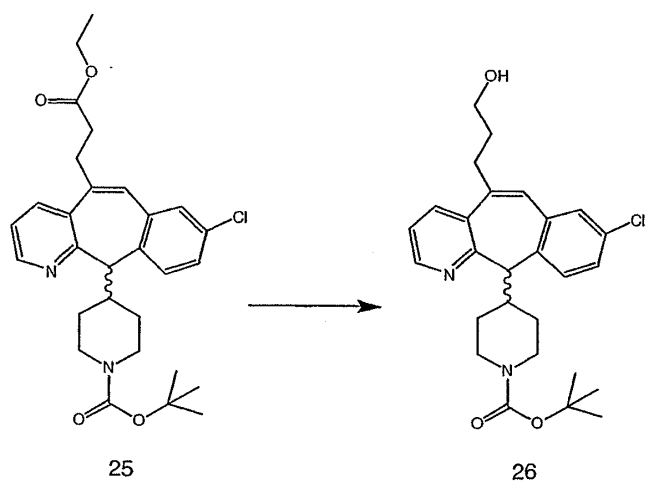
제조 실시예 3, 단계 A에서와 유사한 과정을 수행하여, 표제 화합물(24)을 제조한다: MS 509(MH⁺).

단계 C: 화합물(25)



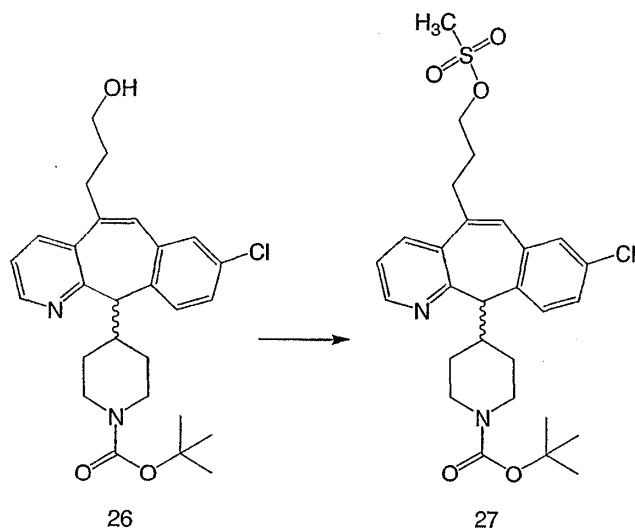
에탄올(150ml) 중의 제조 실시예 3, 단계 B로부터의 표제 화합물(19.62g, 38.5mmol)의 용액에 산화백금(IV)(1.962 g)을 가한다. 반응물을 H₂ 발룬 압력 대기 하에 실온에서 밤새 교반시킨다. 이 반응을 모니터한 후, 부가의 2중량%의 산화백금(IV)을 가하고, 반응물을 H₂ 발룬 압력 대기 하에 6시간 더 교반시킨다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 건조 농축시켜 표제 화합물(25)을 백색 고체로서 수득한다: MS 511(MH⁺).

단계 D: 화합물(26)의 제조



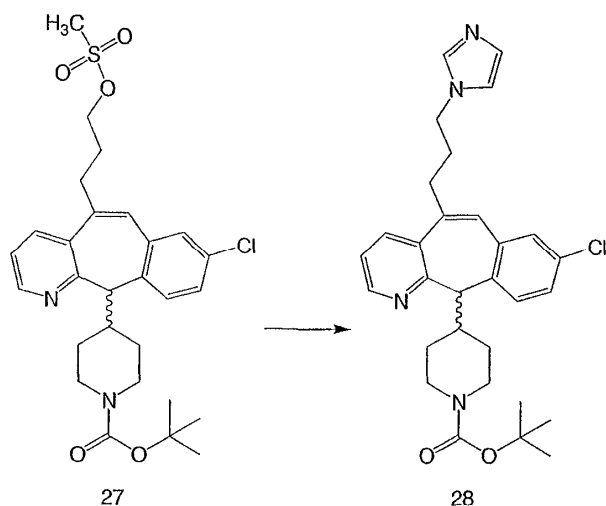
제조 실시예 3, 단계 C로부터의 생성물(2.0g, 3.9mmol)을 THF(30ml)에 용해시키고, 빙 욕 속에서 0°C로 냉각시킨다. 이 반응물에 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(7.8ml, 7.8mmol)를 가한다. 반응물을 교반시킨 다음 밤새 실온으로 만든다. 반응이 완료되지 않았다. 이 혼합물을 빙 욕(0°C) 속에서 냉각시키고, 신선한 디이소부틸알루미늄 하이드라이드/톨루엔(7.8ml)을 가한다. 반응물을 4시간 더 교반시킨 후에도, 이는 여전히 완료되지 않았다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 3.9ml를 더 가한다. 반응물을 3시간 더 교반시킨다. 이어서, 조 반응 혼합물을 에틸 아세테이트:10% 시트르산으로 추출한 다음 1.0N NaOH로 추출한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 목적하는 표제 화합물(26)을 수득한다: MS 471(MH⁺).

단계 E: 화합물(27)의 제조



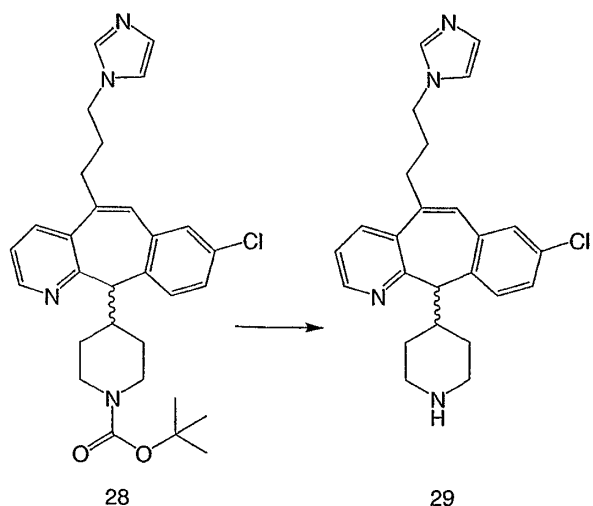
제조 실시예 3, 단계 C에서와 유사한 과정을 수행하여, 표제 화합물(27)을 제조한다: MS 549(MH⁺).

단계 F: 화합물(28)의 제조



DMF(50ml) 중의 제조 실시예 4, 단계 E로부터의 표제 화합물(1.6g, 3.01mmol)의 용액에 이미다졸릴나트륨(Aldrich)(0.407g, 4.52mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 90°C로 가열한다. 반응물을 냉각시키고, DMF를 제거한다. 포화 중탄산나트륨을 가한 다음 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시킨다. 조 생성물을, 2% CH₃OH:암모니아로 포화됨-CH₂Cl₂로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(28)을 수득한다: MS 519(MH⁺).

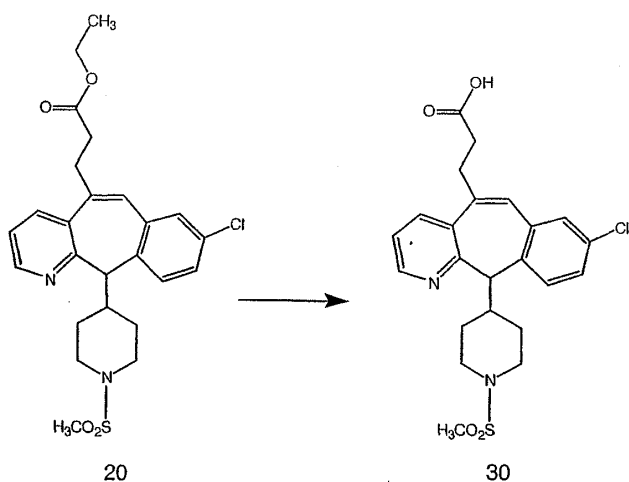
단계 G: 화합물 (29)의 제조



제조 실시예 4, 단계 F로부터의 생성물(0.55g, 1.08mmol)을 4N 디옥산/HCl(20ml)에 용해시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음 건조 농축시켜 표제 화합물(29)을 연황색 고체로서 수득한다: HRMS 419(MH⁺).

제조 실시예 5

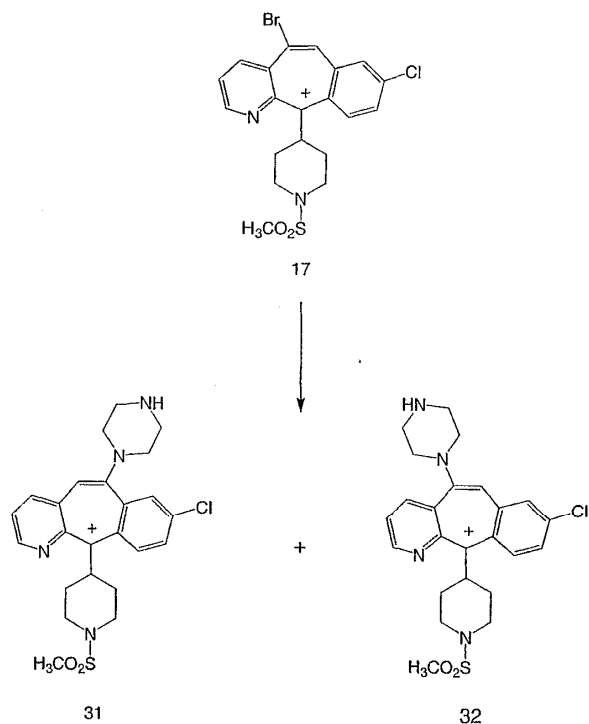
단계 A: 화합물(30)



제조 실시예 3, 단계 B로부터의 화합물(20)(0.67g, 1.37mmol)을 THF(5ml)에 용해시킨다. 이 혼합물에 1N NaOH(6.9ml)을 가하고, 이로써 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 10% 시트르산(w/v)으로 산성화시킨 다음 CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 표제 화합물(30)을 황색 고체로서 수득한다: mp 122.7-123.4°C; MS 461(MH⁺).

실시예 1

화합물(31) 및 (32)의 제조



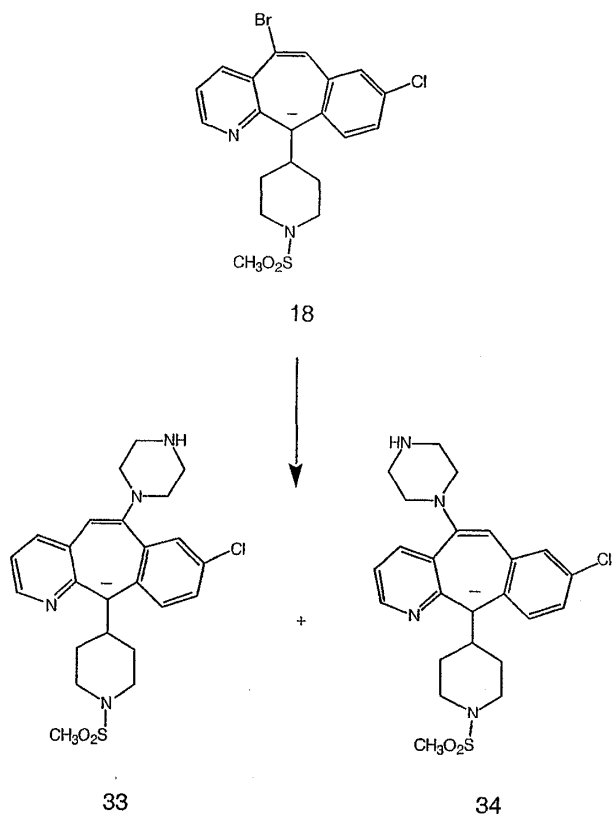
제조 실시예 2, 단계 E로부터의 화합물(17) 0.31g(0.66mmol)을 제조 실시예 1, 단계 E에 기재된 바와 동일한 방식으로 처리하여 화합물(31)과 (32)의 혼합물을 수득하고, 이를 30% 이소프로판올-70% 헥산-0.2% 디에틸아민으로 용출시키면서 HPLC 키랄팩 AD 칼럼 상에서 추가로 분리시켜 표적 화합물(31) 0.04g과 표적 화합물(32) 0.07g을 수득한다.

화합물 31: mp = 174-175; $[\alpha]_D^{22} = +96.0^\circ$ (3.6 mg/2mL, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

화합물 32: mp = 173-174; $[\alpha]_D^{22} = +21.7^\circ$ (8.4 mg/2mL, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

실시예 2

화합물(33) 및 (34)의 제조



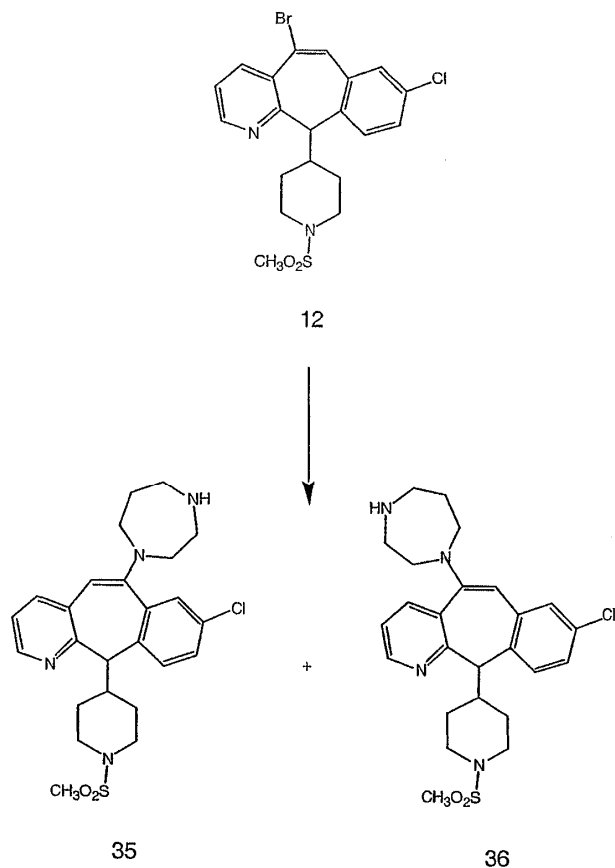
실시예 1의 제조에 대해 기재된 바와 같이, 제조 실시예 2, 단계 E로부터의 화합물(18) 0.31g을 화합물(33)과 (34)의 혼합물을 전환시키고, 이를 용출제로서 30% 이소프로판올-70% 헥산-0.2% 디에틸아민으로 용출시키면서 HPLC 키랄팩 AD 칼럼 상에서 후속 분리시켜 표적 화합물(33) 0.12g과 표적 화합물(34) 0.04g을 수득 한다.

화합물 33: mp = 178-179; $[\alpha]_D^{22} = -30.5^\circ$ (9.5 mg/2mL, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

화합물 34: mp = 172-173; $[\alpha]_D^{22} = -84^\circ$ (3.5 mg/2mL, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

실시예 3

화합물(35) 및 (36)의 제조



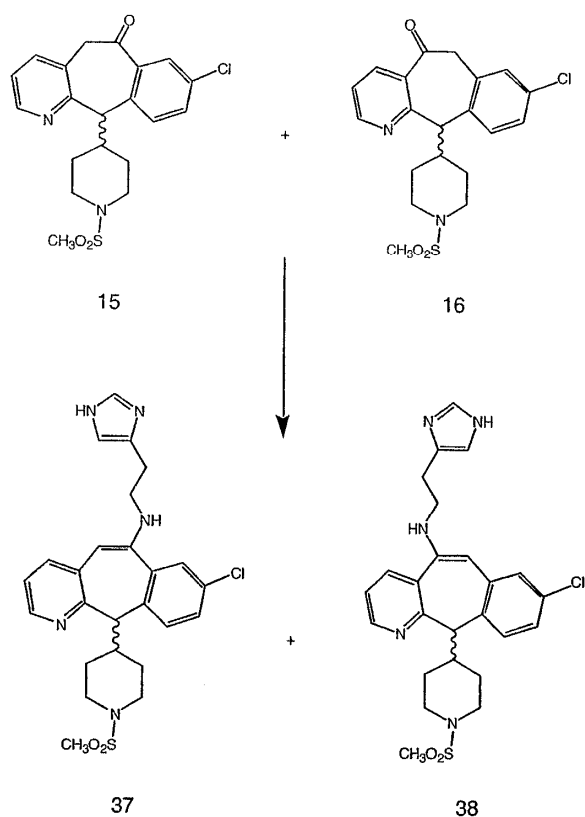
제조 실시예 2, 단계 B로부터의 생성물(0.4g, 0.86mmol)을 호모피페라진(Aldrich)으로 대체시키면서, 제조 실시예 1, 단계 E에 기재된 바와 동일한 방식으로 처리하여 화합물(35)과 (36)의 혼합물을 수득하고, 이를 용출제로서 10% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3$ 로 포화됨/ CH_2Cl_2 으로 용출시키면서 섬광 크로마토그래피함으로써 추가로 분리시켜 표적 화합물(35) 0.13g과 표적 화합물(36) 0.17g을 수득한다.

화합물 (35): mp = 116-117; MS (FAB) m/z 487 (MH^+).

화합물 (36): mp = 111-112; MS (FAB) m/z 487 (MH^+).

실시예 4

화합물(37) 및 (38)의 제조



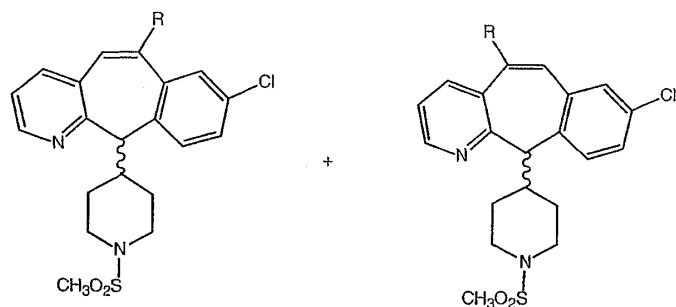
제조 실시예 2, 단계 D의 케톤(0.50g, 1.23mmol), 히스타민 (0.21g, 1.8mmol) 및 p-톨루엔 설폰산(모노하이드레이트)을 무수 톨루엔(40ml)에 용해시키고, 딘 스타크 트랩 장치에서 24시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키며, NaHCO_3 로 추출한다. 이어서, 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고 건조 농축시킨다. 3% $\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3 \text{로 포화됨})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피 함으로써 정제하여 제1 용출 생성물로서 5-치환된 히스타민 부가물(38) 0.17g(28% 수율) 및 제2 용출 생성물로서 6-치환된 히스타민 부가물(37) 0.08g(13% 수율)을 수득한다.

화합물 (37): mp = 124-125; MS (FAB) m/z 498 (MH^+).

화합물 (38): mp = 119-120; MS (FAB) m/z 498 (MH^+).

실시예 5 및 6

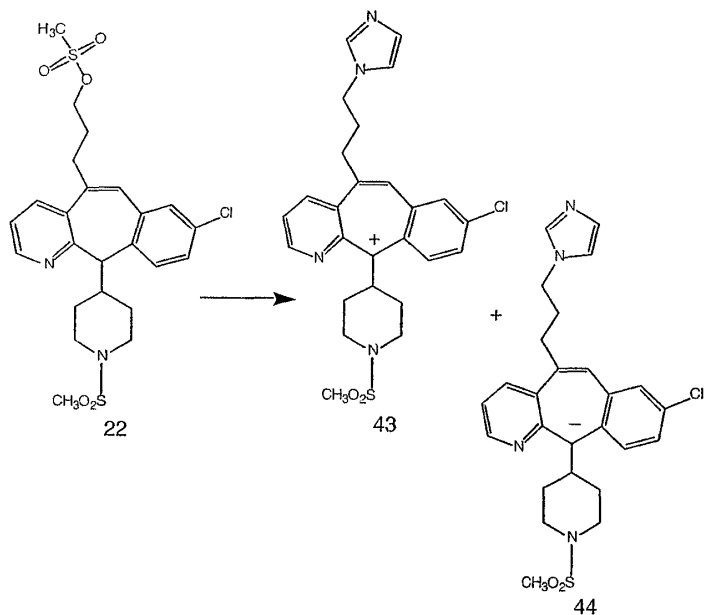
상기와 동일한 과정을 사용하고 적당한 아민으로 대체시킴으로써, 다음 화합 물의 혼합물을 제조한다:



실시예	R=	화합물 번호
5		(39) 및 (40).
6		(41) 및 (42).

실시예 7

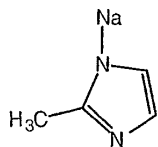
화합물(43) 및 (44)의 제조



DMF(20ml) 중의 제조 실시예 3, 단계 C로부터의 표제 화합물(22)(1.0g, 2.03mmol)의 용액에 이미다졸릴나트륨(0.257g, 2.85mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 90°C로 가열한다. 반응물을 냉각시키고, DMF를 제거한다. 포화 중탄산나트륨을 가한 다음 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시킨다. 조 생성물을, 3% CH_3OH :암모니아로 포화됨- CH_2Cl_2 로 용출시키면서 바이오타지 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 에난티오머성 혼합물로서 수득한다. 이 혼합물을 35 내지 40% 이소프로판올-헥산:0.2% 디에틸 아민으로 용출시키면서 조절적(Prep) HPLC 키랄 AD 칼럼 상에서 순수한 에난티오머로 분리시켜 표제 화합물(43) 및 (44)를 수득한다: MS 497(MH⁺).

실시예 8

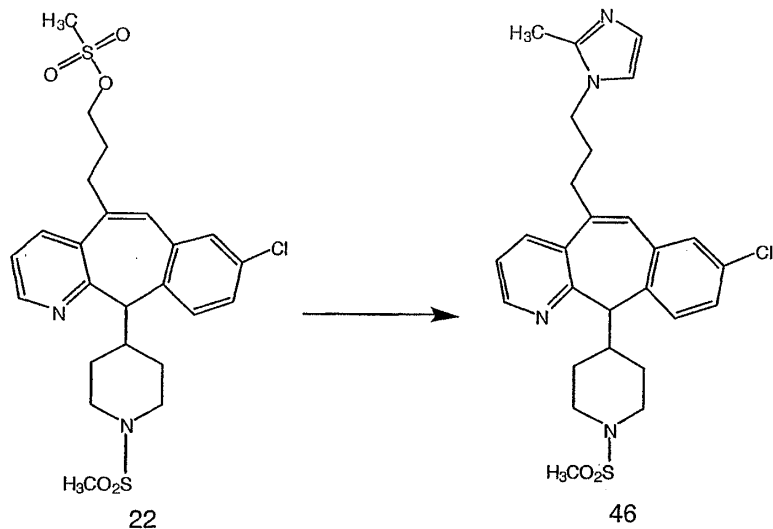
단계 A: 화합물(45)의 제조



45

2-메틸이미다졸을 DMF(10ml)에 용해시킨다. 이에 1당량의 NaH를 가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다.

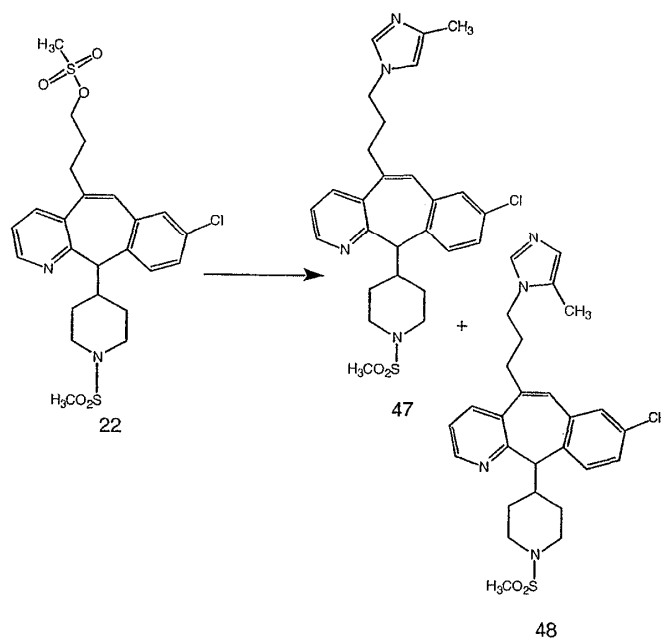
단계 B: 화합물(46)의 제조



이미다졸릴 나트륨을 2-메틸 이미다졸릴 나트륨(45)으로 대체시키면서, 실시예 7에 기재된 바와 유사한 과정을 수행하여, 표제 화합물(46)의 라세미 혼합물을 제조한다: MS 511(MH⁺).

실시예 9

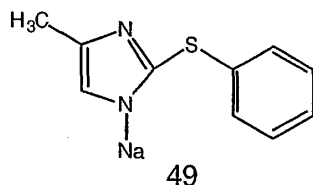
화합물(47)과 (48)의 혼합물



실시에 8에서와 동일한 방식으로, 단계 A에서 4-메틸 이미다졸로 대체시키면서 화합물(22)을 반응시켜 4 및 5-메틸 치환된 이미다졸 유도체(47)과 (48)의 혼합물을 수득한다.

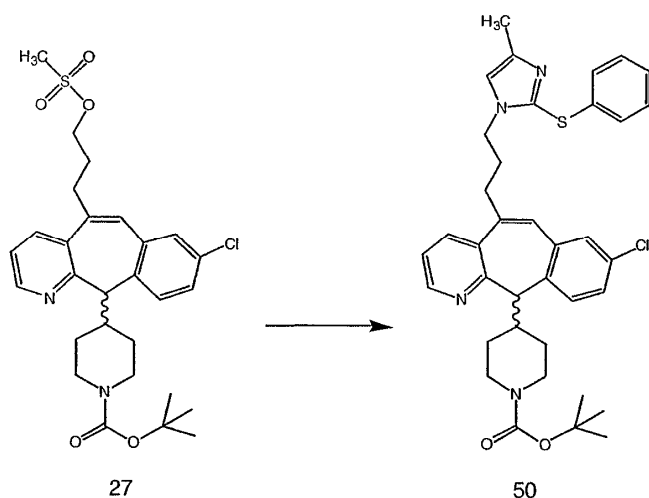
실시에 10

단계 A: 화합물(49)의 제조



-78°C에서 THF(250ml) 중의 다음 문헌[참조: Whitten, J.P., J. Org. Chem. 1986, 51, 1891-1894]의 과정에 따라서 제조된 SEM 보호된 메틸 이미다졸(30g, 0.141mole)에 2.5M n-부틸 리튬(74ml, 0.184mole)을 1시간에 걸쳐 가한다. 이 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반시킨 다음, THF(125ml) 중의 디페닐 디설파이드(34.27g, 0.155mole)의 용액을 1/2시간에 걸쳐 가한다. 이 혼합물을 교반시키고 밤새 실온으로 가온시킨다. 용매를 제거한 다음, 잔사를 에틸 아세테이트(250ml)로 희석시키고, 1.0M NaOH(5 x 50ml)로 세척한 후 염수(50ml)로 세척한다. 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시킨다. 조 생성물(45.28g, 0.141mole)을 에탄올(100ml) 및 5M 수성 HCl(100ml)에 용해시키고 60°C에서 12시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고, 잔사를 증류수에 용해시킨다. 5M 수성 NaOH를 pH=8이 될 때까지 가한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시킨다. 70% 헥산:아세톤으로 용출시키면서 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득한다. 아민을 DMF 중의 NaH(1당량)과 1시간 동안 추가로 반응시켜 표제 화합물(49)을 수득한다.

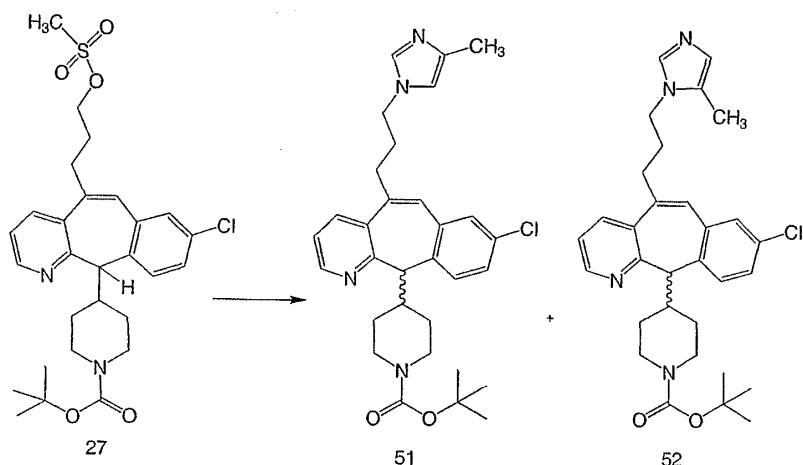
단계 B: 화합물(50)의 제조



실시에 8에서와 동일한 방식으로, 4-메틸-2-페닐설파닐-1H-이미다졸 나트륨(49)로 대체시키면서, 제조 실시예 4, 단계 E로부터의 화합물(27)을 반응시켜 표제 화합물(50)을 연황색 고체로서 수득한다: MS 643(MH⁺).

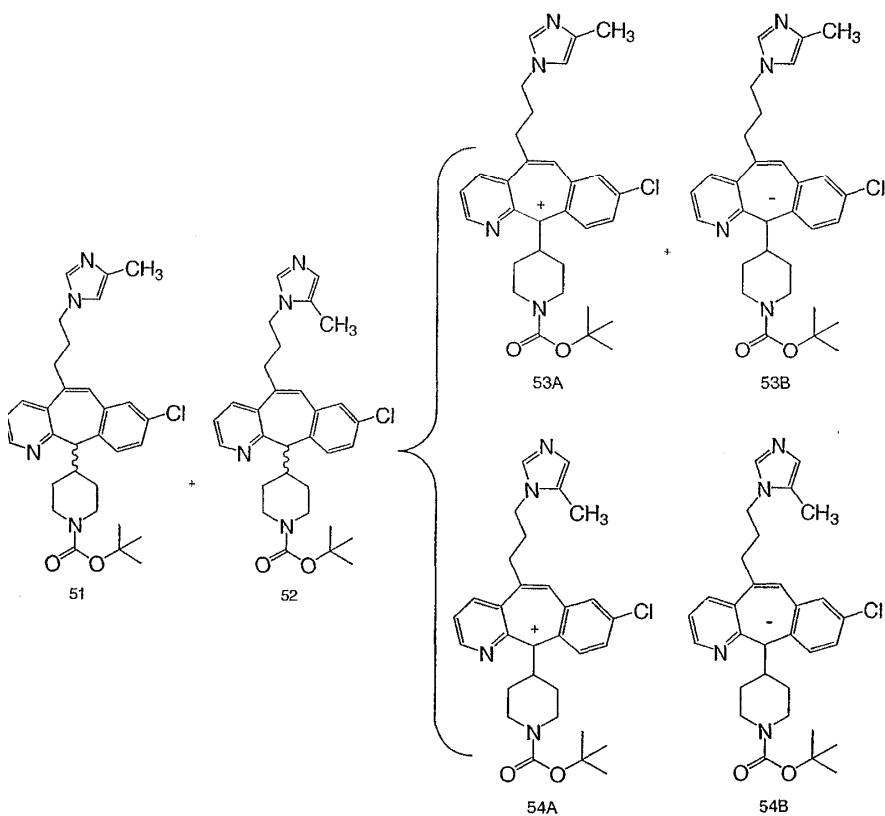
실시에 11

단계 A: 화합물(51)과 (52)의 혼합물



실시에 9에서와 동일한 방식으로, 제조 실시예 4, 단계 E로부터의 화합물(27)을 처리하여 4 및 5-치환된 이미다졸 표제 화합물(51)과 (52)의 혼합물을 수득한다.

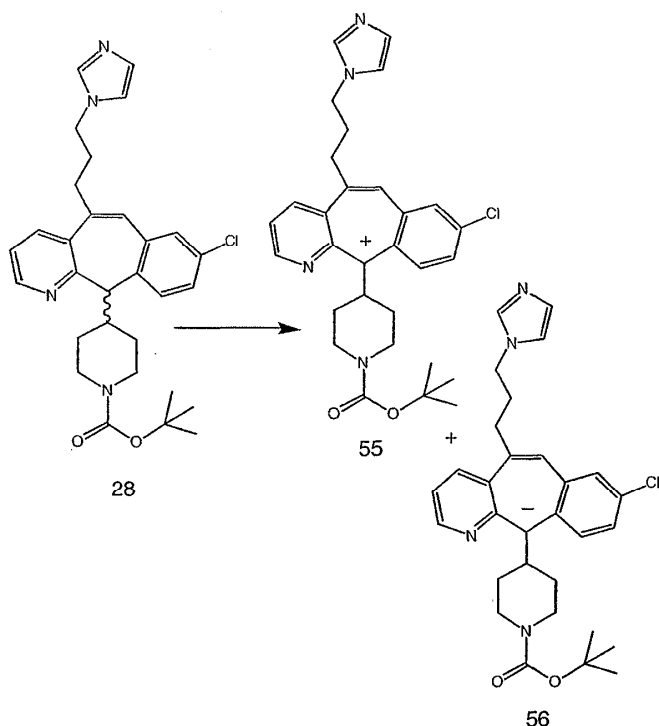
단계 B: 순수한 (+, -) 화합물(53A) amp; (53B); 및 순수한 (+, -) 화합물(54A) amp; (54B)의 제조



20% 이소프로판올-헥산:0.2% 디에틸 아민으로 용출시키면서 조절적 HPLC 키랄 AD 칼럼을 사용하여, 상기 단계 A로부터의 화합물을 (4 및 5)(+) - 에난티오머 및 (4 및 5)(-) - 에난티오머의 혼합물로 추가로 분리시킨다: MS 532(MH⁺). 이어서, 순수한 (+) 및 (-) 에난티오머 쌍을, 0°C에서 출발하고 3시간에 걸쳐 실온으로 가온시키면서 CH₂Cl₂ 중의 트리페닐 메틸 클로라이드(Aldrich)와 반응시킨다. 조 생성물을 50% 에틸 아세테이트-아세톤으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 순수한 (+) 및 (-) -4-메틸 치환된 에난티오머(53A) 및 (53B)을 수득한다: MS 533(MH⁺). 이어서, 상기 칼럼을 100% 메탄올로 플러싱하고, 이 분획을 농축시키고, 잔사를 암모니아로 포화된 메탄올로 환류 온도에서 밤새 처리한다. 이 생성물을 50% 에틸 아세테이트-아세톤으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 순수한 (+) 및 (-) -5-메틸 치환된 에난티오머(54A) 및 (54B)을 수득한다: MS 533(MH⁺).

실시에 12

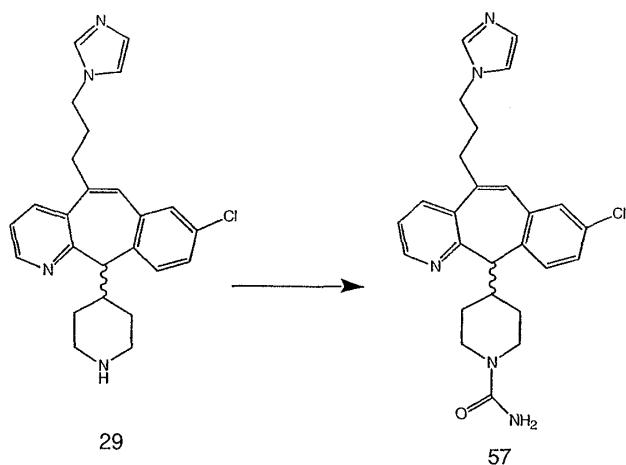
화합물(55) 및 (56)의 제조



제조 실시예 4, 단계 F로부터의 화합물(28)을, 20% 이소프로판올:헥산:0.2% 디에틸 아민으로 용출시키면서 키랄 A D 칼럼을 사용하여 조제적 HPLC함으로써 순수한 에난티오머로 분리시켜, 순수한 표제 화합물(55) 및 (56)을 수득한다: MS 519(MH⁺).

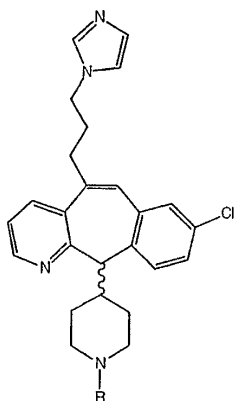
실시예 13

화합물(57)의 제조



제조 실시예 4, 단계 G로부터의 화합물(29)(0.20g, 0.48mmol)을 CH₂Cl₂ (10ml)에 용해시킨다. 트리에틸 아민(0.30ml, 1.92mmol)을 가한 다음, 트리메틸실릴 이소시아네이트(Aldrich)(1.3ml, 9.6mmol)를 가하고 실온에서 밤새 교반시킨다. 반응물을 1.0N NaOH로 급냉시키고 CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시킨다. 3 내지 5% 메탄올(암모니아로 포화됨)-CH₂Cl₂로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(57)을 백색 고체로서 수득한다: MS 464(MH⁺).

실시예 14 및 15

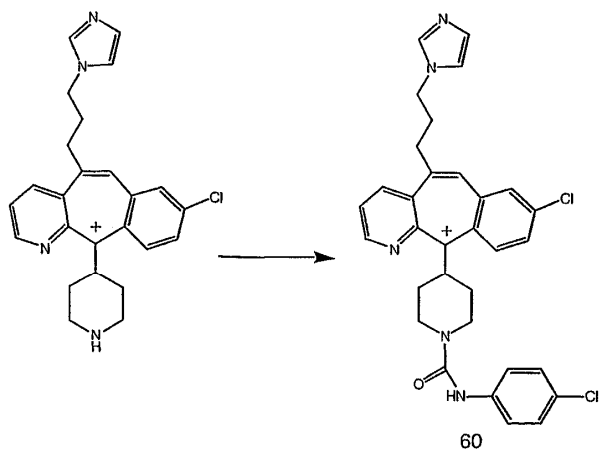


적당한 이소시아네이트로 대체시키고 상기 실시예 13에 기재된 과정을 수행하여, 다음 화합물을 제조한다:

실시예	R=	화합물 번호
14		(58). MS 518 (MH ⁺).
15		(59). MS 544 (MH ⁺).

실시예 16

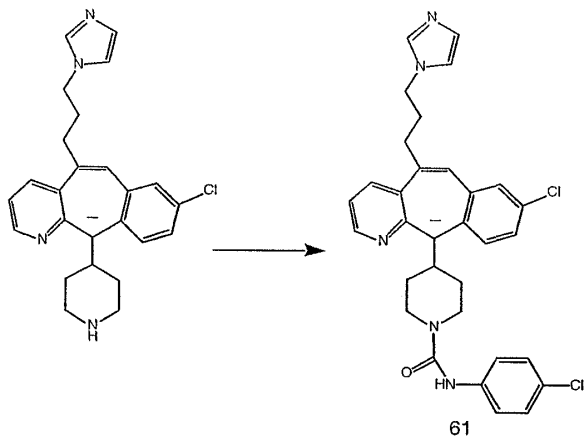
화합물(60)의 제조



제조 실시예 4, 단계 G에 기재된 과정을 수행하여, 화합물(55)을 탈보호시켜 출발 아민의 (+) 에난티오머를 수득한 다음, 이를 상기 실시예 13에서와 동일한 방식으로 4-클로로페닐 이소시아네이트(Aldrich)(0.05g, 0.34mmol)과 반응시켜 표제 화합물(60)을 백색 고체로서 수득한다: MS 572(MH⁺).

실시예 17

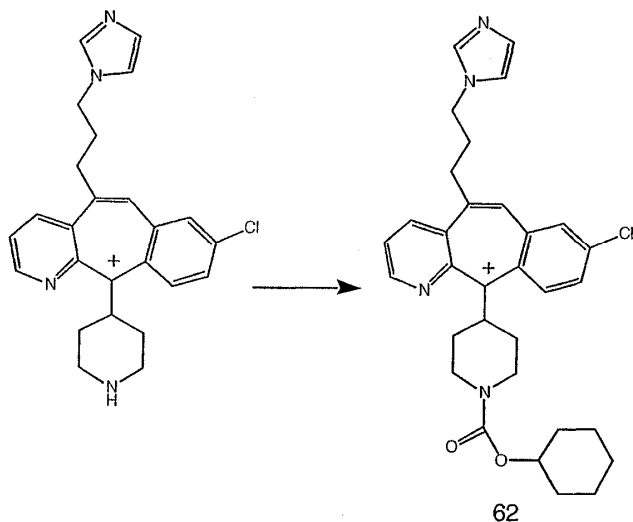
화합물(61)의 제조



제조 실시예 4, 단계 G에 기재된 과정을 수행하여, 화합물(56)을 탈보호시켜 출발 아민의 (-) 에난티오머를 수득한다. 이를 상기 실시예 16에서와 동일한 방식으로 반응시켜 표제 화합물(61)을 백색 고체로서 수득한다: MS 572(MH⁺).

실시예 18

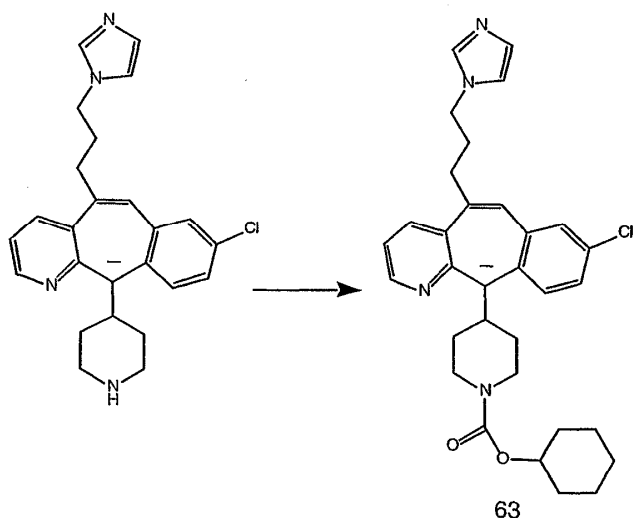
화합물(62)의 제조



이소시아네이트를 사이클로헥실 클로로포르메이트(BASF)로 대체시키면서 실시예 16에 기재된 과정을 수행하여, 표제 화합물(62)을 백색 고체로서 수득한다: MS 545(MH⁺).

실시예 19

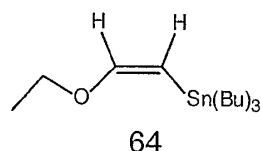
화합물(63)의 제조



실시에 17로부터의 출발 아민의 (-) 에난티오머로 대체시키면서 상기 실시에 18에 기재된 바와 동일한 과정을 수행하여, 표제 화합물(63)을 백색 고체로서 수득한다: MS 545(MH⁺).

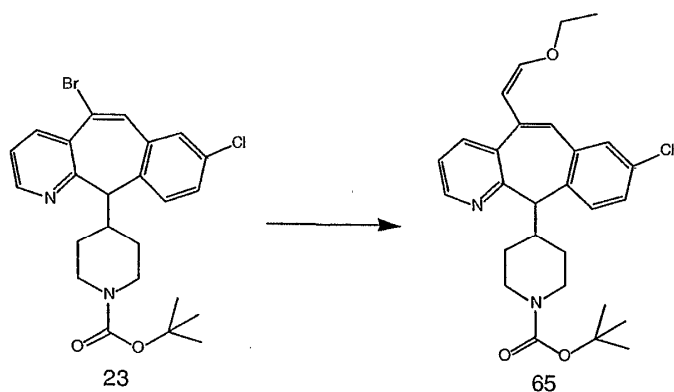
제조 실시예 6

단계 A: 트리부틸-(2-에톡시-비닐)-스태네이트(64)의 제조

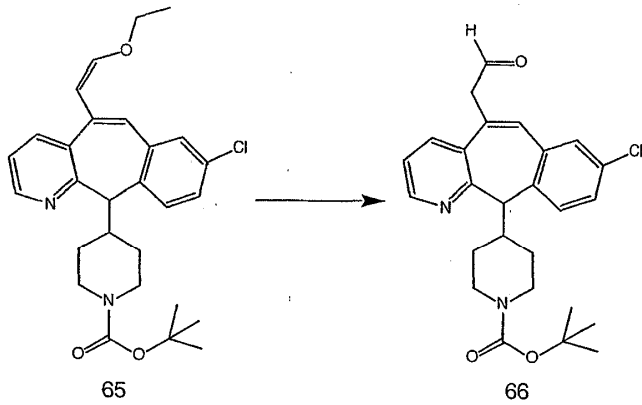


밀봉된 튜브에 에톡시 에틴(Fluka)을 가한 다음 트리부틸틴 하이드라이드(Aldrich)를 가하고 2일 동안 55°C로 가열한다. 이어서, 반응 혼합물을 적갈색 액체로 농축시킨다. 증류시킴으로써 정제하여 표제 화합물(64)을 회색 액체로서 수득한다: bp 범위 98-115°C(0.35 내지 0.2mmHg).

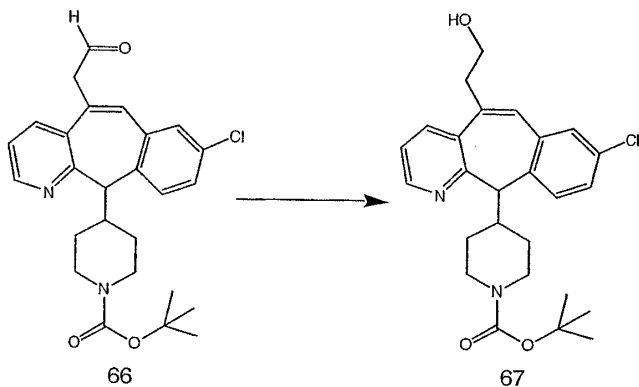
단계 B: 화합물(65)의 제조



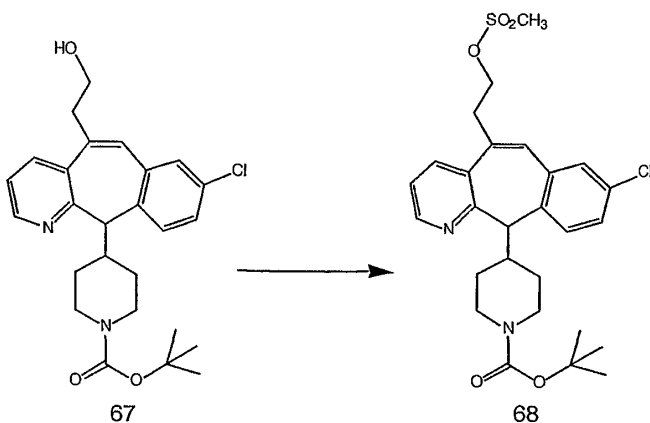
DMF(50ml) 중의 제조 실시예 4, 단계 A로부터의 화합물(23)(6.51g, 13.29mM), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(Aldrich)(0.373g, 0.53mM) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드(Aldrich)(3.69g, 13.29mM)의 용액에 제조 실시예 6, 단계 A로부터의 화합물(64)을 가한다. 반응물을 질소 대기하 75-80°C에서 밤새 교반시킨다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, H₂O(70ml) 중의 KF(0.93g, 15.94mM)의 용액을 가한다. 첨가시 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반시킨 다음, CH₂Cl₂를 가하며 15분 더 교반시킨다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키며, 여과 및 농축시킨다. 1:3% 내지 1:1% 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(65)을 황색 고체로서 수득한다: mp 86-90°C.

단계 C: 화합물(66)의 제조

THF/H₂O(33.7ml/7.3ml) 중의 제조 실시예 6, 단계 B로부터의 화합물(65)(3.25g, 6.76mM)의 용액에 수은(II) 아세테이트를 가한다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반시키면, 이때 침전물이 형성된다. 이 혼합물에 포화 KI 용액(70-80ml)을 가하고 5분 동안 교반시킨다. CH₂Cl₂을 가하고 1시간 동안 교반시킨다. 반응물을 CH₂Cl₂(2 x 100ml)로 추출한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시켜 표제 화합물(66)을 연갈색 고체로서 수득한다: MS 453(MH⁺).

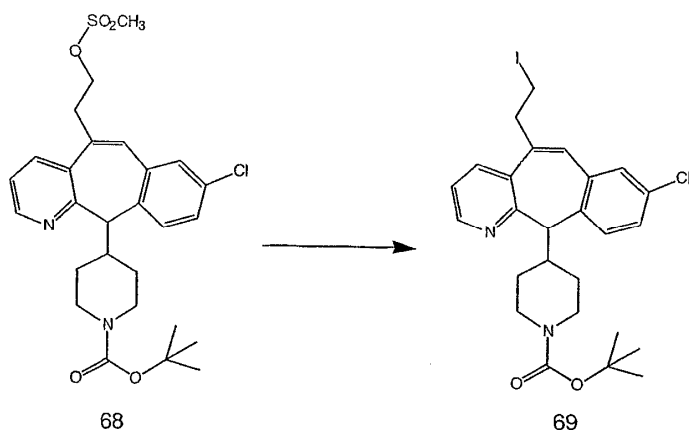
단계 D: 화합물(67)의 제조

에탄올(40ml) 중의 제조 실시예 6, 단계 C로부터의 화합물(66)(3.06g, 6.8mM)의 용액에 수소화붕소 나트륨(0.31g, 8.1mM)을 7분에 걸쳐 2분획으로 나누어 가한다. 반응물을 45분 동안 교반시킨 다음, 농축시키고, 에틸 아세테이트에 흡수시키며 염수로 세척한다. 염수 층을 부가의 에틸 아세테이트로 재추출한 다음, 유기 층과 합하고, 황산마그네슘 상으로 건조시키며, 여과 및 고체로 농축시킨다. 1:1 내지 5:1 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 추가로 정제하여 표제 화합물(67)을 백색 고체로서 수득한다: MP 범위 120-130°C; MS 455(MH⁺).

단계 E: 화합물(68)의 제조

제조 실시예 6, 단계 D로부터의 화합물(67)을 제조 실시예 3, 단계 C에 기재된 바와 동일한 방식으로 반응시켜 표제 화합물(68)을 복숭아색 고체로서 수득한다.

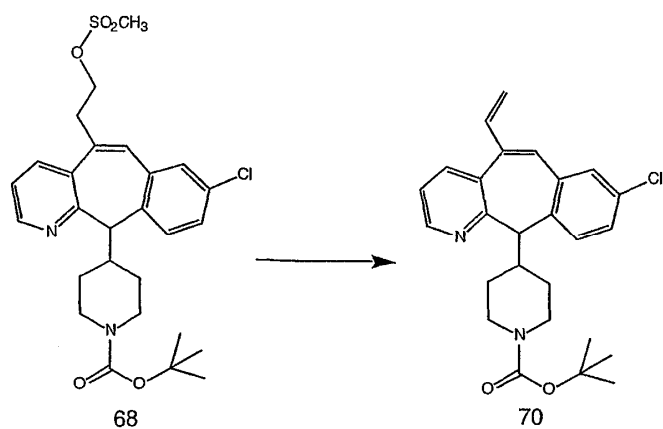
단계 F: 화합물(69)의 제조



제조 실시예 6, 단계 D로부터의 화합물(68)(0.1g, 0.19mM)을 THF(2.5ml)에 용해시킨다. 이 혼합물에 LiI(Aldrich)(0.064g, 0.48mM)을 가하고 실온에서 밤새 교반시킨다. 반응 혼합물을 농축시키고, CH_2Cl_2 에 흡수시키며 염수(2.5ml)로 세척한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시켜 표제 화합물(69)을 황갈색 고체로서 수득한다.

실시예 20

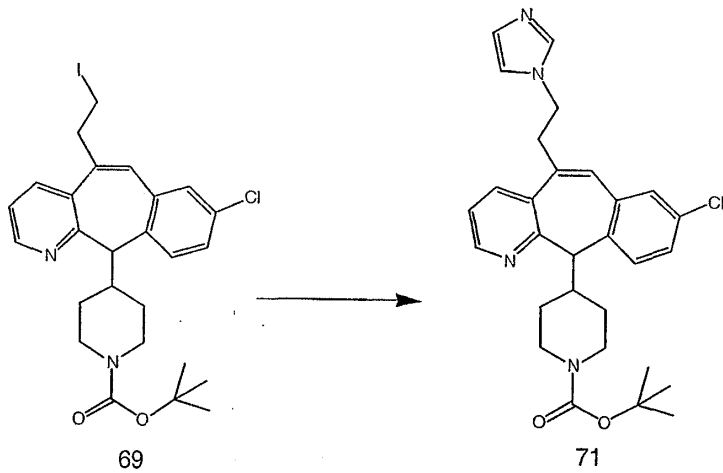
화합물(70)의 제조



제조 실시예 6, 단계 E로부터의 화합물(68)을 실시예 8, 단계 B에 기재된 바와 동일한 방식으로 반응시켜 표제 화합물(70)을 백색 고체로서 수득한다: mp 94-101°C.

실시예 21

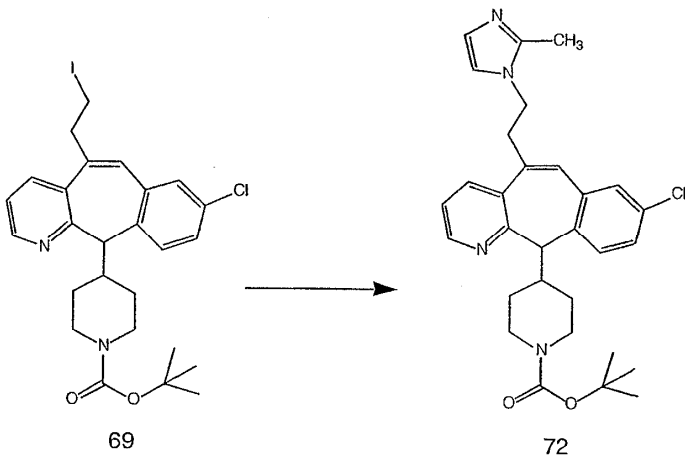
화합물(71)의 제조



CH₃CN(1ml) 중의 제조 실시예 6, 단계 F로부터의 화합물(69)(0.3g, 0.05mM)에 이미다졸(Aldrich)(0.014g, 0.2mM)을 가한다. 반응물을 52°C로 가열하고 밤새 교반시킨다. 반응물을 냉각시키고, 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트로 희석시키고 염수로 세척한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시킨다. 생성물을 0 내지 5% 메탄올(암모니아로 포화됨):CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(71)을 백색 고체로서 수득한다: mp 95-104°C; MS 505(MH⁺).

실시예 22

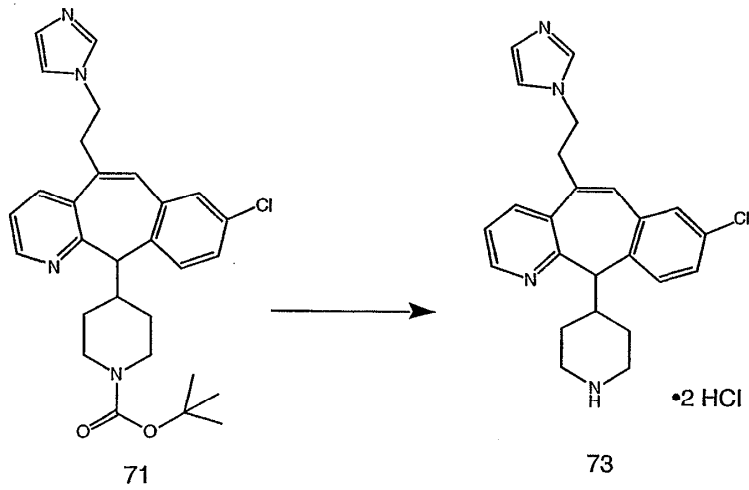
화합물(72)의 제조



이미다졸을 2-메틸 이미다졸로 대체시키고 실시예 21에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜, 표제 화합물(72)을 연갈색 고체로서 수득한다: mp 93-104°C.

실시예 23

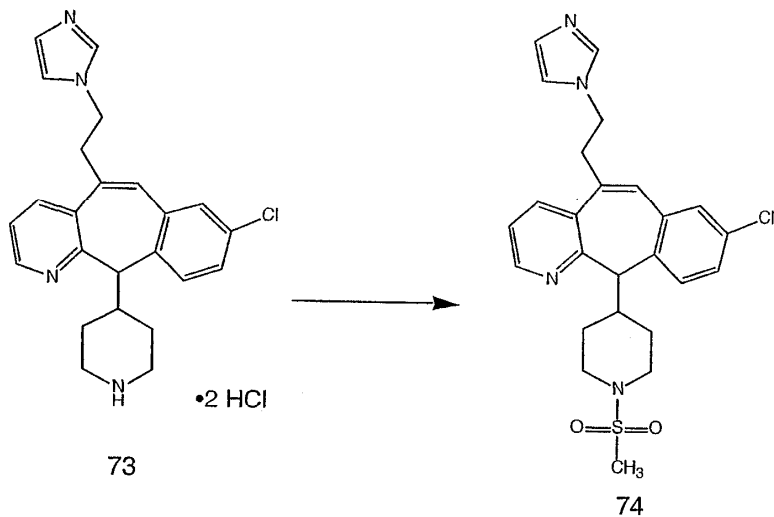
화합물(73)의 제조



실시에 21로부터의 화합물(71)(0.31g, 0.06mM)을 4M HCl/디옥산(0.5ml)에 용해시키고 1시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물(73)을 연황색 고체로서 수득한다: mp 195-205°C.

실시에 24

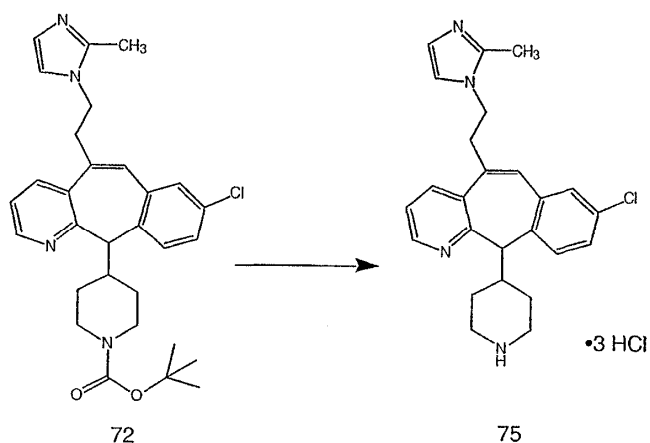
화합물(74)의 제조



CH₂Cl₂ 중의 실시에 23으로부터의 화합물(73)(0.026g, 0.05mM)의 용액에 트리에틸 아민(Aldrich)(0.046ml, 0.33mM)을 가한 다음 메탄 설폰일 클로라이드(Aldrich)(0.01ml, 0.1mM)을 가한다. 반응물을 실온에서 36시간 동안 교반시킨다. 반응물을 포화 중탄산나트륨(50ml)으로 급냉시키고 에틸 아세테이트(2 x 75ml)로 추출한다. 유기 층을 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시킨다. 생성물을 90:10 CH₂Cl₂:메탄올(암모니아로 포화됨)로 용출시키면서 조제적 박층 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(74)을 수득한다: mp 105-116°C.

실시에 25

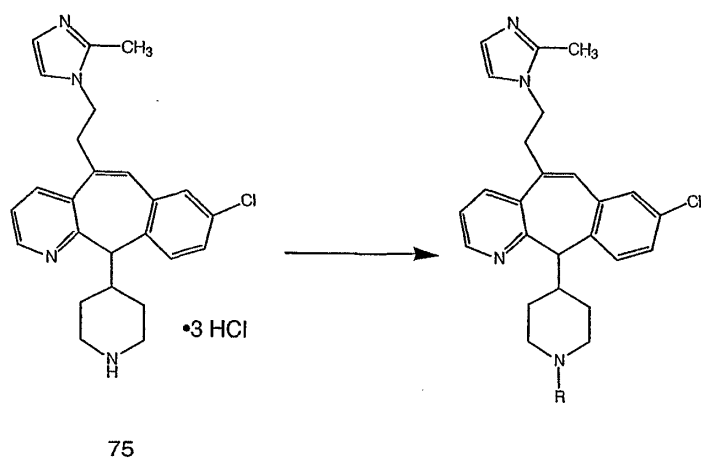
화합물(75)의 제조



실시에 22로부터의 화합물(72)을 2시간에 걸쳐 4M HCl/디옥산과 함께 교반시킨다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물(75)을 회색 고체로서 수득한다: mp 185-203°C.

실시에 26 내지 29

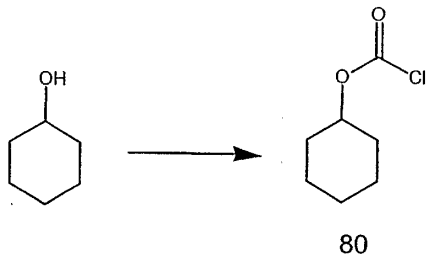
실시에 13에 기재된 바와 동일한 방식으로 실시에 25로부터의 화합물(75)을 반응시키고 적당한 이소시아네이트로 대체시켜, 다음 화합물을 제조한다:



실시에	R=	화합물 번호
26		(76). mp 133-144°C
27		(77). mp 131-140°C
28		(78). mp 125-132°C.
29		(79). mp 160-172°C

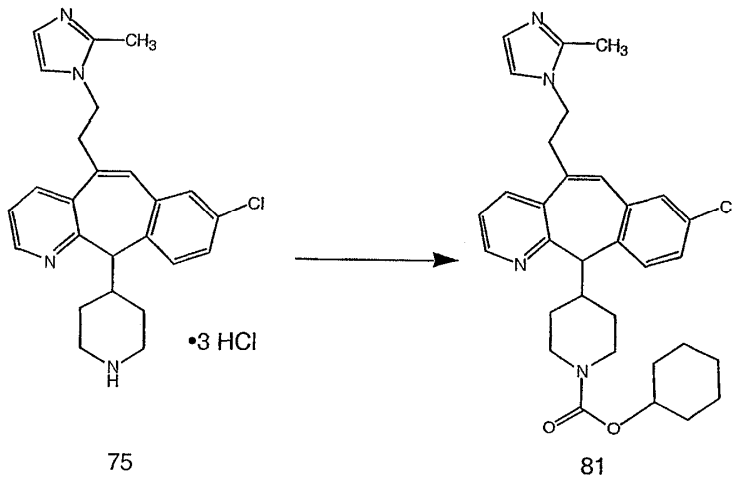
실시에 30

단계 A: 사이클로헥실 클로로포르메이트의 제조



CH_2Cl_2 (50ml) 중의 사이클로헥산올(Aldrich)(25ml, 0.2mol)의 용액을 1시간에 걸쳐 0°C 에서 톨루엔 중의 포스겐 용액(1.93M 용액 262ml, 0.5mol)에 적가한다. 반응물을 3시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고 밤새 교반시킨다. 휘발성 물질을 제거하여 표제 화합물(80)을 무색 액체로서 수득한다.

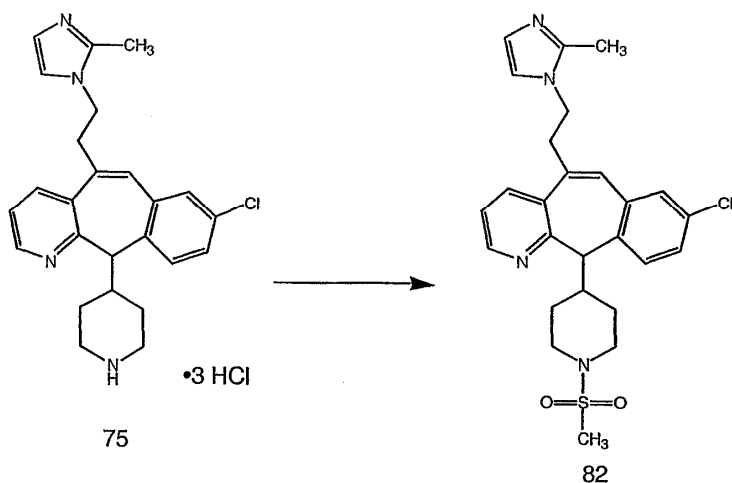
단계 B: 화합물(81)의 제조



실시예 13에 기재된 바와 동일한 방식으로 실시예 25로부터의 화합물(75)을 반응시키고 이소시아네이트를 실시예 30, 단계 A로부터의 산 클로라이드(80)로 대체시켜, 표제 화합물(81)을 회색 반고체로서 수득한다: mp $89-98^\circ\text{C}$.

실시예 31

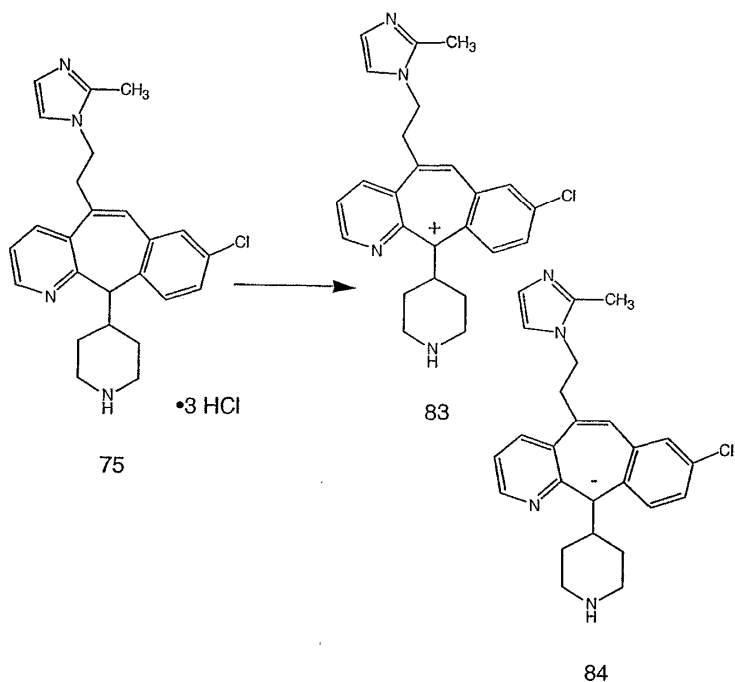
화합물(82)의 제조



실시예 13에 기재된 바와 동일한 방식으로 실시예 25로부터의 화합물(75)을 반응시키고 이소시아네이트를 메탄설폰일 클로라이드로 대체시켜, 표제 화합물(82)을 갈색 반고체로서 수득한다: mp $120-129^\circ\text{C}$.

실시예 32

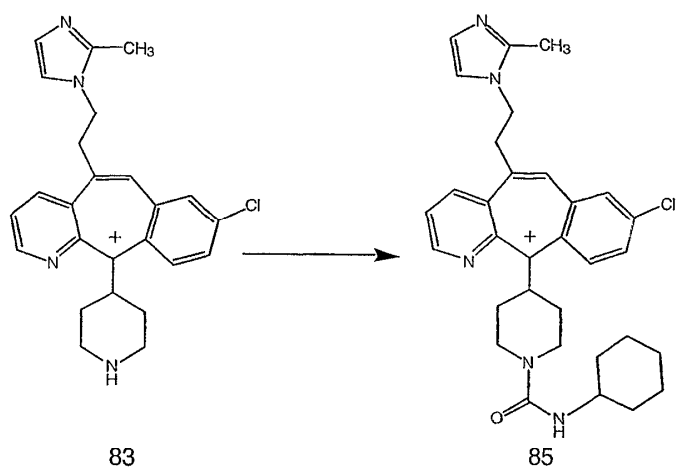
화합물(75)을 (+) 및 (-) 에난티오머(83) 및 (84)로 분리시킴



화합물(75)을, 85:15:0.2% 2-프로판올:헥산/디에틸 아민으로 용출시키면서 조제적 키랄팩-AD 칼럼 크로마토그래피하여 순수한 (+) 및 (-) 에난티오머로 분리시켜 표제 화합물(83) 및 (84)를 각각 수득한다.

실시예 33

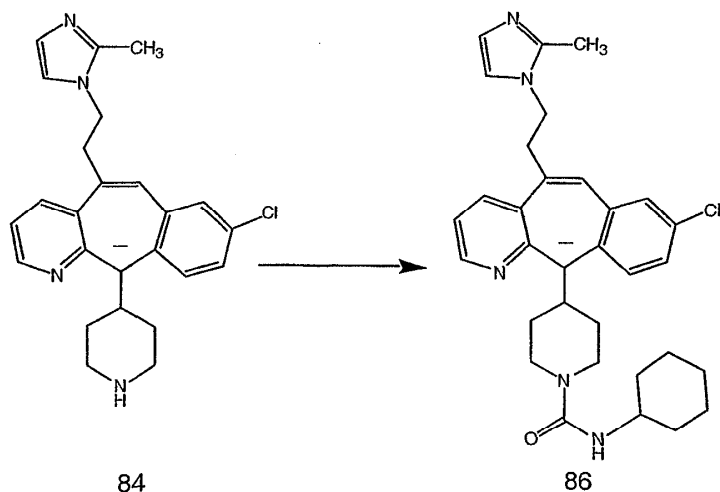
화합물(85)의 제조



화합물(83)을 실시예 27에서와 동일한 방식으로 반응시켜 표제 화합물(85)을 백색 고체로서 수득한다: mp 122-129 °C.

실시예 34

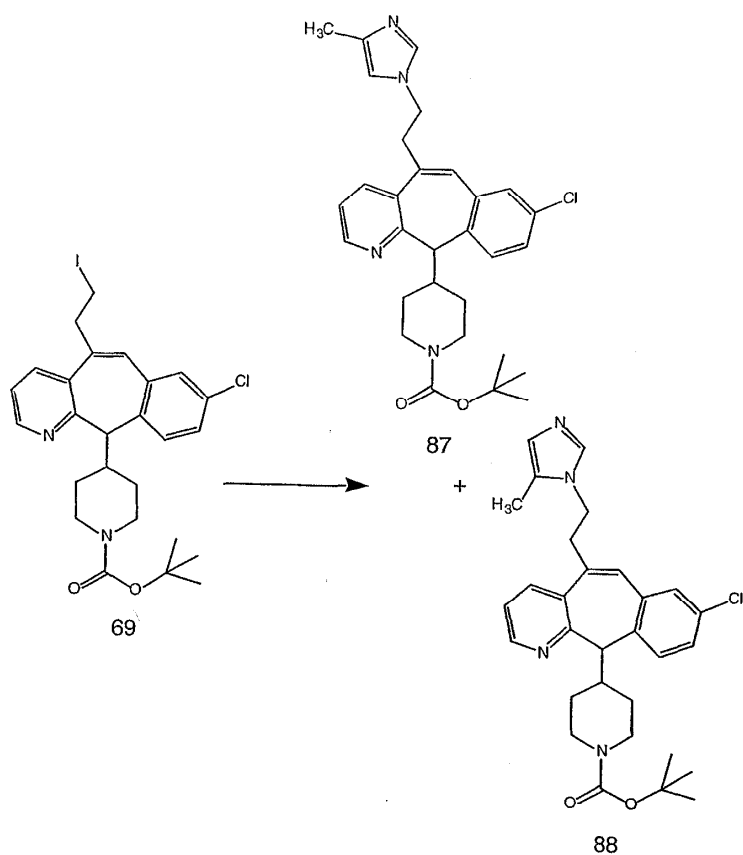
화합물(86)의 제조



화합물(84)을 실시예 27에서와 동일한 방식으로 반응시켜 표제 화합물(86)을 백색 고체로서 수득한다: mp 118-133 °C.

실시예 35

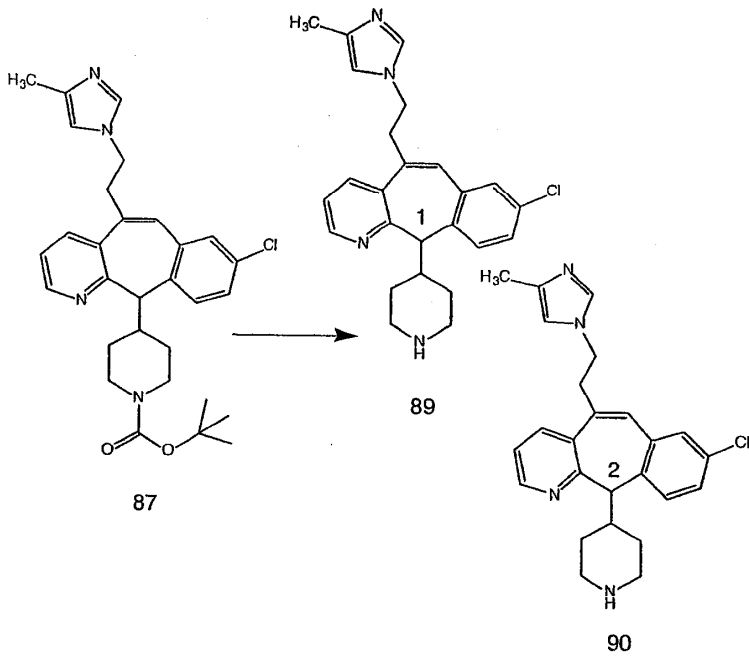
화합물(87) 및 (88)의 제조



실시예 19로부터의 화합물(69)을 실시예 21에서와 동일한 방식으로 반응시키고 이미다졸을 4-메틸 이미다졸로 대체시켜, 4 및 5 치환된 이미다졸 유도체의 혼합물을 수득한다. 이 혼합물(0.234g, 0.45mM)을 트리틸 클로라이드(Aldrich)(0.047g, 0.17mM)로 후속 처리하고, 1:6% 에틸 아세테이트-아세톤으로 용출시키면서 조제적 박층 크로마토그래피함으로써 분리시켜 순수한 이성 체 (87) 및 (88)을 수득한다: mp 97-107°C(백색 고체).

실시예 36

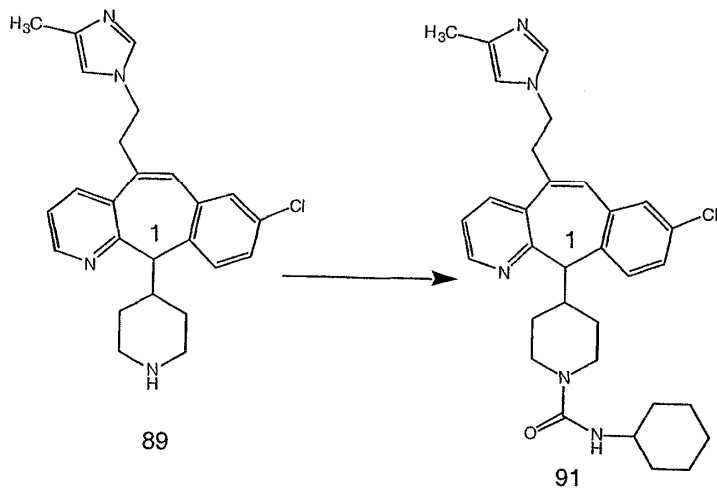
화합물(89)의 제조



실시에 35로부터의 화합물(87)(0.085g, 0.16mM)을 실시에 25에서와 동일한 방식으로 반응시킨다. 이로써 생성된 에난티오머성 혼합물을 15 내지 85% 이소프로판올-헥산-0.2% 디에틸아민으로 용출시키면서 조제적 키랄팩-AD 칼럼 크로마토그래피함으로써 분리시켜, 에난티오머 1 및 2를 회색 고체로서 수득한다.

실시에 37

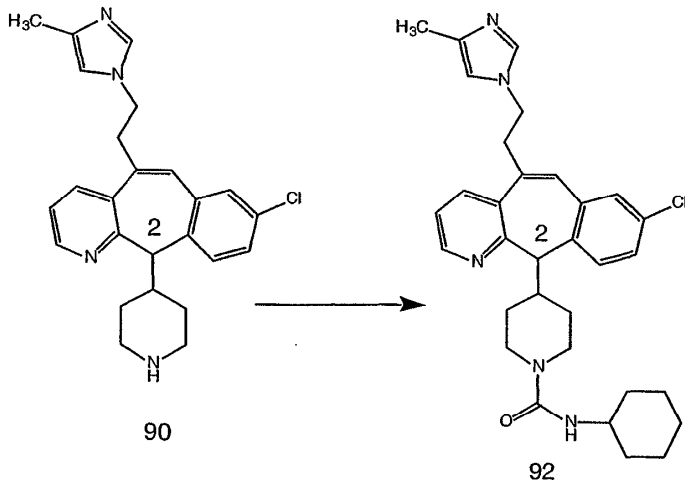
화합물(91)의 제조



실시에 36으로부터의 에난티오머적으로 순수한 화합물(89)(0.02g, 0.049mM)을 실시에 27에서와 유사한 방식으로 반응시켜 표제 화합물(91)을 백색 고체로서 수득한다: mp 130-142°C.

실시에 38

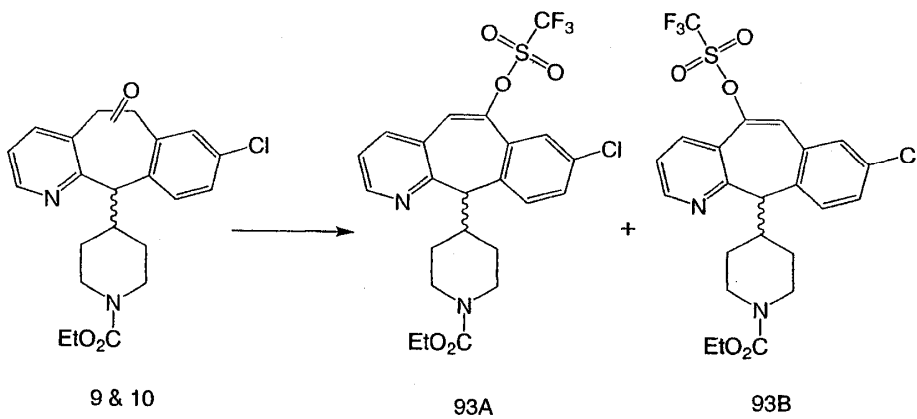
화합물(92)의 제조



실시예 36으로부터의 에난티오머적으로 순수한 화합물(90)(0.023g, 0.054mM)을 실시예 27에서와 유사한 방식으로 반응시켜 표제 화합물(92)을 수득한다: mp 125-135°C.

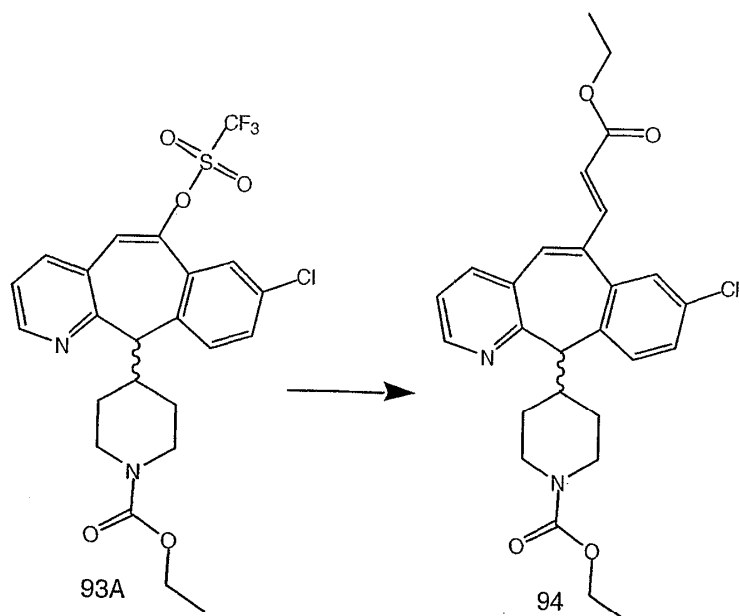
제조 실시예 7

단계 A: 화합물(93A and; B)



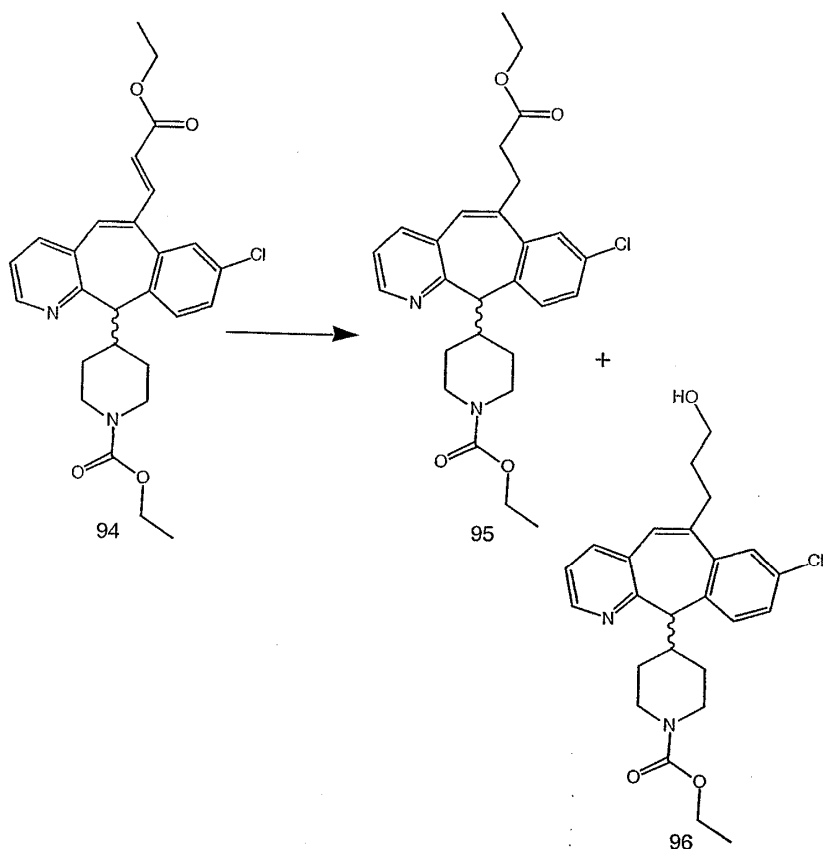
-78°C에서 THF 중의 제조 실시예 1, 단계 F로부터의 피페리지닐 화합물(9)와 (10)의 혼합물을 LDA(1.1당량)과 반응시키고 1.5시간 동안 교반시킨다. 이 혼합물을 -20°C로 가온시킨 다음, N-페닐 트리플루오로메탄 설폰이미드(1.1당량)를 가한다. 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, H₂O로 세척한다. Na₂SO₄ 상으로 건조시키고 농축시킨다. 섬광 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로서 정제 및 분리시켜 순수한 화합물(93A and; 93B)을 수득한다.

단계 B: 화합물(94)의 제조

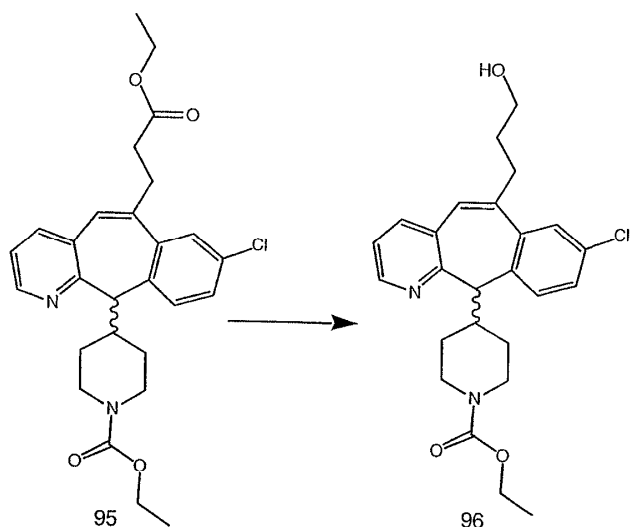


상기로부터의 화합물(93A)을 DMF에 용해시킨다. Et₃N(29당량), 에틸 아크릴레이트(5.4당량), K₂CO₃(5당량), Bu₄NBr(2당량) 및 팔라듐(II) 아세테이트(0.13당량)를 연속해서 가한다. 이 혼합물을 교반시키고 4시간 동안 100 °C로 가열한다. 냉각 후, 혼합물을 농축시키고 잔사를 CH₂Cl₂에 흡수시키고 CH₂Cl₂/H₂O로 추출한다. 유기층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시킨 다음, 잔사를 섬광 실리카 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(94)을 수득한다.

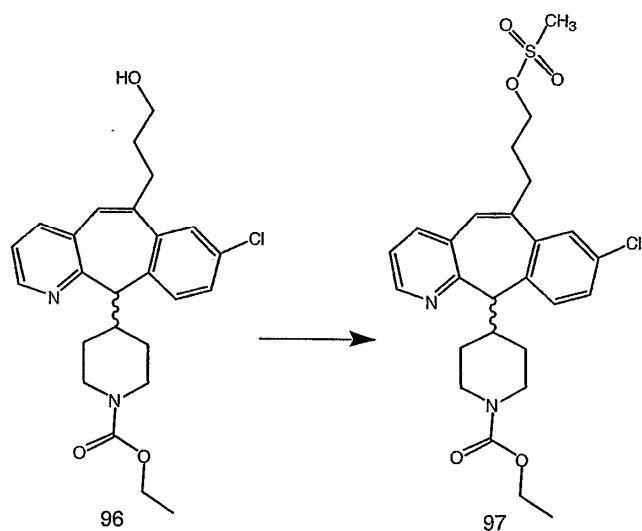
단계 C: 화합물(95)의 제조



화합물(94)을 빙욕 속에서 냉각시킨 EtOH에 용해시키고 NaBH₄(15당량)과 3분 동안 반응시킨다. 이어서, CuCl(2당량)을 가하고 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 여과시키고, 농축시키며 CH₂Cl₂로 추출한다. 물에 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키며, 농축시켜 표제 화합물(95)과 하이드록시 화합물(96)의 혼합물을 수득한다.

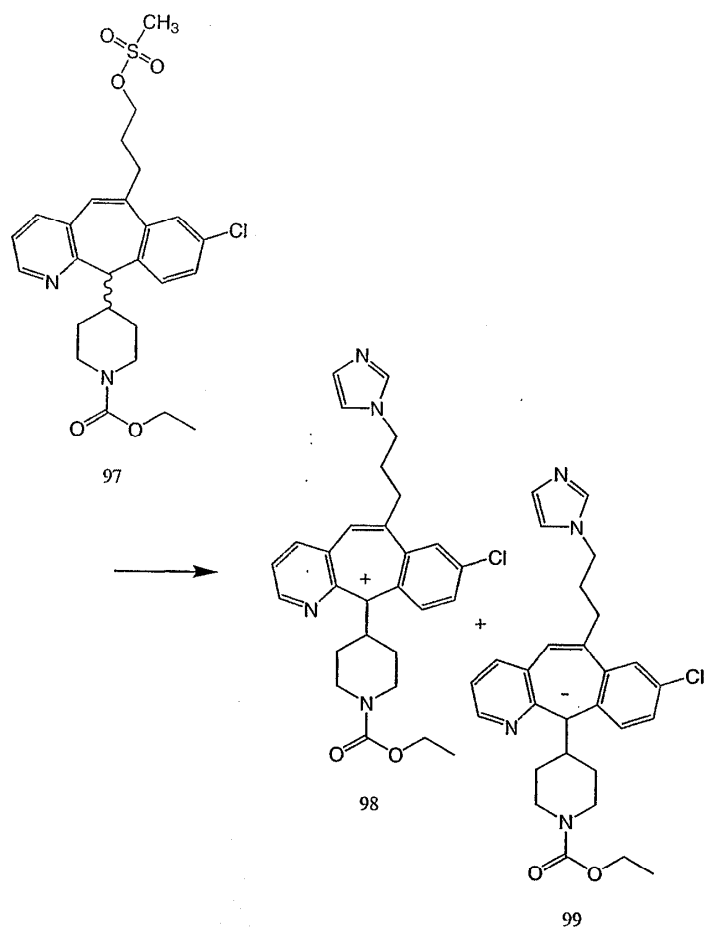
단계 D: 화합물(96)의 제조

이어서, 화합물(95)을 환류 온도에서 4시간 동안 THF 중의 LiBH_4 (3당량)과 추가로 반응시킨다. EtOAc를 가하고 혼합물을 Na_2CO_3 로 세척한 다음, Na_2SO_4 상으로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(96)을 수득한다.

단계 E: 화합물(97)의 제조

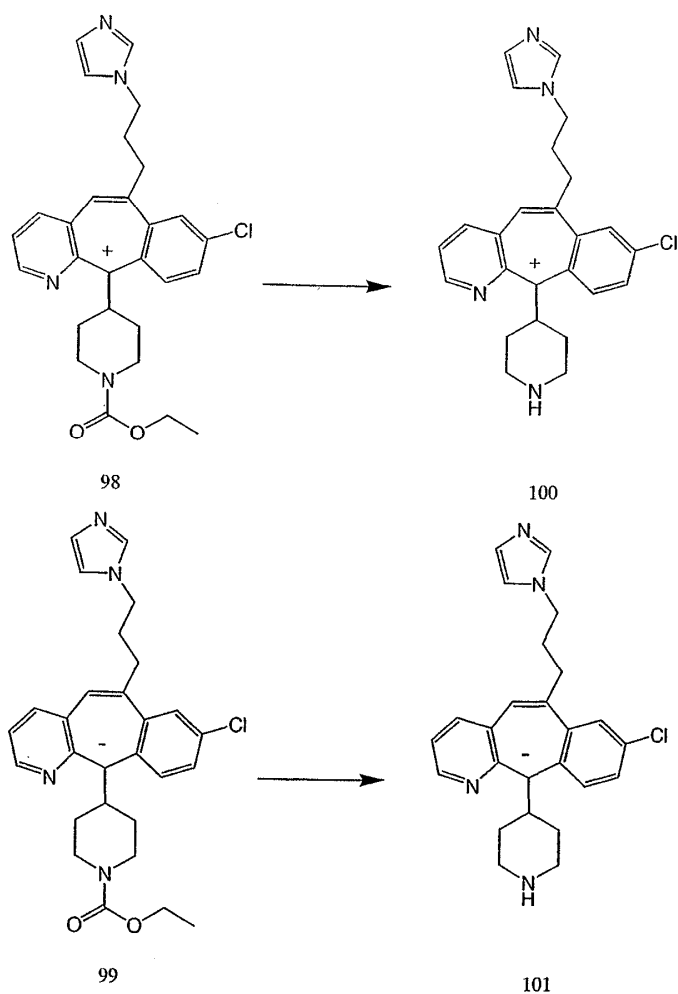
화합물(96)을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, Et_3N (3당량)을 가한 다음 메탄 설폰일클로라이드(1.5당량)를 가한다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 다음 CH_2Cl_2 로 희석시키고, Na_2CO_3 로 세척한다. NaSO_4 상으로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(97)을 수득한다.

단계 F: 화합물(98) 및 (99)



DMF 중의 나트륨 이미다졸(Aldrich)의 용액에 NaH(2당량)을 가한다. 15분 동안 교반시킨 다음, (상기로부터의) 화합물(97)(1당량)을 가하고 실온에서 밤새 교반시킨다. 이 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. Na_2CO_3 로 세척하고, NaSO_4 상으로 건조시킨 다음 여과 및 농축시킨다. 조 생성물을 섬광 실리카 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제한다. 키랄셀 AD 칼럼 상에서 순수한 (+) 에난티오머와 순수한 (-) 에난티오머를 추가로 분리시켜 표제 화합물(98) 및 (99)을 수득한다.

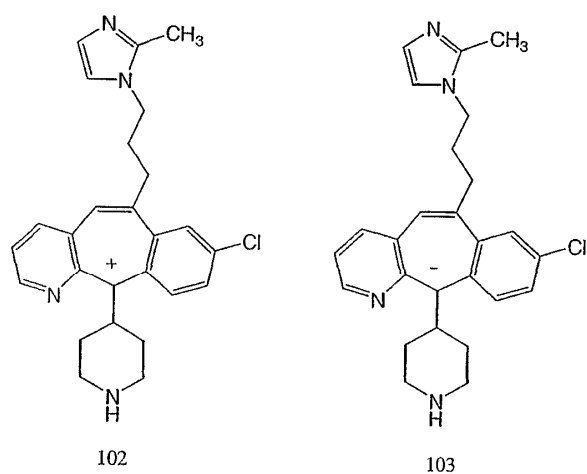
단계 G: 화합물(100) 및 (101)



진한 HCl을 5시간 동안 환류시킴으로써 화합물(98) 및 (99)을 이들의 자유 아민으로 개별적으로 가수분해시킨다. 반응 혼합물을 별개로 얼음에 따라 붓고 NH_4OH 로 염기성화한다. 이 용액을 CH_2Cl_2 로 추출하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키며, 여과 및 농축시켜 표제 화합물(100) 및 (101)을 수득한다.

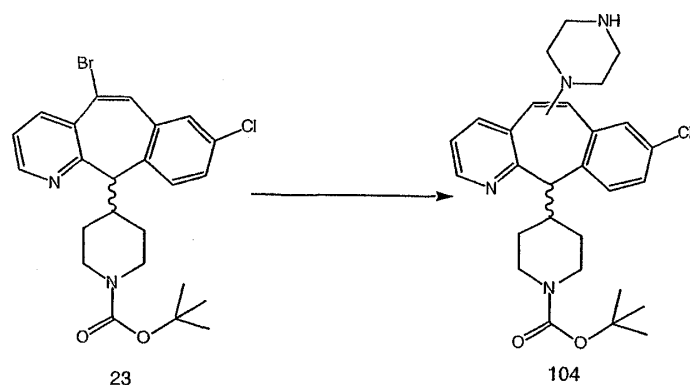
제조 실시예 8

화합물(102) 및 (103)의 제조

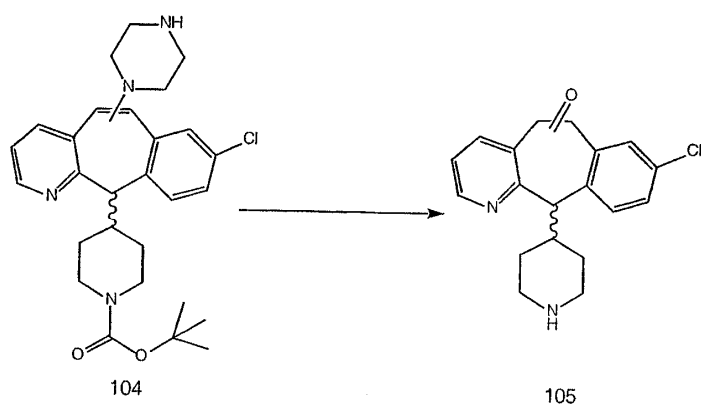


제조 실시예 7, 단계 A 내지 G에 기재된 바와 동일한 방식으로, 단계 F에서 나트륨 이미다졸을 2-메틸 이미다졸로 대체시켜 표제 화합물(102) 및 (103)을 제조한다.

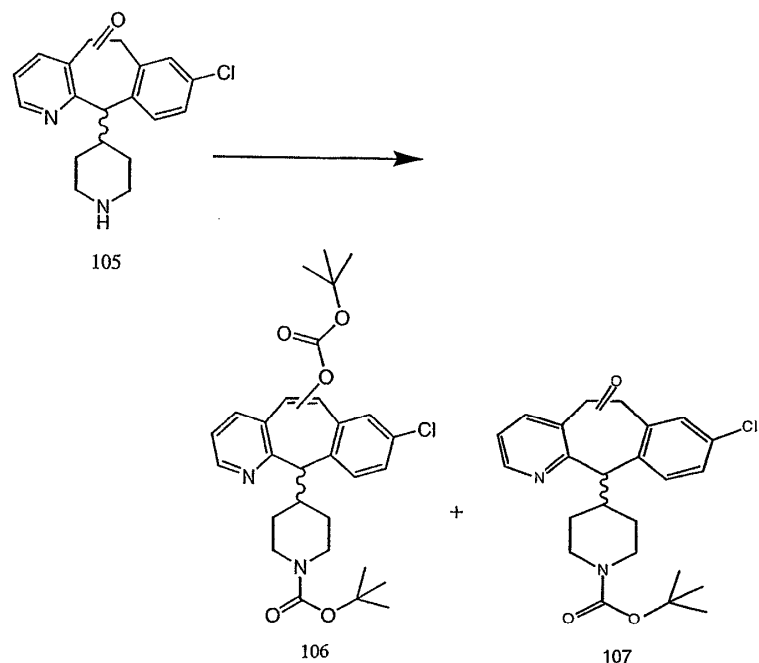
제조 실시예 9

단계 A: 화합물(104)

제조 실시예 4로부터의 화합물(23)을 제조 실시예 1, 단계 E에 기재된 바와 동일한 방식으로 피페라진과 반응시켜 표제 화합물(104)을 수득한다.

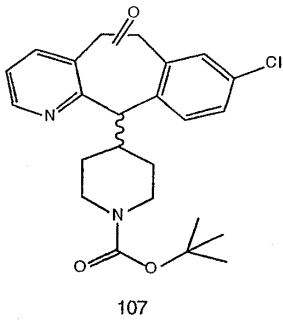
단계 B: 화합물(105)의 제조

상기로부터의 화합물(104)을, 환류 온도에서 밤새 6N HCl을 사용하여 가수분해시킨다. 냉각된 반응 혼합물을 50% w/w NaOH로 염기성화한 다음, 80% THF-EtOAc로 추출한다. 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 표제 화합물(105)을 수득한다.

단계 C: 화합물(106) 및 (107)의 제조

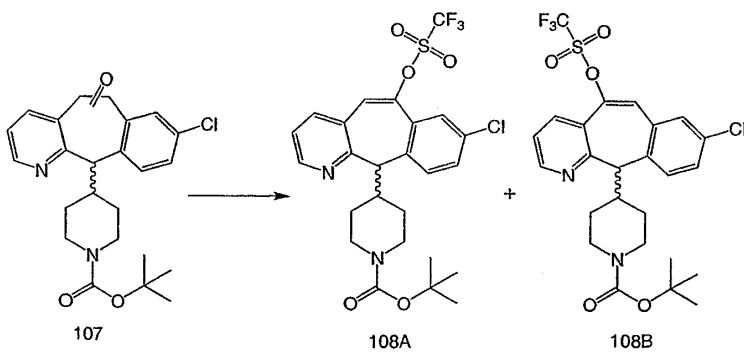
화합물(105)을 50:1 MeOH:H₂O에 용해시킨 다음 디-3급-부틸 디카보네이트(2당량)을 가한다. pH를 9로 조정하고 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 농축시키고 CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 층을 Na₂CO₃로 세척하고, 건조시키며, 여과 및 건조 농축시켜 표제 화합물(106)과 (107)의 혼합물을 수득한다.

단계 D: 화합물(107)의 제조



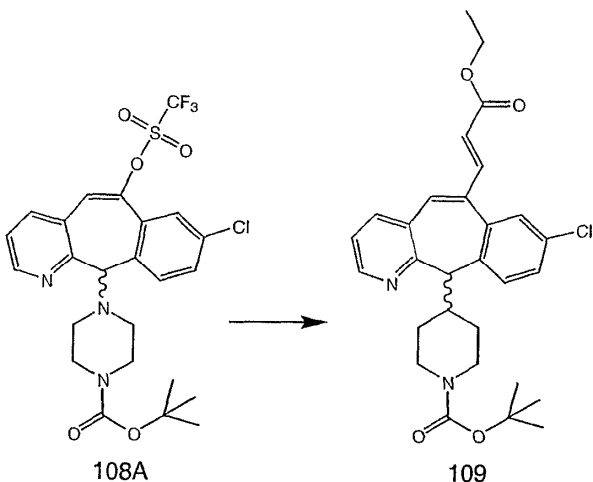
실온에서 80% MeOH/H₂O 중의, 상기 단계 C로부터의 화합물(106)과 (107)의 혼합물에 탄산세슘(2당량)을 가한다. 반응물을 밤새 교반시킨다. 이어서, 이 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂로 추출하며, H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상으로 건조시키며, 여과 및 건조 농축시켜 표제 화합물(107)을 수득한다.

단계 E: 화합물(108A amp; B)의 제조

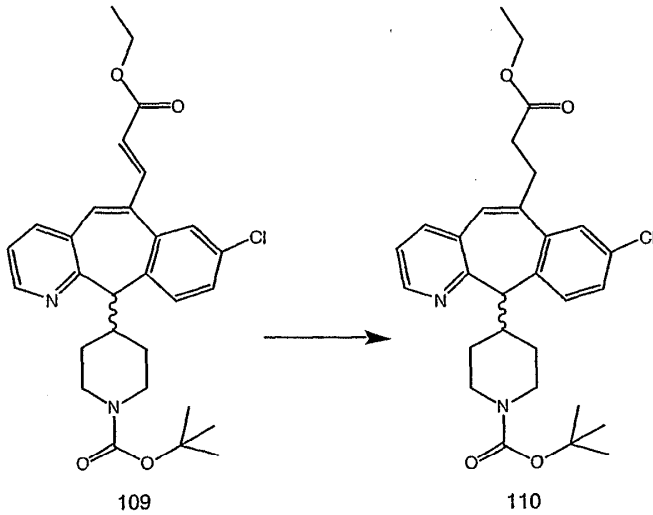


화합물(107)을 제조 실시예 7, 단계 A에 기재된 바와 유사한 방식으로 N-페닐 트리플루오로메탄 설포나이드와 반응시켜 표제 화합물(108A amp; 108B)을 수득한다.

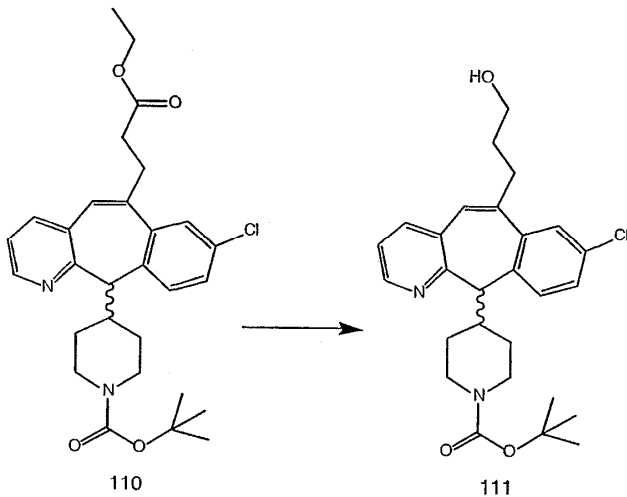
단계 F: 화합물(109)의 제조



화합물(108A)을 제조 실시예 7, 단계 B에 기재된 바와 유사한 방식으로 에틸아크릴레이트와 반응시켜 표제 화합물(109)을 수득한다.

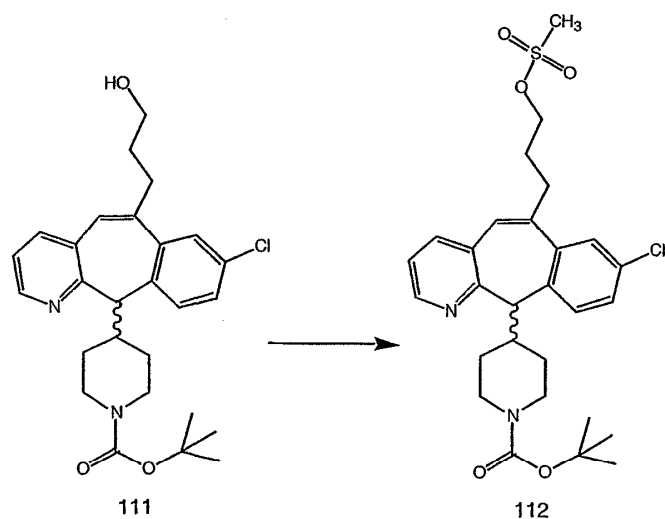
단계 G: 화합물(110)의 제조

화합물(109)을 제조 실시예 7, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 NaBH_4 및 CuCl 와 반응시켜 표제 화합물(110)을 수득한다.

단계 H: 화합물(111)의 제조

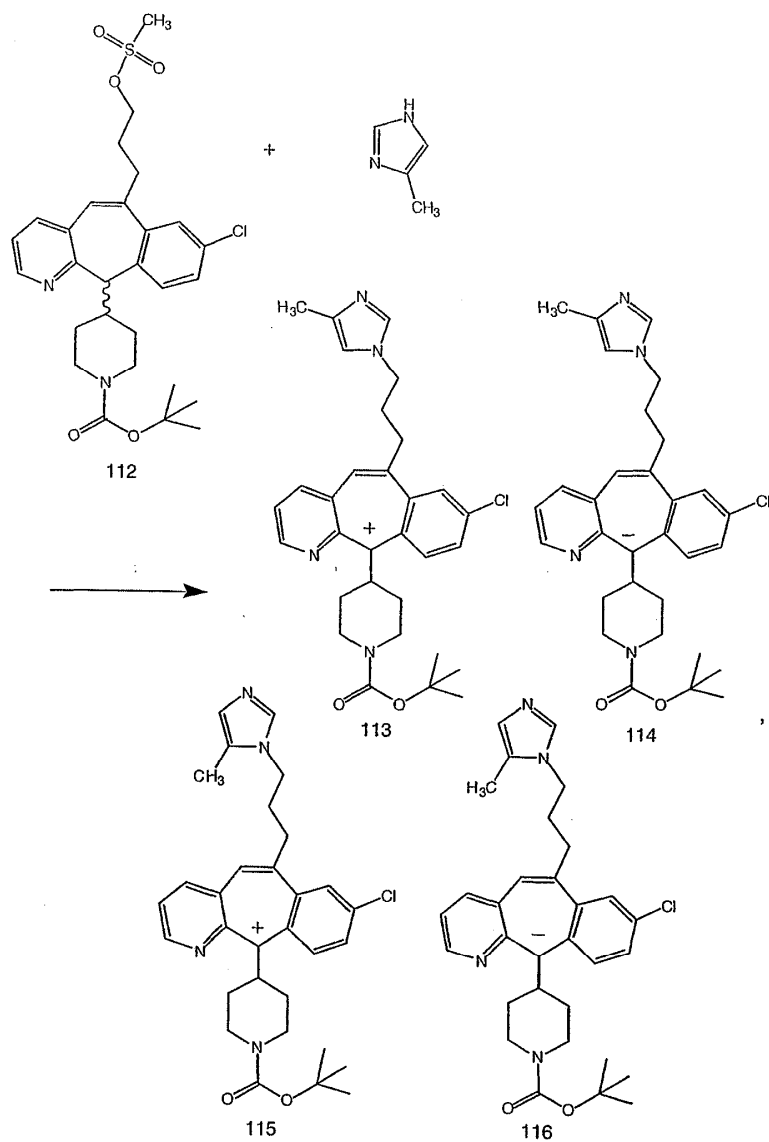
화합물(110)을 THF에 용해시키고, 1M LiAlH_4 /THF(1당량)을 가하며 실온에서 1.5시간 동안 교반시킨다. 이 혼합물에 H_2O 및 15% NaOH 를 가한 다음 EtOAc 로 추출한다. 반응물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상으로 건조시키며, 여과 및 농축시킨다. 20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용출시키면서 섬광 실리카 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 하이드록시 표제 화합물(111)을 수득한다.

단계 I: 화합물(112)의 제조



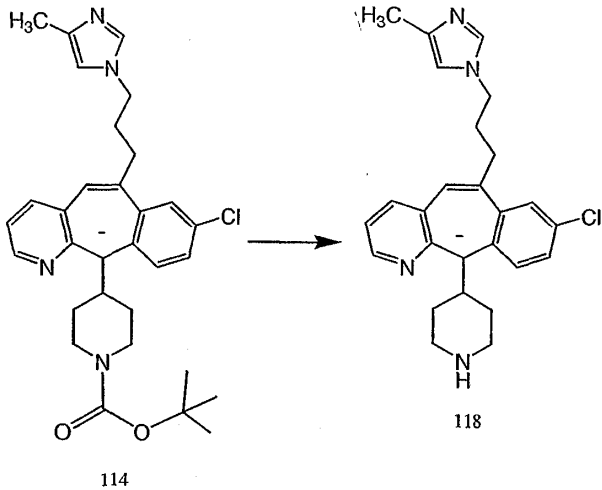
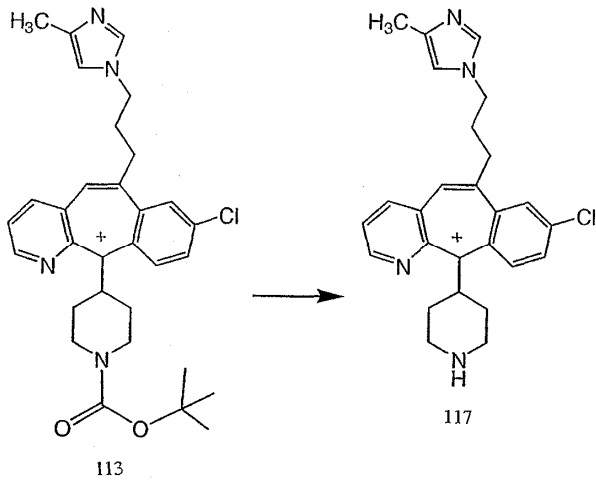
화합물(111)을 제조 실시예 7, 단계 E에 기재된 바와 유사한 방식으로 메탄 설폰일 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물(112)을 수득한다.

단계 J: 화합물(113), (114), (115) 및 (116)의 제조



화합물(112)을 나트륨 이미다졸을 4-메틸이미다졸로 대체시키면서 제조 실시예 7, 단계 F에 기재된 바와 유사한 방식으로 반응시킨다. (+,-)4 및 (+,-)5-메틸 이미다졸의 혼합물이 생성되었다. 이 혼합물을 실시예 11에 기재된 바와 동일한 방식으로 처리하여 순수한 입체이성체 (113), (114), (115) 및 (116)을 수득한다.

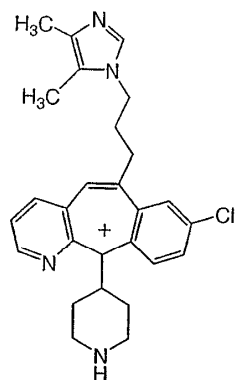
단계 K: 화합물(117) 및 (118)의 제조



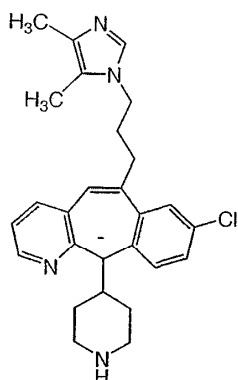
화합물(113) 및 (114)를 HCl/디옥산 중에서 4시간 동안 교반시킴으로써 이들의 자유 아민으로 가수분해시킨다. 이어, 이 혼합물을 건조 농축시켜 표제 화합물(117) 및 (118)을 수득한다.

제조 실시예 10

화합물(119) 및 (120)



119

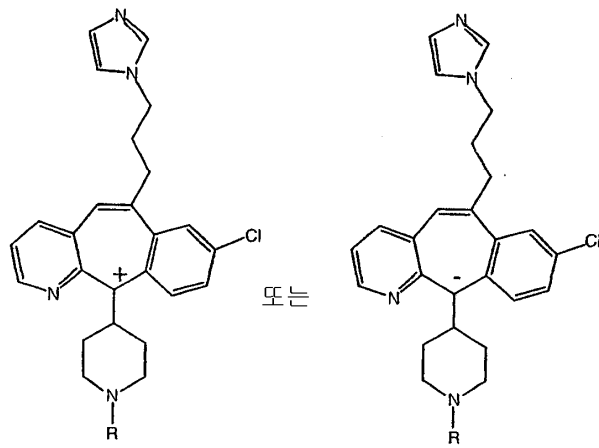


120

제조 실시예 9, 단계 A 내지 K에 기재된 바와 유사한 방식으로, 단계 J에서 4,5-디메틸 이미다졸로 대체시켜 표제 화합물(119) 및 (120)을 제조한다.

실시예 39 내지 45

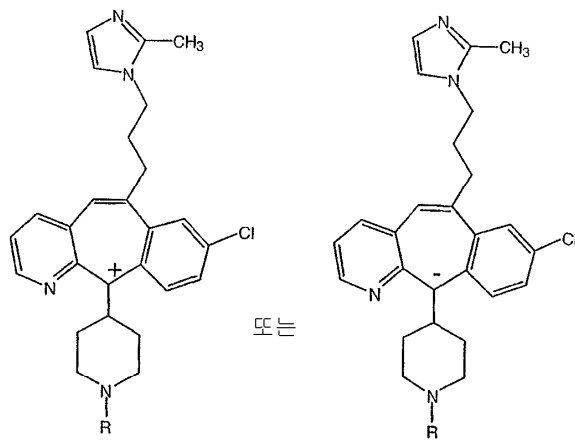
적당한 이소시아네이트 또는 클로로포르메이트로 대체시키면서 실시예 13에 기재된 바와 동일한 방식으로, 제조 실시예 7로부터의 화합물(100) 또는 (101)을 반응시켜 다음 화합물을 제조한다:



실시예	R=	화합물 번호
39		(121) 및 (122)
40		(123) 및 (124)
41		(125) 및 (126).
42		(127) 및 (128).
43		(129) 및 (130).
44		(131) 및 (132).
45		(133) 및 (134).

실시예 46 내지 51

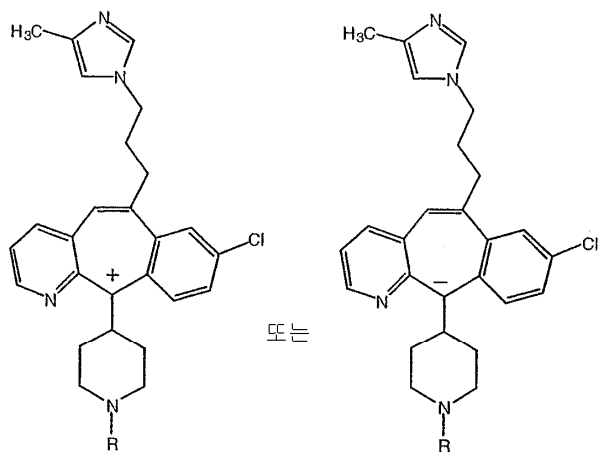
적당한 이소시아네이트 또는 클로로포르메이트로 대체시키면서 실시예 13에 기재된 바와 동일한 방식으로, 제조 실시예 8로부터의 화합물(102) 또는 (103)을 반응시켜 다음 화합물을 제조한다:



실시예	R=	화합물 번호
46		(135) 및 (136).
47		(137) 및 (138).
48		(139) 및 (140).
49		(141) 및 (142).
50		(143) 및 (144).
51		(145) 및 (146).

실시예 52 내지 59

적당한 이소시아네이트, 클로로포르메이트 또는 설포닐 클로라이드로 대체시키면서 실시예 13에 기재된 바와 동일한 방식으로, 제조 실시예 9로부터의 화합물(117) 또는 (118)을 반응시켜 다음 화합물을 제조한다:

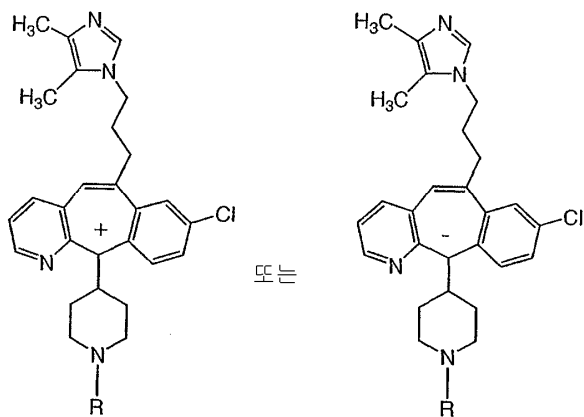


실시예	R=	화합물 번호
52		(147) 및 (148)
53		(149) 및 (150)
54		(151) 및 (152).
55		(153) 및 (154).
56		(155) 및 (156)
57		(157) 및 (158).

58		(159) 및 (160).
59		(161) 및 (162).

실시예 60 내지 69

적당한 이소시아네이트, 클로로포르메이트 또는 설포닐 클로라이드로 대체시키면서 실시예 13에 기재된 바와 동일한 방식으로, 제조 실시예 10로부터의 화합물(119) 또는 (120)을 반응시켜 다음 화합물을 제조한다:

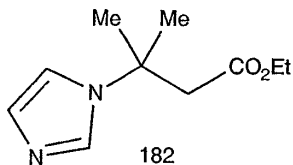


실시예	R=	화합물 번호
60		(163) 및 (164)
61		(165) 및 (166)
62		(167) 및 (168).

63		(169) 및 (170).
64		(171)
65		(172) 및 (173)
66		(174) 및 (175).
67		(176) 및 (177).
68		(178) 및 (179).
69		(180) 및 (181).

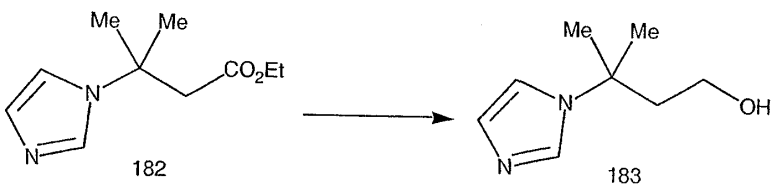
제조 실시예 11

단계 A: 화합물(182)의 제조



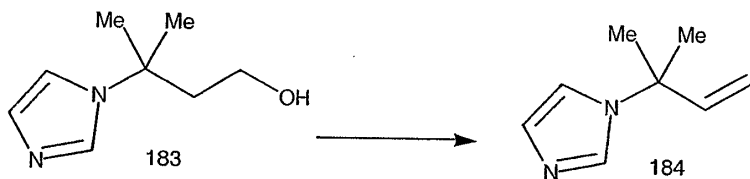
에틸 2,2-디메틸 아크릴레이트(50.0g, 2.0당량)를 이미다졸(13.28g, 200mmol)과 함께 90°C에서 48시간 동안 교반시킨다. 이로써 생성된 용액을 냉각시키고, 300ml $H_2O-CH_2Cl_2$ (1:1)로 희석시키고 분리시킨다. 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 x 75ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키며 진공 하에 농축시킨다. 조 혼합물을 용출제로서 CH_2Cl_2 용액 중의 10% MeOH를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 순수한 생성물을 청정한 오일로서 수득한다: CIMS: $MH^+ = 197$.

단계 B: 화합물(183)의 제조



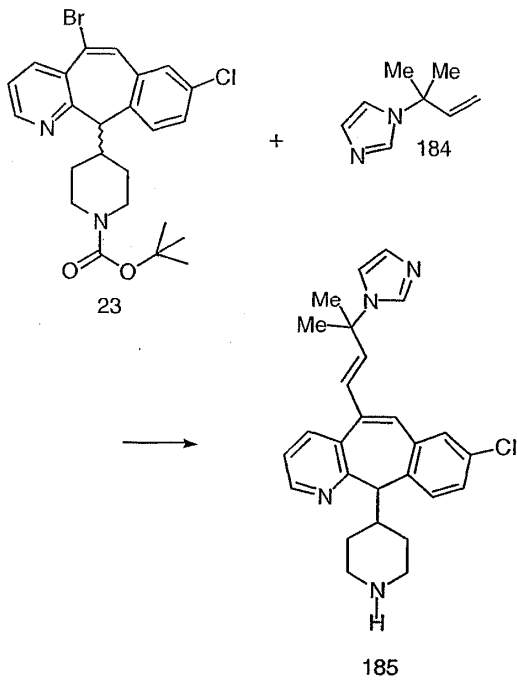
제조 실시예 11, 단계 A로부터의 표제 화합물(10.0g, 50.96mmol)의 용액을 $LiAlH_4$ (51ml, 에테르 중의 1M 용액, 1.0당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시킨 후, 포화 Na_2SO_4 (약 3.0ml)을 적가함으로써 급냉시킨다. 이로써 생성된 슬러리를 Na_2SO_4 (고체)로 건조시키며, EtOAc(100ml)로 희석시키고, 셀라이트 플러그를 통해 여과시킨다. 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용한다: CIMS: $MH^+ = 155$.

단계 C: 화합물(184)의 제조



요오드(3.83g, 1.2당량)를 CH_2Cl_2 (30ml) 중의 Ph_3P (3.95g, 1.2당량) 및 이미다졸(1.02g, 1.2당량)의 용액에 15분에 걸쳐 나누어 가한 다음 CH_2Cl_2 (10ml) 중의 제조 실시예 11, 단계 B로부터의 표제 화합물(3.83g, 12.56mmol)의 용액에 가한다. 이로써 생성된 용액을 1시간 동안 교반시킨 후, 진공 하에 농축시킨다. 잔사를 THF(100ml)에 용해시키고, KOt-Bu(4.51g, 3.2당량)으로 처리하며, 실온에서 밤새 교반시킨다. 반응 혼합물을 물(100ml) 및 CH_2Cl_2 (100ml)로 희석시키고, 분리시키며, 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 x 50ml)로 추출한다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과시킨 다음 감압하에 농축시킨다. 생성물을 용출제로서 니트 EtOAc를 사용한 다음 EtOAc 중의 5% MeOH를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 담황색 오일(184)을 수득한다: CIMS: $MH^+ = 137$.

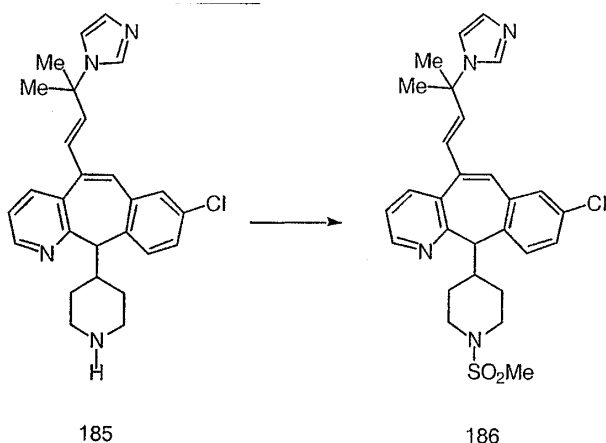
단계 D: 화합물(185)의 제조



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.023g, 10mol%)를 DMF(10ml) 중의 제조 실시예 11, 단계 C로부터의 표제 화합물(184)(0.30g, 2.0당량), 화합물(23)(0.50g, 1.02mmol), Bu_4NBr (0.66g, 2.0당량), TEA(2.84ml, 20당량) 및 K_2CO_3 (0.70g, 5.0당량)의 용액에 가한다. 이로써 생성된 용액을 48시간 동안 100°C 로 가열하고, 실온으로 냉각시키며, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 물(50ml) 및 CH_2Cl_2 (50ml)로 희석시키고, 분리시키며, 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 x 25ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 CH_2Cl_2 용액 중의 8% MeOH를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 화합물(184) 및 커플링된 생성물(185)의 4:1 혼합물을 수득한다. 이 혼합물(0.27g)을 CH_2Cl_2 :TFA(7.0ml, 5:2)에서 1.5시간 동안 교반시킨다. 조 생성물을 감압 하에 농축시키고, NaOH(1N)으로 중화시키며, CH_2Cl_2 (3 x 20ml)로 추출한다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과시킨 다음 진공 하에 농축시킨다. 조 잔사를 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 15% (MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(185)을 갈색 고체로서 수득한다: LCMS: $\text{MH}^+ = 445$.

실시예 70

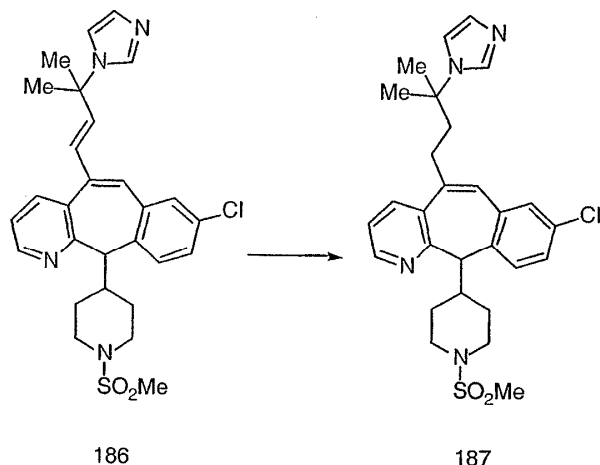
화합물(186)의 제조



메탄설폰일 클로라이드(0.005ml, 1.3당량)를 CH_2Cl_2 (1ml) 중의 제조 실시예 11, 단계 D로부터의 화합물(185)(0.02g, 0.045mmol) 및 TEA(0.010ml, 1.5당량)의 용액에 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반시키고, 포화 NaHCO_3 (5ml)로 희석시키며, 분리시키고, 수성 층을 CH_2Cl_2 (3 x 10ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고 진공 하에 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 8%(MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(186)을 갈색 고체로서 수득한다: mp $124-129^\circ\text{C}$; LCMS: $\text{MH}^+ = 523$.

실시예 71

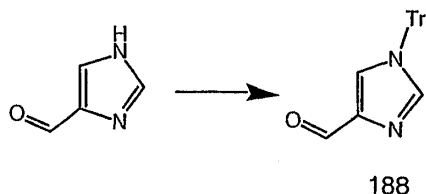
화합물(187)의 제조



pTosNHNH₂ (0.085g, 3당량)을 톨루엔(5ml) 중의 실시예 70으로부터의 화합물(186)(0.08g, 0.0153mmol) 및 DBU(0.11ml, 5.0당량)의 용액에 가하고, 이로써 생성된 용액을 환류 가열한다. 연속해서, 6시간에 걸쳐 매 2시간 마다 상기 용액을 냉각시키고 pTosNHNH₂ (3.0당량)을 더 가하며, 용액을 환류 가열한다. 최종적으로 부가하면서 2시간 환류 가열한 후, 용액을 냉각시키고, CH₂Cl₂ (25ml)로 희석시 키며, 포화 NaHCO₃ (3 x 20ml)로 세척한다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 감압 하에 농축시킨다. 조 반응 혼합물을 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 5%(MeOH 중의 10% NH₄OH) 용액을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(187)을 갈색 고체로서 수득한다: mp 112-116°C; LCMS: MH⁺ = 525.

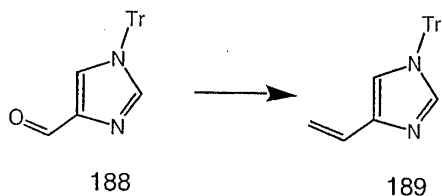
제조 실시예 12

단계 A: 화합물(188)의 제조



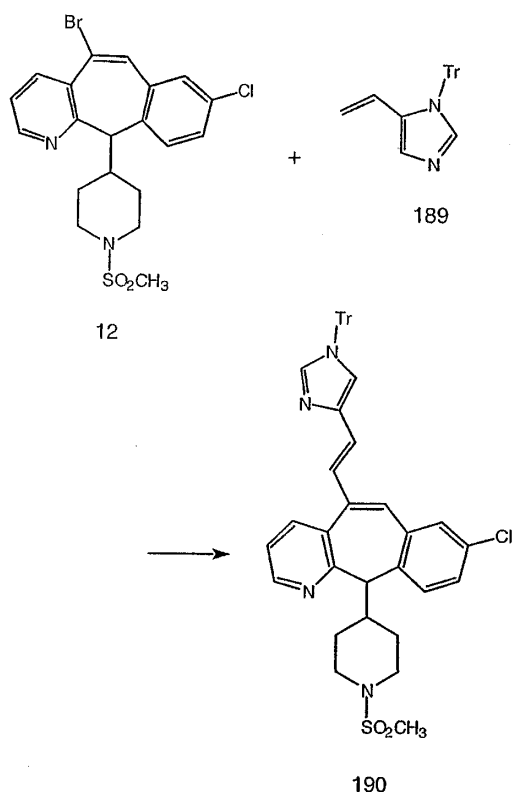
문헌[참조: Kelley et al., J. Med. Chem 20(5), (1977), 721]에 따라서, 문헌 화합물 1H-이미다졸-4-카르발데히드를 트리틸화하여 표제 화합물(188)을 수득한다.

단계 B: 화합물(189)의 제조



nBuLi(2.00ml, 2.2당량; 헥산 중의 1.7M)을 THF(10ml) 중의 Ph₃PCH₃Br(1.4g, 2.3당량)에 적가한다. 이로써 생성된 오렌지색 용액을 실온에서 30분 동안 교반시 킨 후, -78°C로 냉각시키고, THF(7.0ml) 중의 트리틸 보호된 1-(3H-이미다졸-4-카르발데히드(0.50g, 1.48mmol)를 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온으로 서서히 가온시키고 밤새 교반시킨다. 물(20ml)을 가함으로써 반응물을 급냉시키고 CH₂Cl₂ (3 x 20ml)로 추출한다. 합한 유기물을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고 진공 하에 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 EtOAc 중의 45% 헥산 용액을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(189)을 백색 고체로서 수득한다.

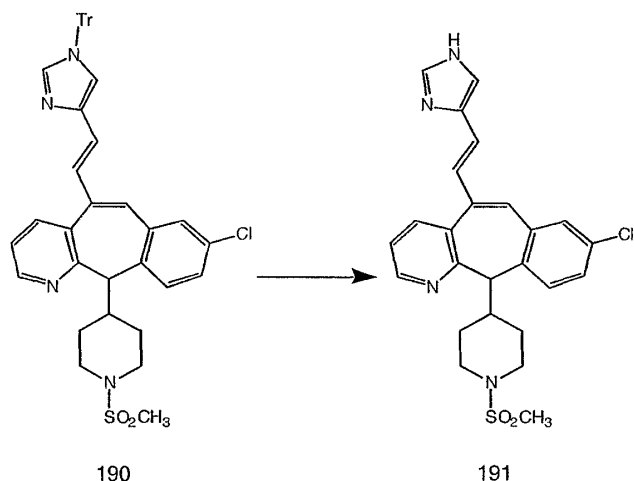
단계 C: 화합물(190)의 제조



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.021g, 0.10당량)를 DMF(8.0ml) 중의 제조 실시예 2, 단계 B로부터의 표제 화합물(12)(0.44g, 0.95mmol), 제조 실시예 12, 단계 B로부터의 화합물(189)(0.32g, 1.0당량), Bu_4NBr (0.61g, 2.0당량) 및 K_2CO_3 (0.6g, 5.0당량)의 용액에 가한다. 이로써 생성된 용액을 밤새 100°C 로 가열하고, 냉각시키며, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 물(50ml) 및 CH_2Cl_2 (50ml)로 희석시키고, 분리시키며, 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 x 50ml)로 추출한다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 진공하에 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 100% EtOAc를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제한다: LCMS: $\text{MH}^+ = 723$.

실시예 72

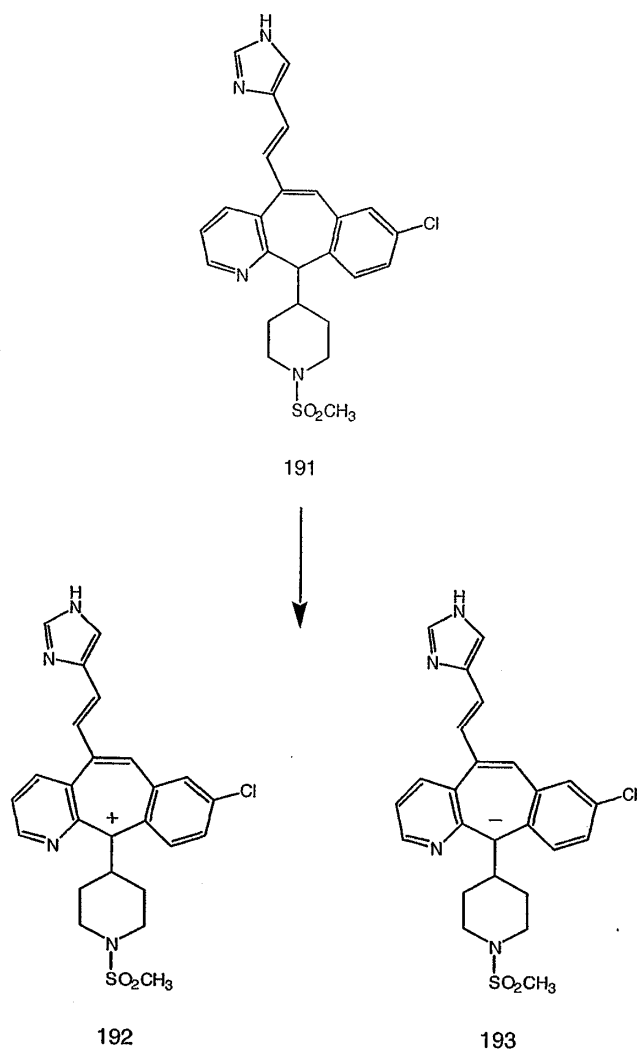
화합물(191)의 제조



수(70ml) 중의 제조 실시예 12, 단계 C로부터의 표제 화합물(1.43g, 1.97mmol)의 용액에 AcOH(70ml)을 가한다. 이로써 생성된 용액을 2시간 동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각시키며, 50%(w/w) NaOH를 적가함으로써 중화시킨다. 이어서, 이 용액을 CH_2Cl_2 (3 x 200ml)로 추출하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 10%(MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제한다: mp 190°C (분해); LCMS: $\text{MH}^+ = 483$.

실시예 73

화합물(192)와 (193)의 분리



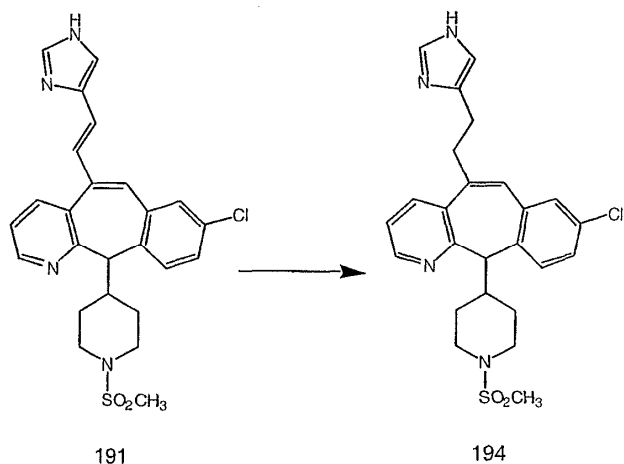
실시예 72로부터의 표제 화합물(191)을, 용출제로서 0.2% 디에틸아민을 함유하는 70:30 헥산:iPrOH로 용출시키면서 키랄팩 AD 칼럼을 사용하여 조제적 HPLC함으로써 개개의 (+)- 및 (-)-에난티오머로 분리시킨다.

화합물 (192): FABMS: $MH^+ = 481$; mp=109-112 °C; $[\alpha]_D^{20} = +398^\circ$ (2.0 mg in 2.0 mL MeOH).

화합물 (193): FABMS: $MH^+ = 481$; mp= 126-129 °C; $[\alpha]_D^{20} = -367^\circ$ (2.0 mg in 2.0 mL MeOH).

실시예 74

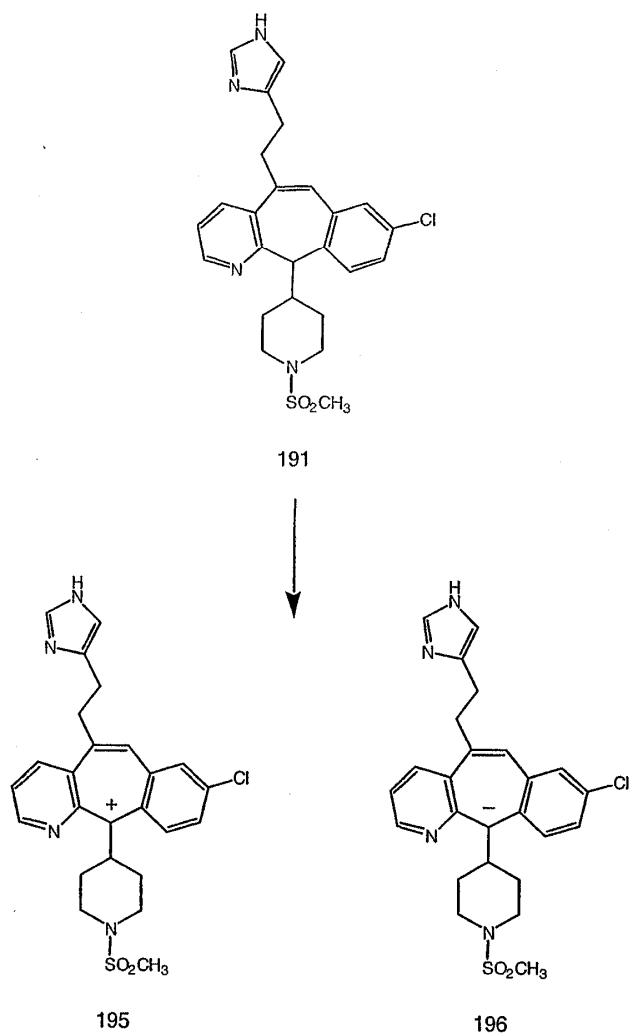
화합물(194)의 제조



실시에 72로부터의 표제 화합물(191)을 톨루엔(50ml)에 용해시키고, DBU(0.26ml, 5.0당량) 및 pTosNHNH₂ (0.33g, 3.3당량)을 가한다. 이로써 생성된 용액을 2.5시간 동안 환류 가열한 후, 이를 실온으로 냉각시키고 pTosNHNH₂ (0.33g, 3.3당량)을 더 가한다. 반응 혼합물을 2시간 더 환류 가열하고 실온으로 냉각시킨다. 이로써 생성된 용액을 포화 NaHCO₃ (100ml)로 희석시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100ml)로 추출한다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 진공 하에 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 5%(MeOH 중의 10% NH₄OH) 용액을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 순수한 생성물(194)을 수득한다: mp 158-162°C; LCMS: MH⁺ = 483.

실시에 75

화합물(195)와 (196)의 분리



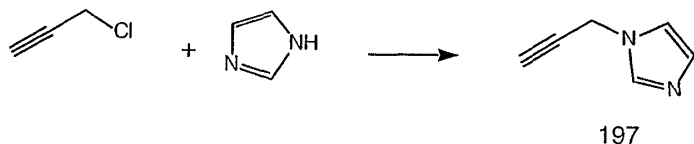
상기 실시예 73에 기재된 바와 유사한 방식으로, 다음 에난티오머를 분리한다:

화합물 (195): LCMS: $MH^+ = 483$; mp= 129-131 °C; $[\alpha]_D^{20} = +134^\circ$ (2.0 mg in 2.0 mL MeOH).

화합물 (196): LCMS: $MH^+ = 483$; mp= 125-126 °C; $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ (2.0 mg in 2.0 mL MeOH).

제조 실시예 13

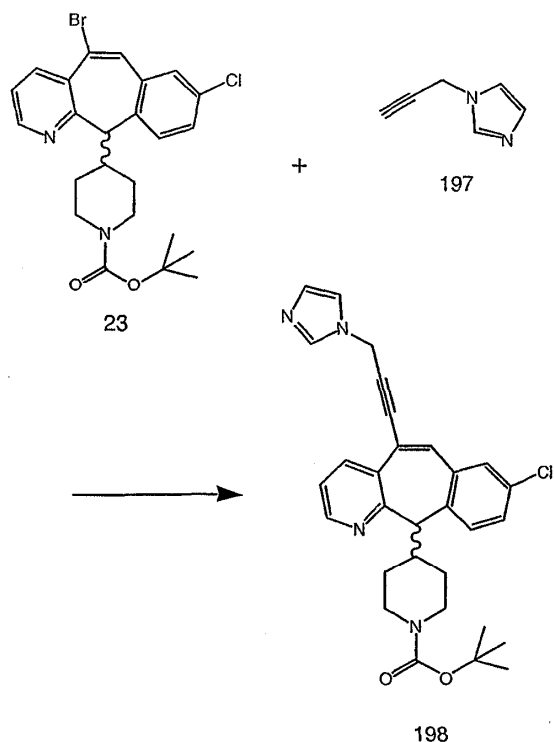
화합물(197)의 제조



이미다졸(2.50g, 36.72mmol)과 염기성 알루미나(15g)를 합하고, 15분 동안 진탕시킨 후, 프로파길 클로라이드(2.66 ml, 1.0당량)를 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 84시간 동안 교반시키고, EtOAc에 현탁시킨다. 슬러리를 여과시키고, 여액을 H₂O 및 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상으로 건조시킨다. 용액을 여과시키고 감압 하에 농축시켜 청정한 오일을 수득한다.

실시예 76

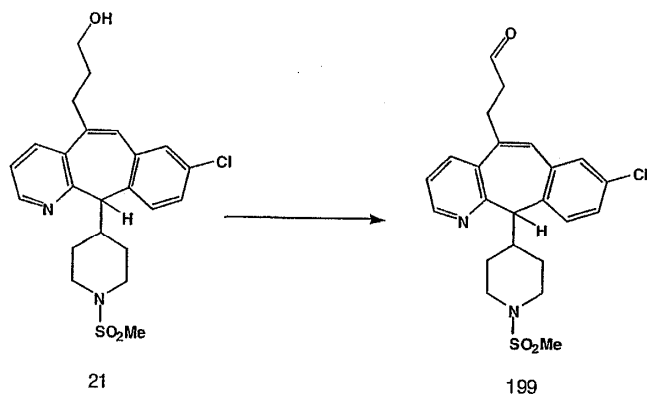
화합물(198)의 제조



TEA(3.0ml) 및 피리딘(0.5ml) 중의 화합물(23)(0.50g, 1.02mmol) 및 제조 실시예 13으로부터의 화합물(197)(0.22 g, 2.0당량)의 용액을 15분 동안 탈산소화시킨 후, PdCl₂(PPh₃)₂(0.018g, 2.5mol%) 및 CuI(0.002g, 1.0mol%)을 가한다. 이로써 생성된 용액을 48시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석시키며, CH₂Cl₂로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 8% MeOH 용액을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제한다: mp 109-112°C; LCMS: $MH^+ = 515$.

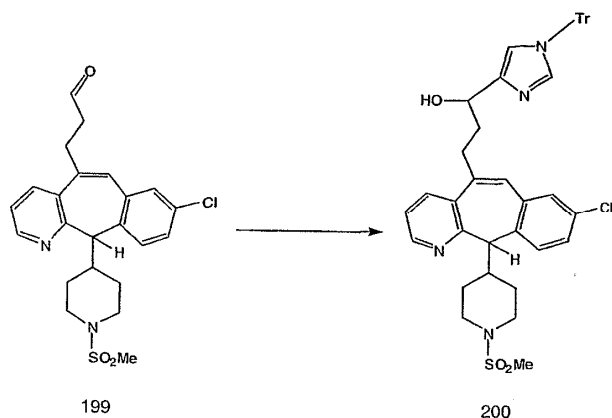
제조 실시예 14

단계 A: 화합물(199)의 제조



제조 실시예 3, 단계 C로부터의 화합물(21)(2.83g, 6.37mmol)을 디클로로메탄 120ml 및 탈이온수 0.16ml에 용해시킨다. 데스-마틴 퍼요오디난(3.85g, 9mmol)을 고체로서 주위 온도에서 가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반시킨다. 이어서, 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(50ml)을 가하고 15분 동안 교반시킨다. 층을 분리하고 디클로로메탄 층을 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 황산마그네슘 상으로 건조시키며, 여과 및 증발시켜 표제 생성물(199)을 수득한다: FABMS: 445(MH⁺).

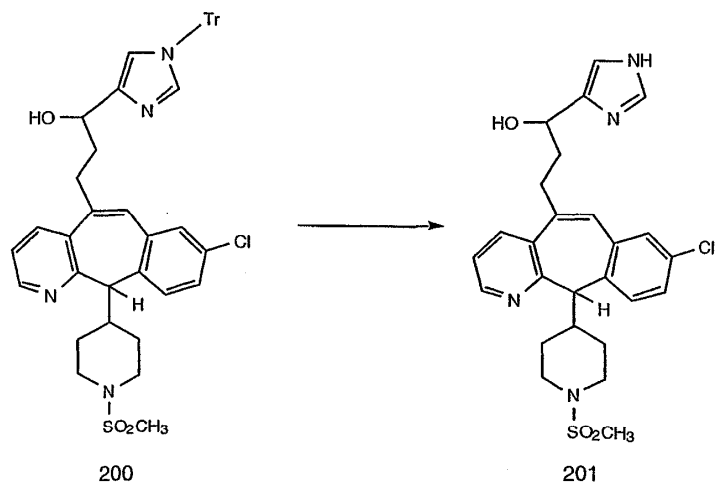
단계 B: 화합물(200)의 제조



4-요오도-1-트리틸-이미다졸[문헌(Kirk, Kenneth L.; J.Heterocycl. Chem.; EN; 22; 1985; 57-59)의 과정에 따라서 제조됨](0.48g, 1.1mmol)을 무수 질소 대기 하에 디클로로메탄 5ml에 용해시킨다. 에틸마그네슘 브로마이드(0.36ml)을 가하고, 반응 혼합물을 교반시킨다. 30분 후, 화합물(199)(0.44g, 1mmol)을 디클로로메탄 5ml에 용해시키고, 이를 교반시키면서 상기 반응 혼합물에 가한다. 주위 온도에서 4시간 동안 교반시킨 후, 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상으로 건조시키며, 여과 및 증발시켜 고체 잔사를 수득한다. 생성물을 용출제로서 에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(200)을 수득한다: FABMS: 756(MH⁺).

실시예 77

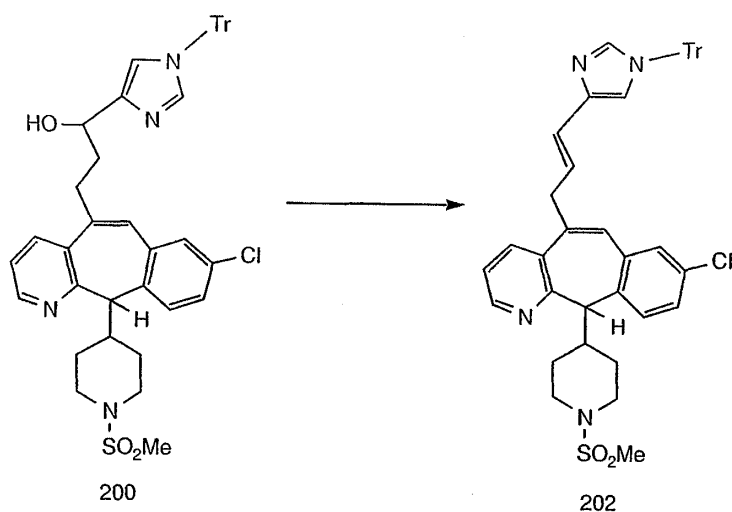
화합물(201)의 제조



화합물(200)(0.6g)을 트리플루오로아세트산 10ml에 용해시키고 주위 온도에서 교반시킨다. 7시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 건조 증발시키고 5% 2N 메탄올:암모니아/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(201)을 수득한다: FABMS: 514(MH⁺).

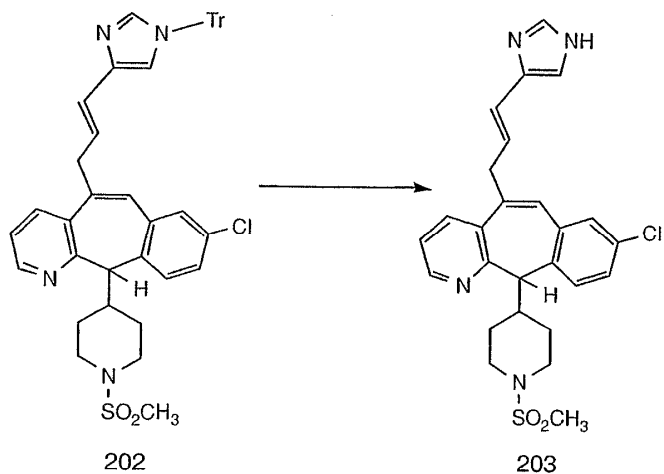
제조 실시예 15

단계 A: 화합물(202)의 제조



화합물(200)(0.5g, 0.66mmol)을 디클로로메탄 5ml에 용해시킨다. 트리에틸아민(0.14ml, 0.99mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드(0.062ml, 0.79mmol)을 가하고 반응 혼합물을 18시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 염수에 가하고 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과시킨 다음 진공 하에 건조 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 용출제로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(202)을 수득한다: FABMS: 537(MH⁺).

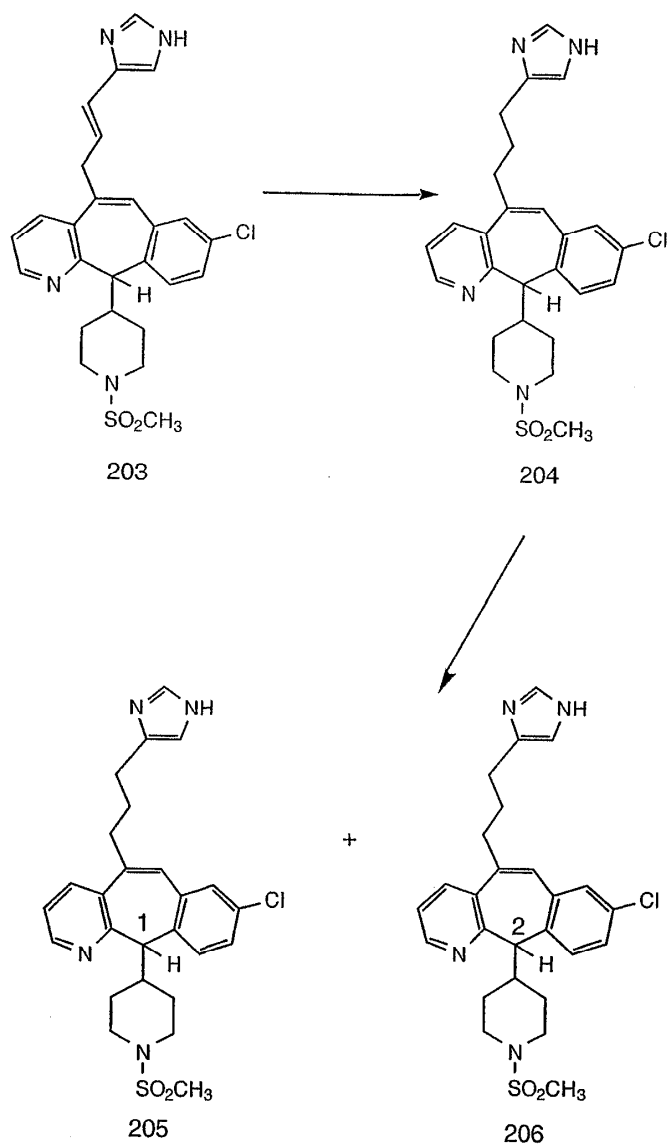
단계 B: 화합물(203)의 제조



화합물(202)을 실시예 77에서와 동일한 방식으로 탈트리틸화하여 표제 화합물(203)을 수득한다: FABMS: 495(MH⁺).

실시예 78

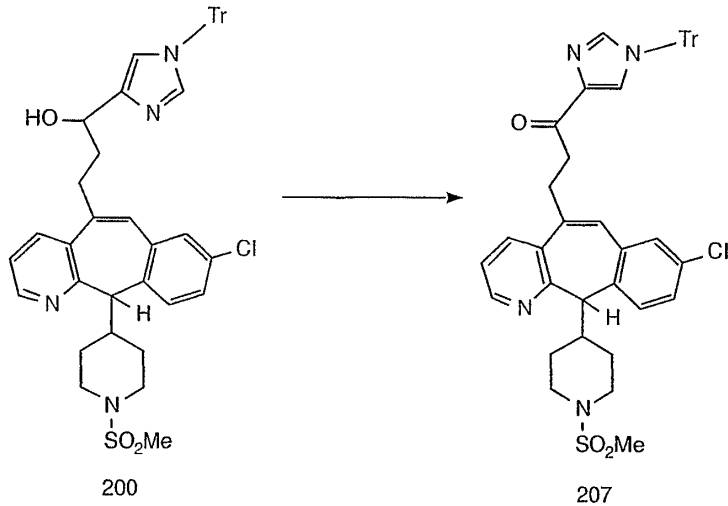
화합물(205,206)의 제조



화합물(203)(77mg)을 24시간 동안 수소 대기압 하에 에탄올 중의 PtO_2 상으로 수소화시킨다. 촉매를 여과시킨 다음, 에탄올을 증발시키고 키랄 테크놀로지 AD HPLC 칼럼 상에서 크로마토그래피한 후, 표제 생성물을 2개의 순수한 에난티오머(205) 및 (206)으로서 수득한다: FABMS: 497(MH⁺).

제조 실시예 16

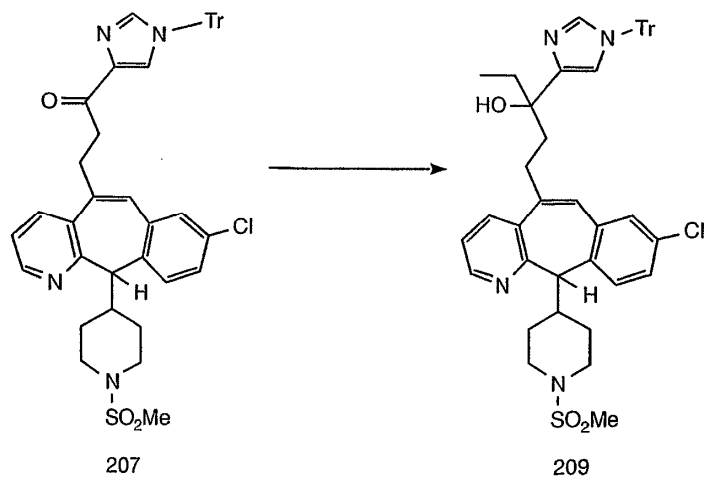
화합물(207)의 제조



화합물(200)(0.15g, 0.198mmol)을 디클로로메탄 4ml 및 탈이온수 5 μ l에 용해시킨다. 데스-마틴 퍼요오디난(0.12g, 0.3mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반시킨다. 이어서, 20% $Na_2S_2O_3$ 용액 5ml을 가하고, 반응 혼합물을 15분 더 교반시킨다. 층을 분리하고 디클로로메탄 층을 포화 $NaHCO_3$ 로 세척하고, 황산마그네슘 상으로 건조시키며, 여과 및 증발시켜 표제 생성물(207)을 수득한다: FABMS: 753(MH⁺).

실시예 79

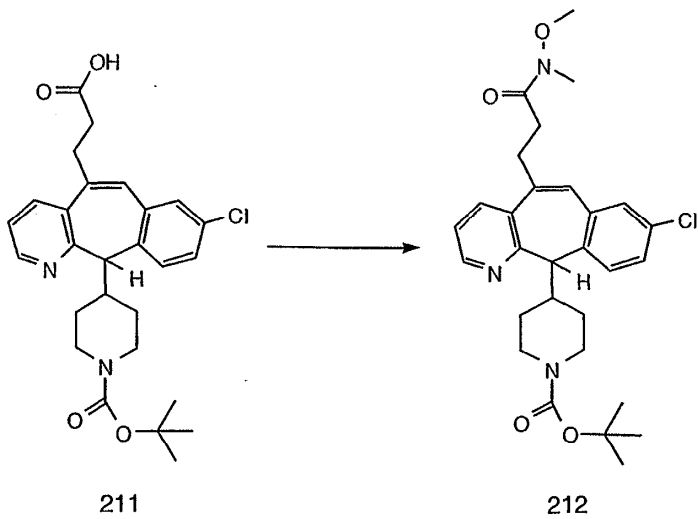
화합물(208)의 제조



화합물(207)을 실시예 77에서와 동일한 방식으로 탈트리틸화하여 표제 화합물(208)을 수득한다: FABMS: 511(MH⁺).

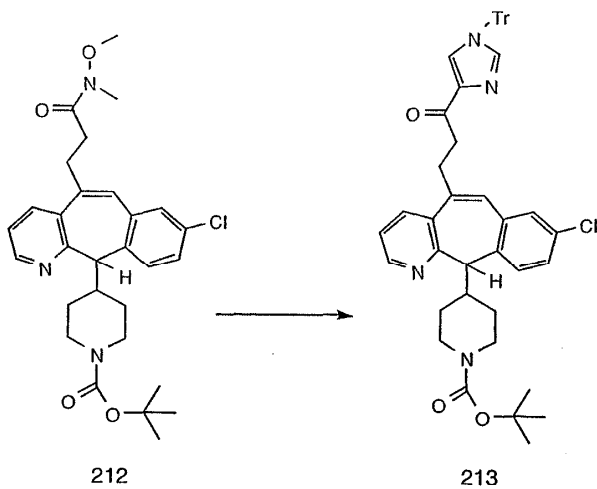
제조 실시예 17

화합물(209)의 제조



제조 실시예 3, 단계 B로부터의 화합물(20)을 NaOH 가수분해시킴으로써 제조된 화합물(211)(14g, 29mmol)을 DM F 400ml에 용해시킨다. 1-(3-디메틸아미노 프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(8.3g, 43mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(5.9g, 43mmol), 트리에틸아민(40ml) 및 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.8g, 40mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 무수 질소 대기 하에 실온에서 교반시킨다. 24시간 후, 반응 혼합물을 염수에 따라 붓고, 생성물을 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 황산마그네슘 상으로 건조시키고, 여과시키며, 10% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한 후, 표제 화합물(212)을 수득한다.

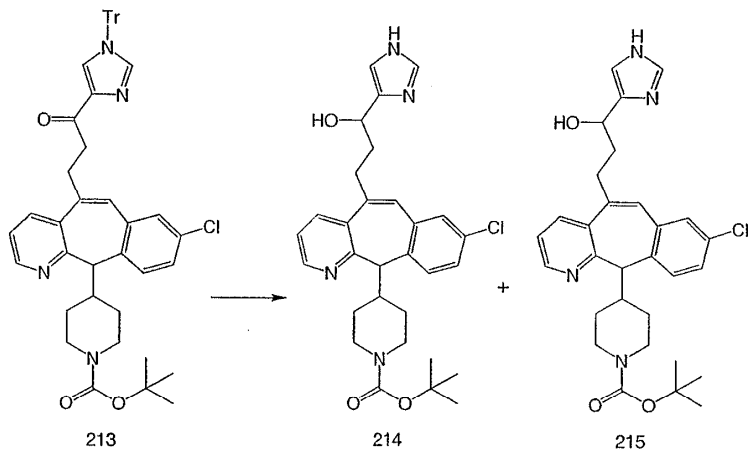
단계 B: 화합물(213)의 제조



화합물(212)(0.53g, 1.01mmol)을 제조 실시예 14, 단계 B에서와 같이 처리하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피한 후에 표제 화합물(213)을 수득한다.

실시예 81

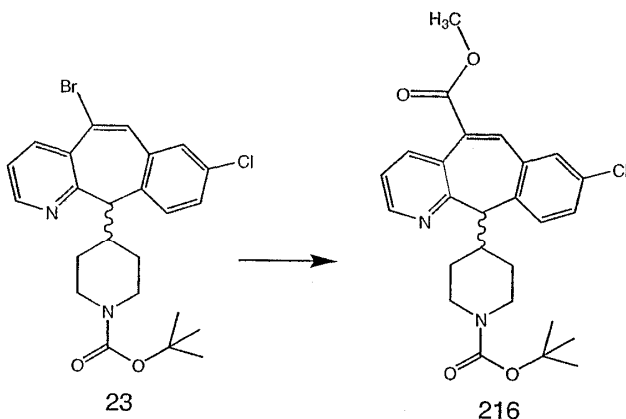
화합물(214) 및 (215)의 제조



화합물(213)(300mg, 0.387mmol)을 메탄올에 용해시키고, 수소화붕소 나트륨(50mg)을 교반시키면서 적가한다. 1 시간 후, 혼합물을 1N HCl에 가한 다음, 1N NaOH를 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 조 생성물을 수득하고, 이를 니트 트리플루오로아세트산으로 5시간 동안 처리한 다음 건조 증발시킨다. 이 혼합물을 메탄올에 용해시키고, 1시간 동안 1N NaOH를 사용하여 pH를 10으로 유지시키면서 디-3급-부틸디카보네이트(0.2g)과 반응시킨다. 이어서, 혼합물을 2N 메탄올성 암모니아로 15분 동안 처리한 다음, 용매를 증발시키고 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한다. 이성체를 키랄 테크놀로지 AD HPLC 칼럼 상에서 추가로 분리시켜 순수한 이성체(214)와 (215)를 수득한다: FAB MS $M+1=535$.

실시예 82

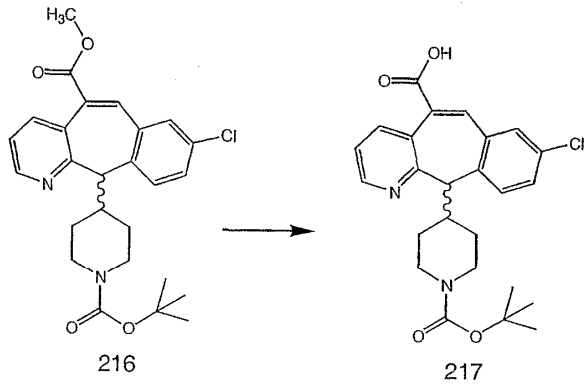
화합물(216)의 제조



제조 실시예 4, 단계 A로부터의 화합물(23)(25.47g, 52mmol)을 무수 톨루엔 300ml 및 메탄올 39.5ml에 용해시킨다. 염화팔라듐(0.92g), 트리페닐포스핀(6.887g) 및 DBU(10.5ml)를 가하고, 반응 혼합물을 압력 반응 용기에 옮긴다. 반응 용기를 일산화탄소로 퍼징한 다음, 일산화탄소를 이용하여 100psi로 가압하고, 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반시킨다. 반응물을 방울 속에서 냉각시키고, 질소로 3 내지 4회 퍼징한다. 반응 혼합물을 분리용 깔대기에 옮긴 다음 에틸 아세테이트 500ml를 가한다. 혼합물을 물로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 건조 증발시켜 암갈색 검을 수득한다. 이러한 검을 12.5% 내지 25% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 순수한 표제 생성물(216)[FABMS: 469(MH⁺)] 12.58g 및 2개 화합물의 혼합물 9.16g을 수득한다.

제조 실시예 19

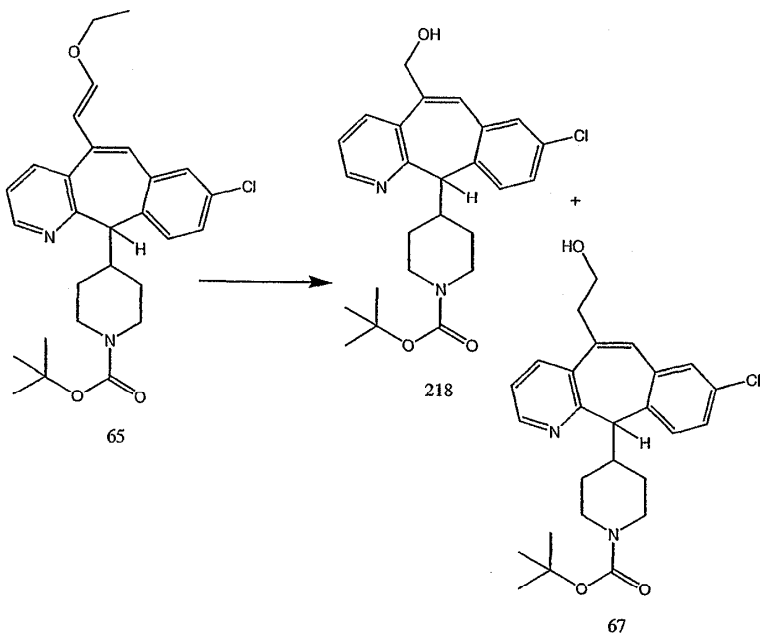
화합물(217)의 제조



실시에 82로부터의 화합물(216)(5.16g, 11mmol)을 메탄올(150ml)에 용해시킨다. 10% 수산화리튬(2.9ml)을 디옥산(50ml)과 함께 가하고, 반응물을 4시간 동안 교반시킨다. 부가 분획의 10% 수산화리튬(5.7ml)을 가하고 반응물을 18시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 소용적으로 농축시키고 물 50ml로 희석시킨다. 10% 시트르산을 사용하여 상기 혼합물을 pH 3으로 산성화시키고, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하여 표제 화합물(217)을 수득한다: FABM S: 455(MH⁺).

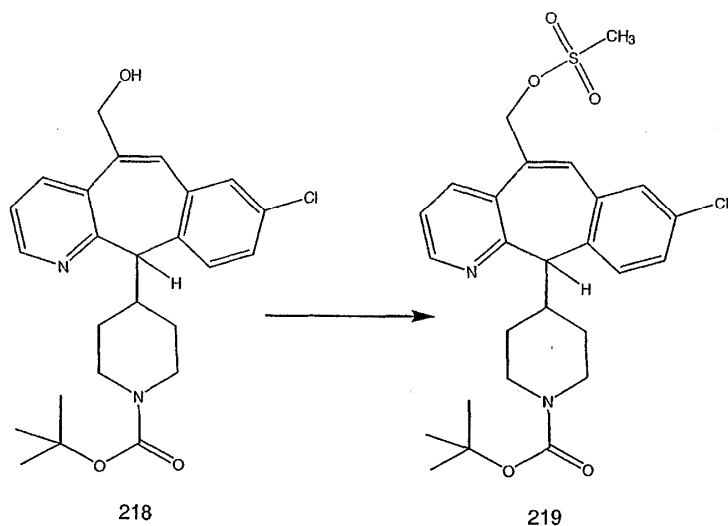
제조 실시예 20

단계 A: 화합물(218)의 제조



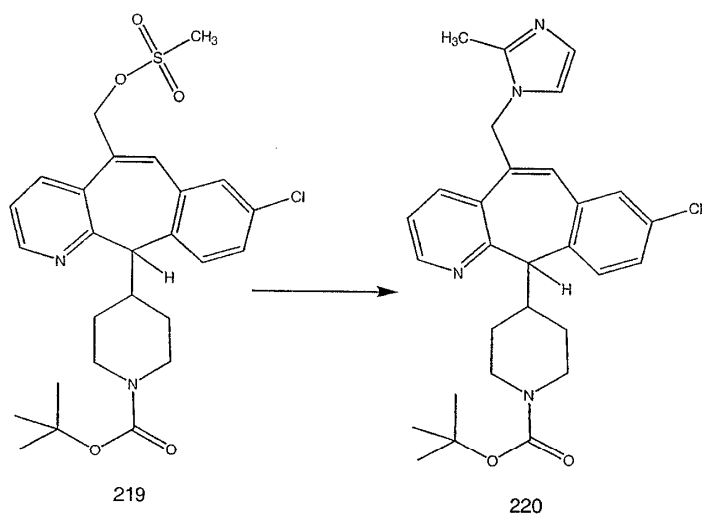
제조 실시예 6, 단계 B로부터의 화합물(65)을 실온에서 대략 2주 동안 정치시켜 둔 후, 조 물질을 NMR로써 관찰한 결과, 몇몇 알데히드의 존재가 관찰되었다. 이어서, 상기 물질을 제조 실시예 6, 단계 C 및 D에서와 같이 처리하여 화합물(218)과 (67)의 혼합물을 수득한다. 조 혼합물을 1:1 내지 3:1 에틸 아세테이트:헥산으로 용출시키면서 섬광 실리카 칼럼 크로마토그래피함으로써 분리시켜 순수한 화합물(218)을 수득한다.

단계 B: 화합물(219)의 제조



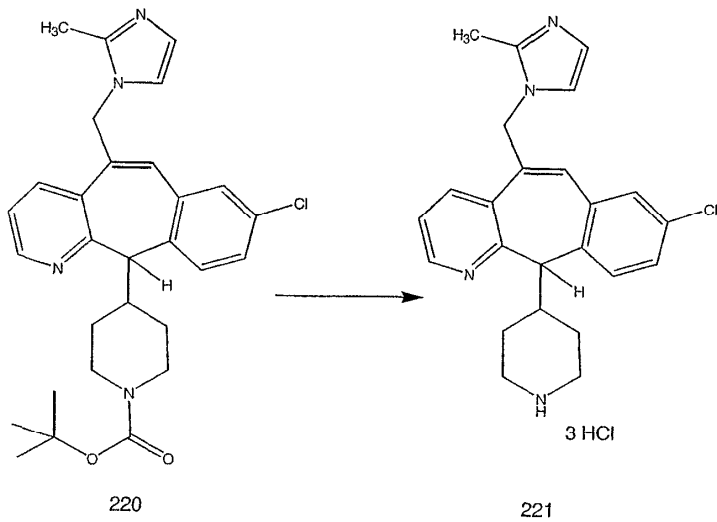
상기 단계 A로부터의 화합물(218)을 CH_2Cl_2 (4ml) 중의 트리에틸아민(64.4ml; 0.462mmol)과 합하고, 메틸 설푸닐 클로라이드(17.93ml; 0.231mmol)로 처리하며, 실온에서 밤새 교반시켜 둔다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (70ml)로 희석시키고, 염수(25ml)로 급냉시킨 다음 추출한다. 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시켜 회색 고체(219)(93mg; 100%)를 수득한다.

단계 C: 화합물(220)의 제조



상기 단계 B로부터의 화합물(219)을 DMF에 흡수시킨다. 이 용액에, 미리 반응시킨 DMF 중의 2-메틸 이미다졸(145.27mg; 1.734mmol) 및 NaH(60%)(69.4mg; 1.734mmol)의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 상기 DMF를 제거하고 잔사를 CH_2Cl_2 에 흡수시키며, 포화 수성 NaHCO_3 로 급냉시키고, 2 x 100ml CH_2Cl_2 로 추출한다. 유기 층을 합하고, 조절적 TLC 판에 의해 정제하여 회색 고체(220)를 수득한다.

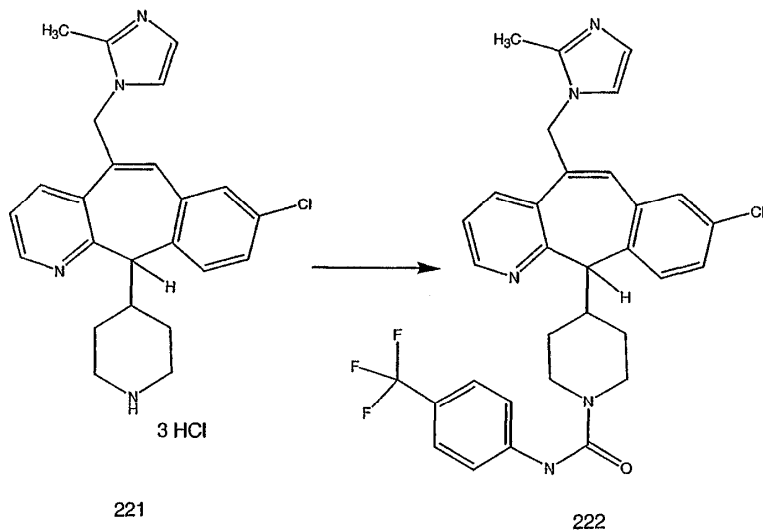
단계 D: 화합물(221)의 제조



상기 단계 C로부터의 화합물(220)을 1,4- 디옥산(3ml)에 용해시킨다. 이어서, 이 용액에 디옥산 중의 4M HCl(5ml)을 가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 이어서, 상기 혼합물을 농축시키고, 고 진공 하에 밤새 건조시켜 하이드로클로라이드 염을 회색 고체(221)로서 수득한다.

실시예 83

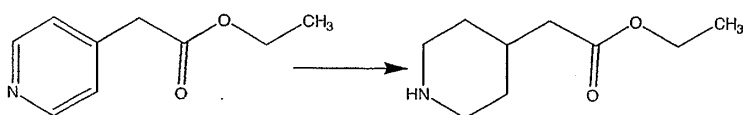
화합물(222)의 제조



CH_2Cl_2 (2ml) 중의 제조 실시예 20, 단계 D로부터의 화합물(221)(51mg; 0.126mmol) 및 트리에틸아민(61.47ml; 0.441mmol)의 용액에 4-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트(20.26ml; 0.139mmol)를 0°C에서 가한다. 반응물을 N_2 대기 하에 2 내지 3시간 동안 교반시킨다. 상기 CH_2Cl_2 및 과량의 트리에틸아민을 진공 하에 제거하고, 생성된 생성물을 98:2 CH_2Cl_2 /(포화)MeOH/ NH_3 로 용출시키면서 조절적 박층 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(222)로서 수득한다.

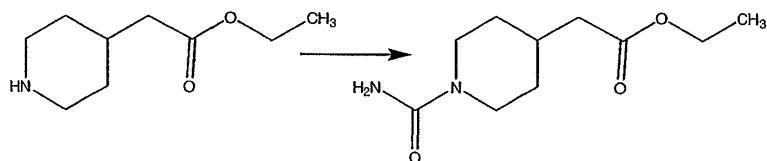
제조 실시예 21

단계 A: 피페리딘 중간체의 제조

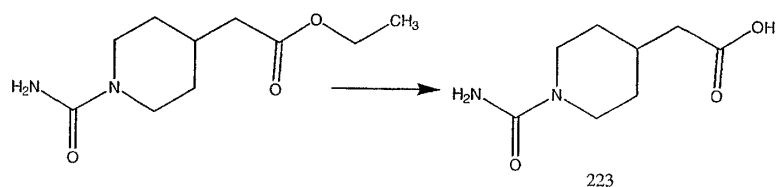


시판용 에틸 4-피리딜 아세테이트(4.5g; 27.2mmol), EtOH(70ml) 및 목탄상 10% 팔라듐(촉매적)을 실온에서 55psi 수소하에 94시간 동안 진탕시킨다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 케이크를 EtOH(4 x 40ml)로 세척한다. 여액을 농축시키고 3% (10% NH₄ OH:MeOH)/CH₂Cl₂ 으로 용출시키면서 섬광 실리카 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제한다.

단계 B: (1-카바모일-피페리딘-4-일)-아세트산 에틸 에스테르의 제조



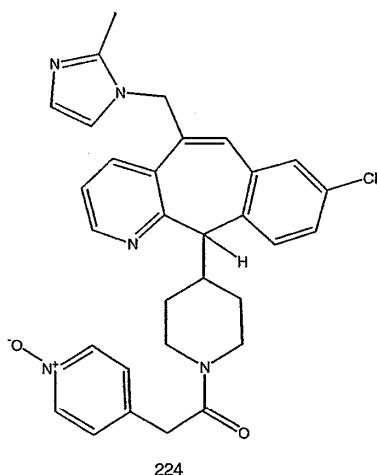
상기 단계 A로부터의 4-피리딜 아세트산(2.362g)을 CH₂Cl₂ (118ml)에 흡수시킨다. 이에 트리메틸실릴 이소시아네이트(27.87ml)를 가한다. 이 반응물을 67시간 동안 교반시킨 다음, CH₂Cl₂ (700ml)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃ (150ml)로 세척한다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (2 x 200ml)로 추출한다. 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상으로 건조시키며, 여과 및 농축시킨다. 조 생성물을 2% (10% NH₄ OH:MeOH)/CH₂Cl₂ 으로 용출시키면서 섬광 실리카 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제한다.



C. 상기 단계 B로부터의 생성물(40.63mg; 0.1896mmol)을 EtOH(2ml) 및 CH₂Cl₂ (2ml)에 흡수시키고 1M LiOH (0.5ml; 0.455mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 50°C로 가열하고 5시간 동안 교반시킨다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 1N HCl(0.57ml; 0.531mmol)로 처리하며, 5분 동안 교반시킨다. 이로써 생성된 혼합물을 농축시키고 고 진공 하에 4일 동안 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(223)로서 수득한다.

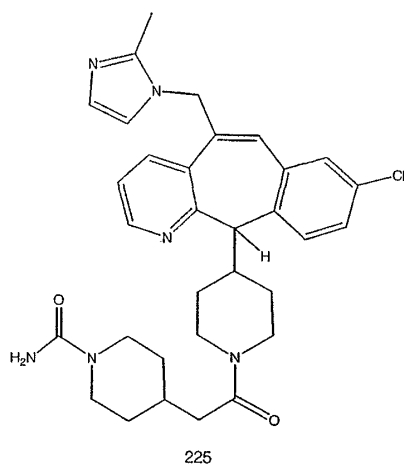
실시예 84

화합물(224)의 제조

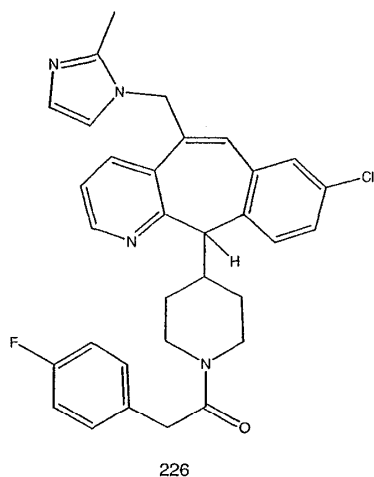


DMF(2ml) 중의 제조 실시예 20, 단계 D로부터의 화합물(221)(51mg; 0.126mmol), 4-메틸모르폴린(69.3ml; 0.630 mmol), DEC(31.44mg; 0.164mmol) 및 HOBt(22.2mg; 0.164mmol)의 용액에 4-피리딜아세트산 1-N-옥사이드[미국 특허 제5,719,148호(1998. 2. 17)에 기재됨]를 가한다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응물을 CH₂Cl₂로 희석시키고 포화 수성 NaHCO₃로 2회 세척한다. 유기 층을 합하고, 농축시키며 95:5 CH₂Cl₂:포화 MeOH/NH₃으로 용출시키면서 조제적 박층 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(224)로서 수득한다.

실시예 85

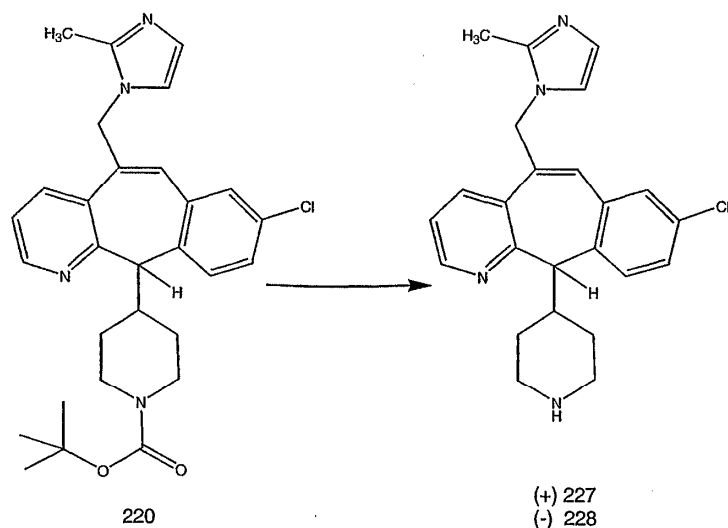
화합물(225)의 제조

제조 실시예 20, 단계 D로부터의 화합물(221)(51mg; 0.126mmol)을 제조 실시예 21, 단계 C로부터의 화합물(223)과 합하고, 실시예 84에서와 동일한 방식으로 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다(145-155°C 분해): MH^+ 573(225).

실시예 86화합물(226)의 제조

제조 실시예 20, 단계 D로부터의 화합물(221)(51mg; 0.126mmol)을 4-플루오로페닐아세트산(Acros)(29.29mg; 0.190mmol)과 합하고, 실시예 84에서와 동일한 방식으로 반응시켜 표제 화합물을 회색 고체로서 수득한다(108-125°C 분해): MH^+ 541(226).

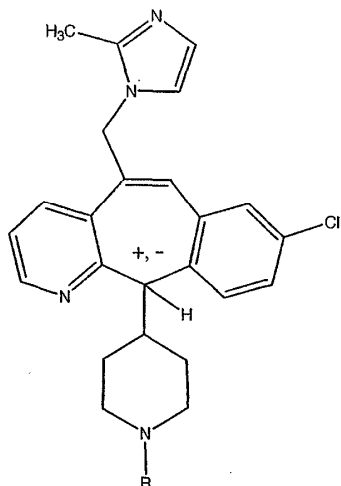
제조 실시예 22화합물(227 및 228)의 제조



제조 실시예 20, 단계 C로부터의 화합물(220)(150mg; 0.289mmol)을 디옥산 중의 4M HCl로 처리하고 N_2 대기 하 실온에서 2 내지 3시간 동안 교반시킨다. 조 혼합물을 85:15:2 헥산:IPA:DEA로 용출시키면서 AD 칼럼을 사용하여 조절적 키랄 HPLC함으로써 순수한 (+)-이성체(227)와 (-)-이성체(228)로 분리시킨다.

실시예 87 내지 90

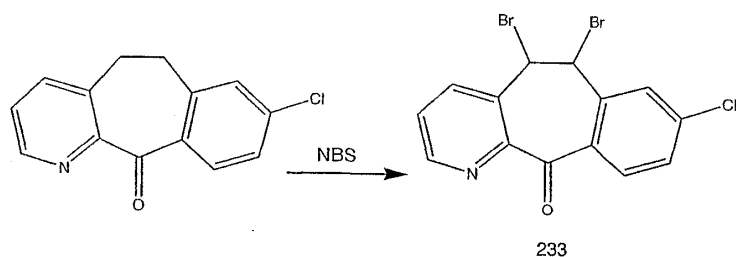
상기 제조 실시예 22로부터의 적당한 (+) 화합물(227) 또는 (-) 화합물(228) 이성체를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 상응하는 이소시아네이트로 처리하며 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 조절적 박층 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 화합물(229 내지 232)을 수득한다:



실시예	R	화합물 번호	
87		(229)	(+)(148-156°C 분해) MH ⁺ 556.
88		(230)	(+)(155-166°C 분해) MH ⁺ 563.
89		(231)	(-)(145-153°C 분해) MH ⁺ 556.
90		(232)	(-)(159-168°C 분해) MH ⁺ 563.

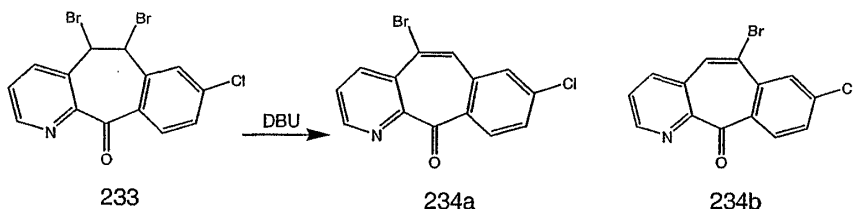
제조 실시예 23

단계 A: 화합물(233)의 제조



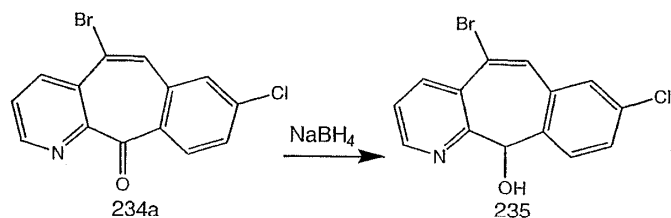
트리사이클릭 케토-화합물(미국 특허 제5,151,423호에 기재됨)(30.0g; 123.2mmol)을 CCl₄ (210ml) 중의 NBS(4.82g; 271.0mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.42g)와 합한다. 반응물을 10시간 동안 80°C로 가열한다. 혼합물을 냉각시키고 8시간 동안 교반시켜 둔다. 이로써 생성된 침전물을 여과시킨다. MeOH(200ml)을 가하고 혼합물을 2일 동안 교반시킨다. 고체를 여과시키고 진공 하에 건조시켜 일정한 중량으로 만든다.

단계 B: 화합물(234a) 및 (234b)의 제조



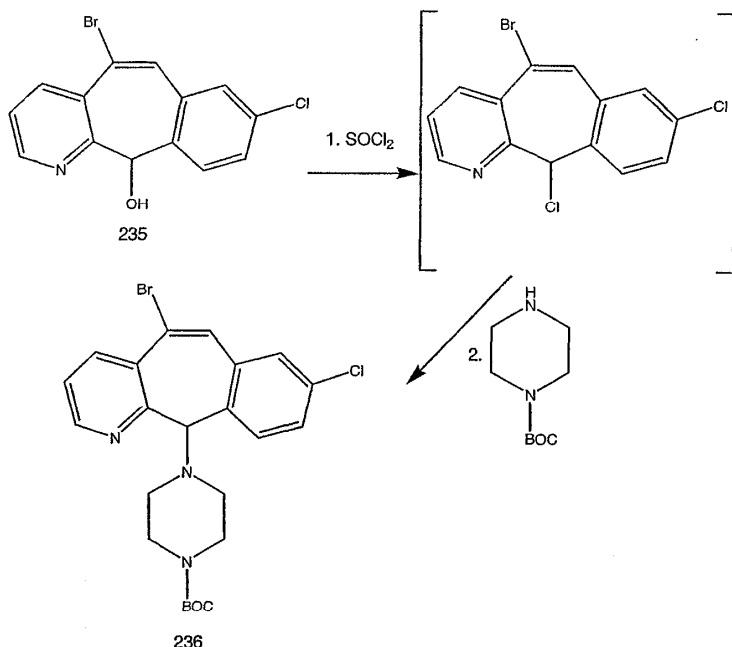
상기 단계 A로부터의 디브로모 화합물(233)(35.72g; 88.97mmol)을 CH_2Cl_2 (1.5L)에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. DBU(15.96ml)을 적가하고, 혼합액을 3시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 농축시키고, CH_2Cl_2 (1.5L)에 재용해시키며, 실리카 겔 상을 통하여 여과시킨 다음, 5% EtOAc/ CH_2Cl_2 (4L)로 세정한다. 합한 세정물을 농축시키고, 10 내지 30% EtOAc/Hex에 이어 3% EtOAc/ CH_2Cl_2 로 용출시키면서 섬광 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 순수한 5 및 6 모노-브로모 치환된 화합물로 정제한다.

단계 C: 화합물(235)의 제조



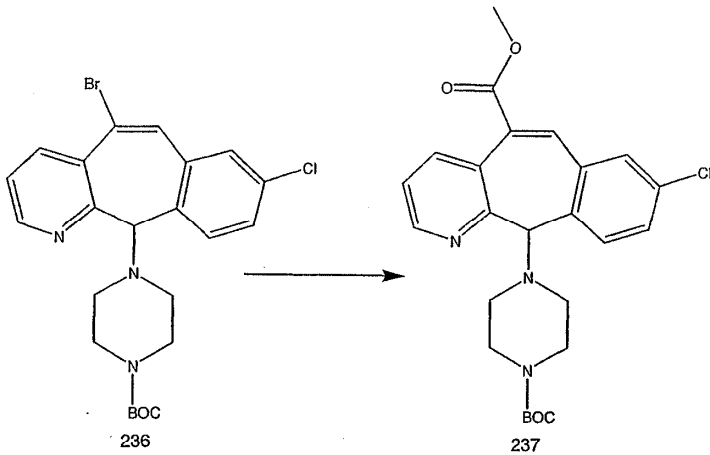
상기 단계 B로부터의 5-브로모 치환된 화합물(234a)(4.0g; 12.45mmol)을 MeOH에 흡수시키고 0°C로 냉각시킨다. NaBH_4 (916.4mg; 24.2mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 5.5시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고 생성된 잔사를 직접 사용한다.

단계 D: 화합물(236)의 제조



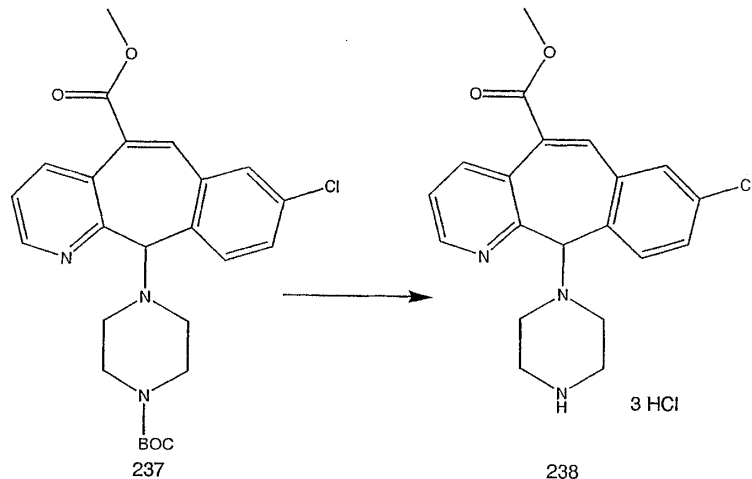
상기 단계 C로부터의 알코올 화합물(235)(3.98g; 12mmol)을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 0°C로 냉각시키며, 2,6-루티딘(5.73ml; 49mmol)으로 처리한다. SOCl_2 (1.8ml; 24.6mmol)을 가하고 반응물을 교반시킨 다음, 3시간에 걸쳐 실온으로 만든다. 반응 혼합물을 0.5N NaOH(80ml)에 따라 붓고 추출한 다음, 진공 하에 농축시킨다. 조 생성물을 CH_3CN 에 흡수시키고, 1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘(4.45ml; 24.6mmol)(Aldrich)로 처리한다. 반응물을 60 내지 65°C로 가열하고, 3급-부틸 1-피페라진카복실레이트(2.32g; 12mmol)(Aldrich)로 처리하며, N_2 대기 하에 밤새 교반시킨다. 반응 혼합물을 건조 농축시키고, CH_2Cl_2 에 재용해시키며, 포화 수성 NaCO_3 로 세척한다. 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과시키며 1:4-1:2 EtOAc/헥산으로 용출시키면서 섬광 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득한다.

단계 E: 화합물(237)의 제조



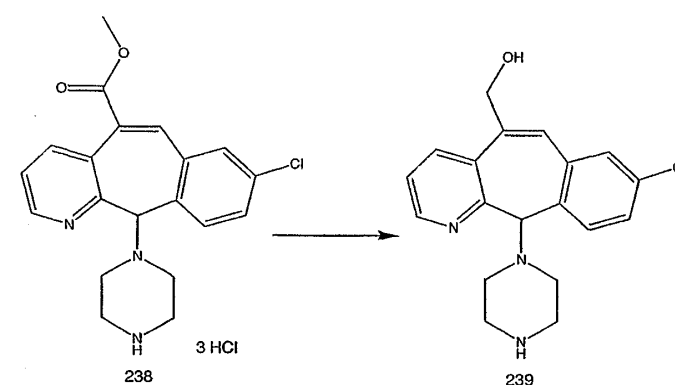
상기 단계 D로부터의 BOC-보호된 브로모-화합물(236)(2g; 4mmol), 트리페닐 포스핀(0.54g; 2mmol) 및 염화팔라듐(0.0723g; 0.4mmol)을 MeOH(10ml) 및 톨루엔(30ml)에서 합한다. 이 혼합물에 DBU(0.835ml; 5.5mmol)을 가하고 혼합물을 파르 봄브에서 밀봉시킨다. 반응 혼합물을 교반시키고, 5시간 동안 80°C에서 CO 90psi를 적용시킨다. 반응물을 EtOAc(200ml)로 희석시키고, 2 x 80ml H₂O로 세척한다. 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 1:3 EtOAc/헥산으로 용출시키면서 섬광 실리카 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제한다.

단계 F: 화합물(238)의 제조



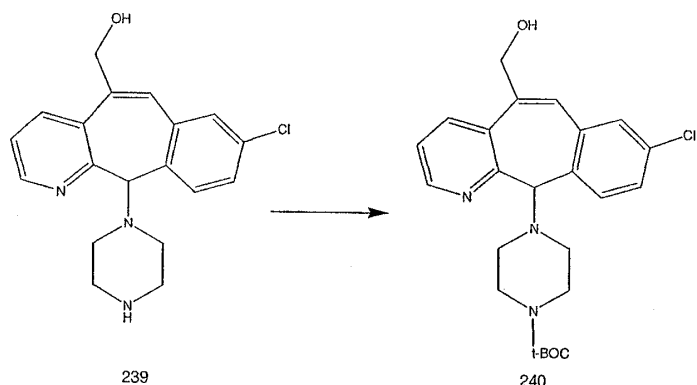
상기 단계 E로부터의 화합물(237)(1.73g; 3.681mmol)을 디옥산 중의 4M HCl(35ml)로 처리하고 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 갈색 고체를 고 진공하에 추가로 건조시킨다.

단계 G: 화합물(239)의 제조



상기 단계 F로부터의 HCl 염(238)(1.36g; 3.68mmol)을 THF에 용해시키고, 0°C로 냉각시키며, 사이클로헥산 중의 1M DIBAL(18.41ml; 18mmol)로 처리하며 실온 에서 밤새 교반시킨다. 이 혼합물을 건조 농축시키고, 다음 단계에 직접 사용한다.

단계 H: 화합물(240)의 제조

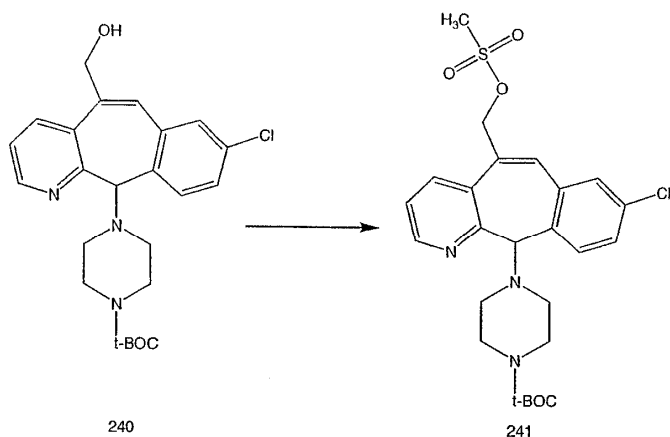


상기 단계 G로부터의 알코올(239)을 MeOH(50ml) 및 H₂O(5ml)에 흡수시키고 Boc 무수물(1.56g; 7.14mmol)로 처리한다. 1N NaOH를 사용하여 pH를 대략 10으로 조정한다. 반응 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂에 흡수시키며 H₂O(2x)로 세척한다. 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시킨 다음, 생성물과 불순물 둘 다를 함유하는 갈색 고체로 농축시킨다.

또 다른 한편, 다음 과정을 사용하여, 먼저 아실 이미다졸을 제조한 다음 NaBH₄ 환원시킴으로써, 화합물(237)을 화합물(240)로 전환시킨다.

상기 단계 E로부터의 화합물(237)(7.0mmol)을, 10% 수성 LiOH 25ml를 함유하는 6ml 물, 15ml 메탄올 및 60ml 디옥산의 혼합물에 용해시킨다. 이 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 가열한 다음, 이를 진공 하에 농축시키고, 10% 수성 시트르산을 사용하여 pH를 5.2로 조정한다. 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시키고, 염수로 세척하며, MgSO₄ 상으로 건조시키고 진공 하에 농축시켜 카복실산을 수득한다. 이어서, 상기 산을, 1,1'-카보닐 디이미다졸 14mmol을 함유하는 20ml THF에 용해시키고 38°C에서 18시간 동안 가열한다. 이어서, 이 혼합물을 진공 하에 농축시켜 아실 이미다졸을 수득한다. 잔사를 THF 21.2ml와 물 5.3ml의 혼합물에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 이 용액에 NaBH₄ 35mmol을 가하고, 이를 1.5시간 동안 교반시킨다. 염수 5ml 및 CH₂Cl₂ 25ml를 가한다. 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고 진공 하에 농축시켜 화합물(240)을 본질적으로 정량적 수율로 수득한다.

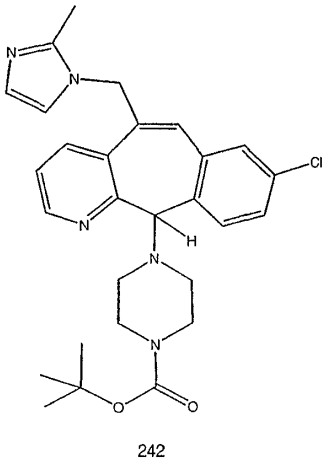
단계 I: 화합물(241)의 제조



상기 단계 H로부터의 조 생성물(240)(200mg; 0.45mmol)을 CH₂Cl₂ (2ml)에 흡수시키고 트리에틸 아민(126ml; 0.91mmol)으로 처리한 다음, 메탄설폰일 클로라이드(35ml; 0.45mmol)로 처리한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시키고 포화 수성 NaCl로 급냉시킨다. 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시켜 화합물(241)을 수득한다.

실시예 91

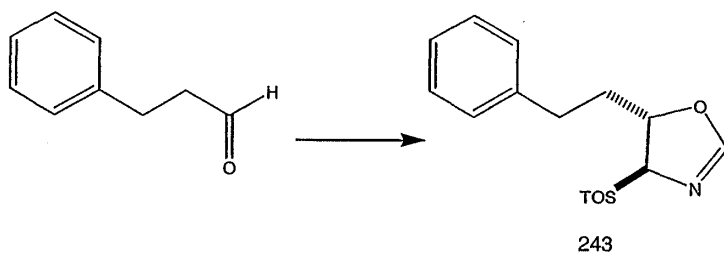
화합물(242)의 제조



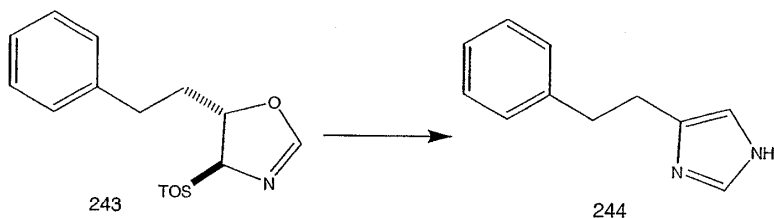
상기 제조 실시예 23, 단계 I로부터의 메실레이트 화합물(241)(230mg; 0.442mmol)을 제조 실시예 20, 단계 C와 동일한 방식으로 반응시킨다. 조 생성물을 95:5 CH₂Cl₂/MeOH(NH₃)로 용출시킨 다음 1:1 EtOAc:헥산으로 용출시키면서 조제적 TLC 판에 의해 정제하여 표제 화합물을 연갈색 고체(242)로서 수득한다: 105-116°C(분해) MH⁺ 506.

제조 실시예 24

단계 A: 화합물(243)의 제조



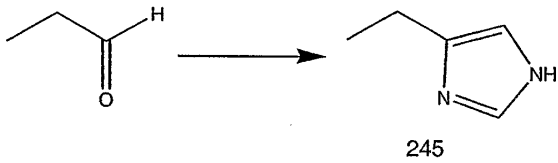
NaCN 및 3-페닐프로피온알데히드(ACROS)를 진공 하에 밤새 건조시킨다. 이어서, 상기 알데히드를 활성화 Al₂O₃ 내로 통과시킨다. 토실메틸 이소시아니드(5g; 25.6mmol)(ACROS) 및 무수 3-페닐프로피온알데히드(3.36g; 25.1 mmol)를 EtOH(42ml)에서 합하고 5분 동안 교반시킨다. 혼합한 혼합물에 무수 NaCN(1.23g; 25.1mmol)을 가한다. 발열성 반응이 관찰되었으며, 5분 후에 TLC는 출발 물질의 소모를 나타내었다. 이 반응물을 밀봉된 튜브에 옮기고 다음 실험에 직접 사용한다.



B. 상기 단계 A로부터의 조 생성물(243)(25mmol)을, EtOH를 사용하여 총 65ml 용적까지 희석시킨다. 이 혼합물에 MeOH(100ml) 중의 7N NH₃를 가하고, 반응물을 밤새(20시간) 90°C로 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 2 시간 동안 교반시킨 다음, 건조 농축시킨다. 조 생성물을 1 내지 5% MeOH(포화 NH₃)/CH₂Cl₂의 구배로 용출시키면서 섬광 실리카 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제한다(244).

제조 실시예 25

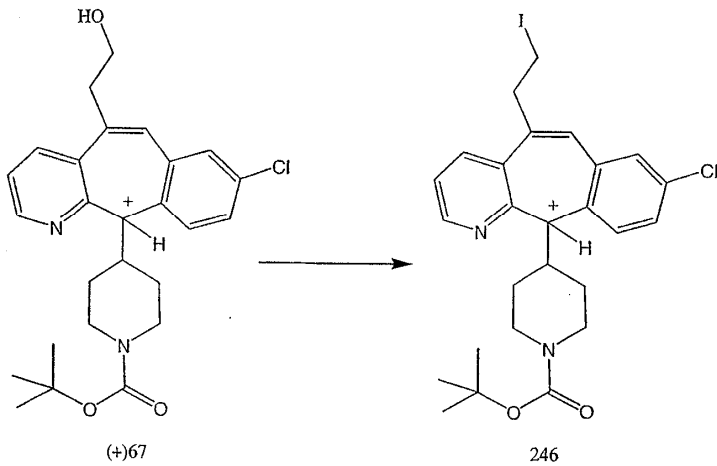
화합물(245)의 제조



프로피온알데히드(1.5g; 25.11mmol)(ACROS) 및 토실메틸 이소시아니드(5g; 25.6mmol)을 상기 제조 실시예 24와 동일한 방식으로 반응시켜 표제 화합물(245)을 수득한다.

제조 실시예 26

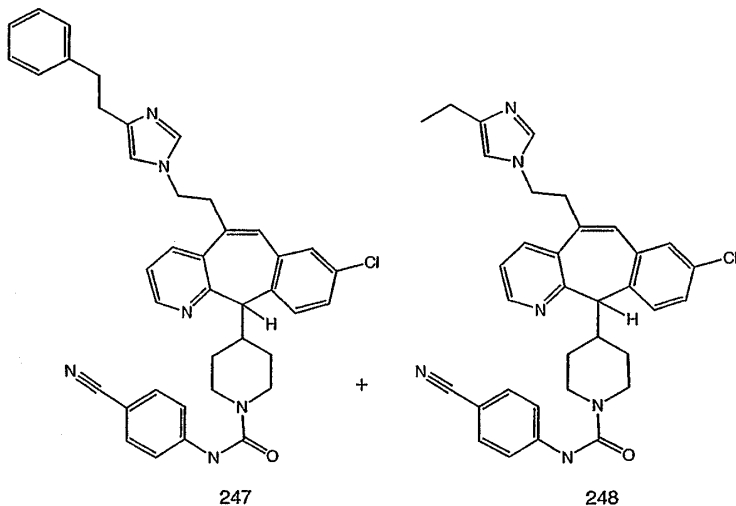
화합물(246) (+) 이성체



키랄 AD 칼럼 크로마토그래피함으로써 분리시킨 제조 실시예 6으로부터의 화합물(67)의 (+) 이성체를 제조 실시예 6에서와 같이 추가로 반응시켜 화합물(246)을 수득한다.

실시예 92 및 93

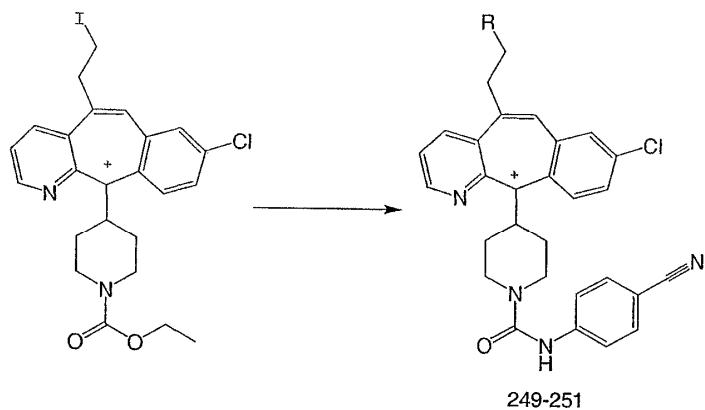
화합물(247) 및 (248)의 제조



적당한 이미다졸 또는 이소시아네이트를 각각 사용하여, 실시예 22, 25 및 29와 동일한 방식으로 제조 실시예 26으로부터의 화합물(246)을 반응시켜 표제 화합물(247) 및 (248)을 수득한다.

실시예 94 내지 96

화합물(249), (250) 및 (251)의 제조

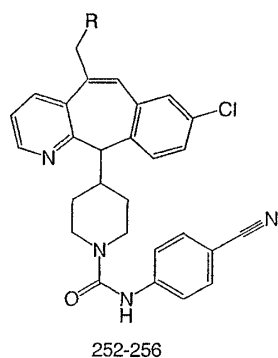


상기 제조 실시예 26와 유사한 방식으로, 카바메이트의 (+) 이성체를 수득하고, 적당한 아미다졸로 대체하면서 실시예 92 및 93과 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜 다음 표에 제시된 화합물(249) 내지 (251)을 제공한다:

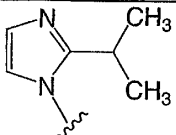
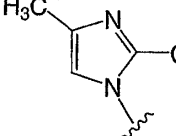
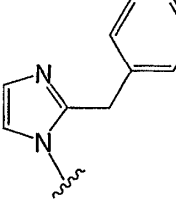
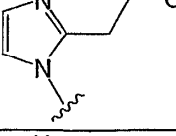
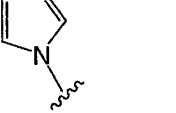
실시예 번호	R=	화합물 번호	물리적 데이터
94		249	mp 133.2-144.3°C 분해 MH(+) 577.14
95		250	mp 132.1-143.8°C 분해 MH(+) 591.16
96		251	mp 134.1-144.9°C 분해 MH(+) 563.10

실시예 97 내지 101

화합물(252), (253), (254), (255) 및 (256)의 제조

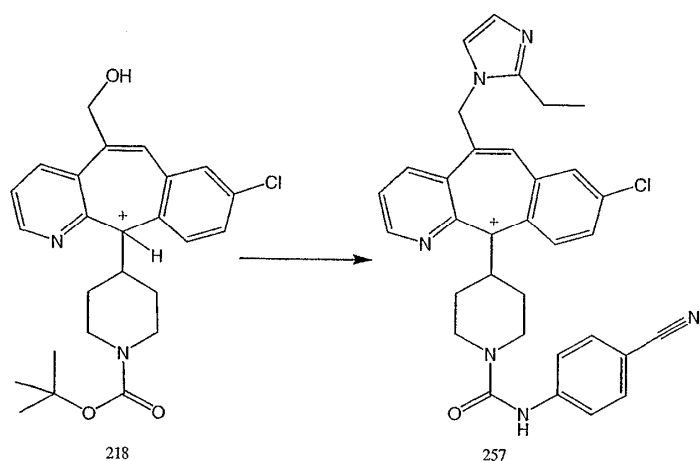


상기 제조 실시예 20 및 실시예 29와 본질적으로 동일한 방식으로, 다음 화합물을 제조한다:

실시예	R=	#	물리적 데이터
97		252	mp 148-159°C 분해 MH(+) 577.
98		253	mp 134-142°C 분해 MH(+) 563.
99		254	mp 90-102°C 분해 MH(+) 625.
100		255	mp 126-139°C 분해 MH(+) 577.
101		256	mp 151-164°C 분해 MH(+) 535.

실시예 102

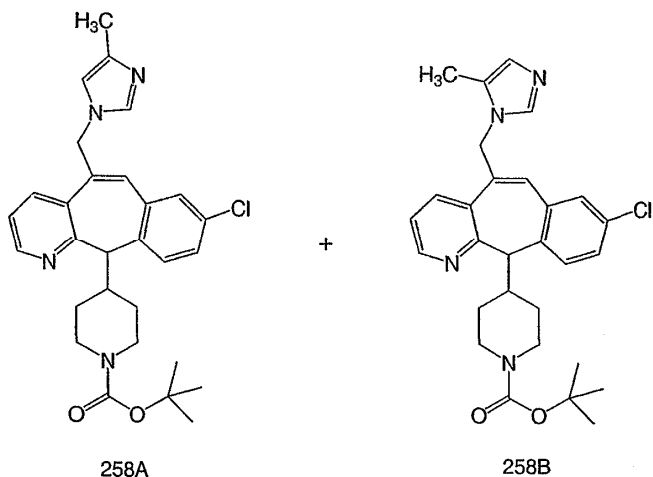
화합물(257)의 제조



상기 제조 실시예 22와 유사한 방식으로, 화합물(218)의 (+) 이성체를 수득하고, 실시예 21에서 2-에틸 아미다졸로 대체하면서 제조 실시예 6, 단계 E 및 F, 실시예 21, 23 및 29에서와 동일한 방식으로 추가로 반응시켜 표제 화합물(257)을 수득한다: (146-157°C 분해), MH+ 564.

제조 실시예 27

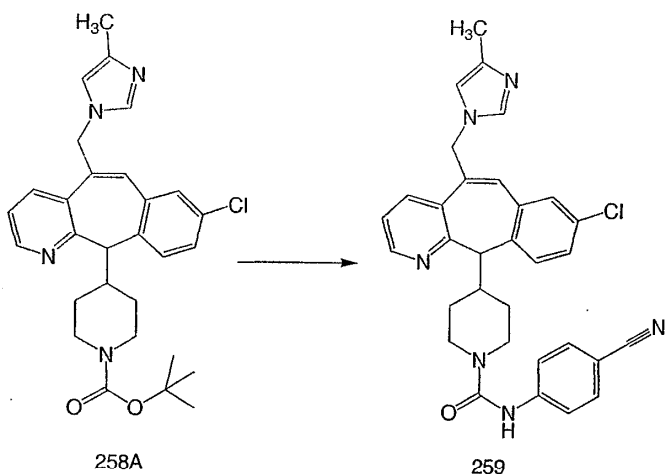
화합물(258A) 및 (258B)



제조 실시예 20과 본질적으로 동일한 방식으로, 4-메틸이미다졸로 대체하면서 화합물(258)을 4 및 5 치환된 이미다졸 유도체의 혼합물로서 제조한다. 이어서, 혼합물을 실시예 35와 유사한 방식으로 반응시키면, 이성체가 (258A) 및 (258B)로 분리되었다.

실시예 103

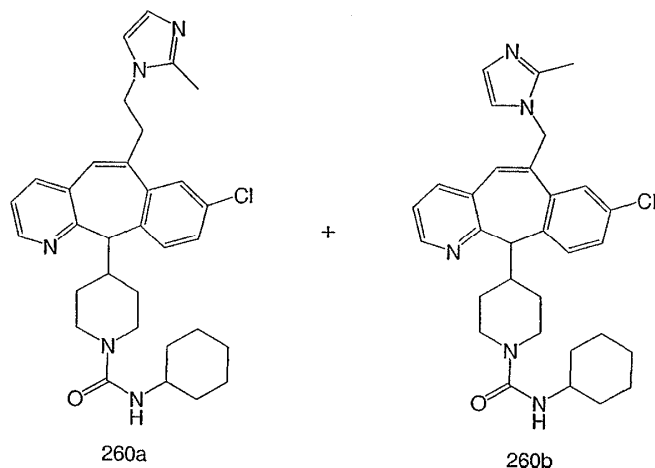
화합물(259)의 제조



순수한 4-메틸 이미다졸 이성체(258A)를 제조 실시예 20, 단계 D 및 실시예 29에서와 같이 반응시켜 표제 화합물을 백색 고체(259)로서 수득한다: (128-138°C 분해). MH+ 549.

실시예 104

화합물(260a)와 (260b)의 혼합물의 제조



단계 A: 제조 실시예 9, 단계 E로부터의 화합물(108)을 제조 실시예 6, 단계 B 내지 F에서와 본질적으로 동일한 방식으로, 제조 실시예 6, 단계 A로부터의 화합물(64)과 반응시켜 1개 및 2개 메틸렌 간격의 요오도 중간체의 혼합물을 수득한다.

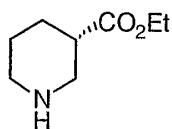
단계 B: 상기 단계 A로부터의 중간체의 혼합물을 실시예 22에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜 1개 및 2개 메틸렌 간격의 요오도 중간체의 혼합물을 수득한다.

단계 C: 상기 단계 B로부터의 혼합물을 제조 실시예 20, 단계 D에서와 동일한 방식으로 반응시킨 다음, 실시예 15에서와 동일한 방식으로 페닐 이소시아네이트와 반응시켜 표제 화합물을 1:1 혼합물(260a) 및 (260b)(133-145°C 분해)로서 수득한다; MH+ 544.

제조 실시예 28

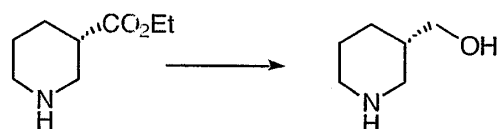
화합물(261)

단계 A: 참조[Gazz. Chim. Ital. (1972) 102, 189-195; J. Org. Chem. (1991) 56, 1166-1170].



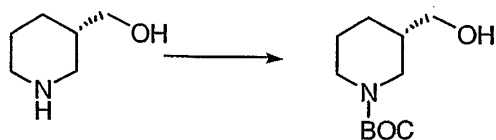
에틸 니페코테이트(70.16g, 0.446mmol) 및 D-타르타르산(67g, 1.0당량)을 뜨거운 95% EtOH(350ml)에 용해시킨다. 이로써 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고 여과시키며, 결정을 빙냉 95% EtOH로 세척한다. 이어서, 상기 결정을 95% EtOH(550ml)으로부터 재결정화하여 타르트레이트 염(38.5g, 56% 수율)을 수득한다. 이 염(38.5g)을 물(300ml)에 용해시키고, 0°C로 냉각시킨 후, 3M NaOH로 중화시킨다. 이 용액을 CH₂Cl₂ (5 x 100ml)로 추출하고, 합한 유기물을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키며, 감압하에 농축시켜 청정한 오일(19.0g, 89% 수율)을 수득한다: CIMS: MH+ = 158.

단계 B:



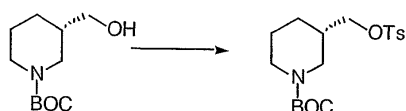
LAH(118ml, Et₂O 중의 1.0M, 1.0당량)을 0°C에서 THF(250ml) 중의 단계 A로부터의 생성물(18.5g, 0.125mmol)의 용액에 20분에 걸쳐 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온으로 서서히 가온시키고 2시간 환류 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 Na₂SO₄를 서서히 부가함으로써 급냉시킨다. 생성된 슬러리에 Na₂SO₄를 가함으로써 이를 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과시킨 다음 농축시켜 무색 오일(13.7g, 98% 조 수율)을 수득한다. CIMS: MH+ = 116; [α]_D²⁰ = -8.4° (2ml MeOH 중의 5.0mg).

단계 C:



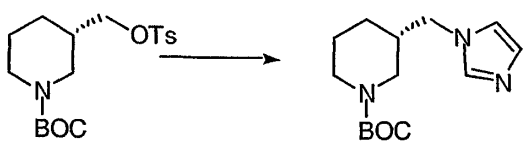
단계 B의 생성물(13.6g, 0.104mmol)을 MeOH(100ml) 및 H₂O(100ml)에 용해시킨 다음, 디-3급-부틸 디카보네이트(27.24, 1.2당량)를 적가하는데, 50% NaOH를 가함으로써 pH를 >10.5로 유지시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 더 교반시키고, 진공 하에 농축시킨다. 잔사를 H₂O(350ml)로 희석시키고, CH₂Cl₂ (3 x 150ml)로 추출한다. 합한 유기물을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 감압 하에 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 헥산 중의 50% EtOAc 용액을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 백색 고체(12.13g, 48% 수율)를 수득한다: FABMS: MH⁺ = 216; [α]_D²⁰ = +15.2° (MeOH 중의 5.0mg).

단계 D:



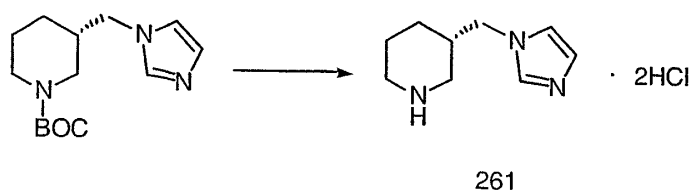
p-톨루엔설포닐 클로라이드(12.75g, 1.2당량)를 0°C에서 피리딘(120ml) 중의 단계 C로부터의 생성물(12.00g, 55.74mmol)의 용액에 적가한다. 생성된 용액을 0°C에서 밤새 교반시킨다. 반응 혼합물을 EtOAc(300ml)로 희석시키고 찬 1N HCl(5 x 300ml), 포화 NaHCO₃ (2 x 150ml), H₂O(1 x 100ml) 및 염수(1 x 100ml)로 세척하며, Na₂SO₄ 상으로 건조시킨 다음 진공 하에 농축시켜 담황색 고체(21.0g, 100% 조 수율)를 수득한다: FABMS: MH⁺ = 370.

단계 E:



DMF(300ml) 중의 단계 D의 생성물(21.0g, 55.74mmol)을 나트륨 이미다졸(8.37g, 1.5당량)로 처리하고 생성된 용액을 60°C에서 2시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에 농축시킨다. 잔사를 H₂O(300ml)로 희석시키고 CH₂Cl₂ (3 x 150ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 7% MeOH 용액을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 담황색 고체(7.25g, 49% 수율)를 수득한다: FABMS: MH⁺ = 266; [α]_D²⁰ = +8.0° (MeOH 중의 5.0mg).

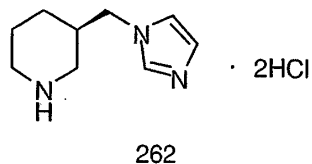
단계 F:



단계 E의 생성물(5.5g, 20.73mmol)을 디옥산 중의 4M HCl(50ml)에서 실온 하에 밤새 교반시킨다. 생성된 용액을 농축시키고 잔사를 Et₂O로 연마하여 화합물(261)을 황색 고체(4.90g, 99% 수율)로서 수득한다: CIMS: MH⁺ = 166.

제조 실시예 29

화합물(262)

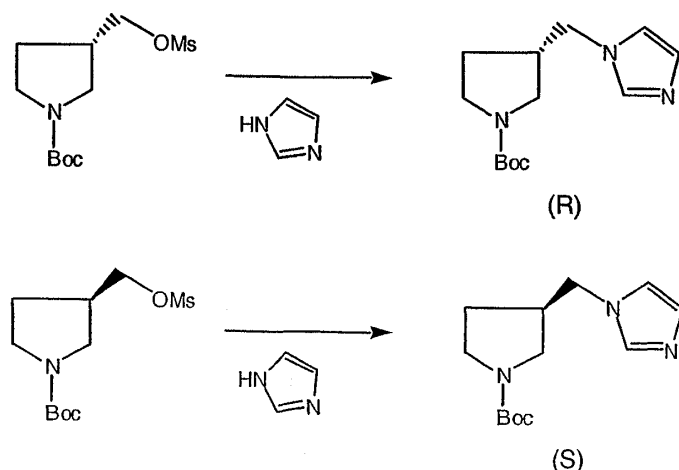


상기 제조 실시예 28에 제시된 바와 본질적으로 동일한 과정에 의해, 단계 A에서 D-타르타르산 대신 L-타르타르산을 사용하여 화합물(262)을 제조한다.

제조 실시예 30

화합물(263) 및 (264)의 제조

단계 A: 1N-3급-부톡시카보닐-3(R) 및 3(S)-(1H-이미다졸-1-일)메틸]피롤리딘

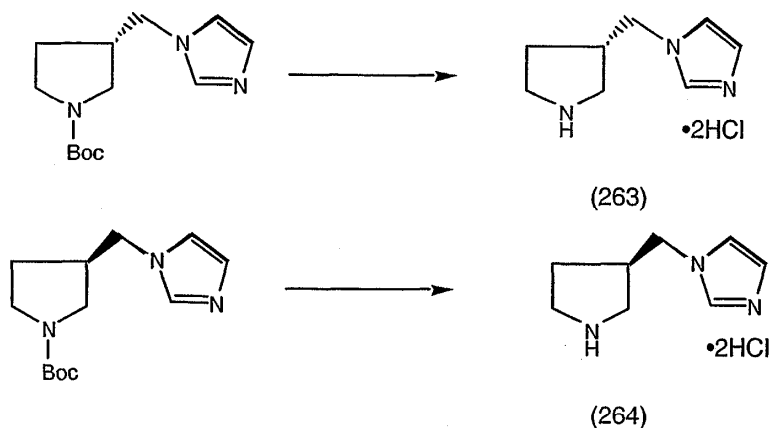


3(R)-(3-메탄설포닐옥시메틸)피롤리딘[참조: J. Med. Chem. 1990, 33, 77-77](0.993g, 3.56mmol)을 무수 DMF(25ml)에 용해시키고 나트륨 이미다졸(0.6g, 10mmol)을 가한다. 이 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열한 다음 건조 증발시킨다. 생성물을 CH_2Cl_2 로 추출하고 염수로 세척한다. 이러한 CH_2Cl_2 추출물을 건조 증발시켜 표제 화합물(263)(1.1409g, 100%)을 수득한다:

ESMS: FABMS $(M+1) = 252$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.45 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.9 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1(s, 1H), 7.45 (s, 1H)

유사한 방식으로, 3(S)-(3-메탄설포닐옥시메틸)피롤리딘(0.993g, 3.56mmol)로부터 (S) 이성체를 제조하여 표제 화합물(1.14g, 100%)을 수득한다.

단계 B: 3(R) 및 3(S)-(1H-이미다졸-1-일)메틸]피롤리딘



단계 A로부터의 (R) 생성물(0.48g, 1.91mmol)을 디옥산 중의 4N HCl(10ml)에서 2시간 동안 교반시킨 다음 건조 증발시켜 표제 화합물(263)을 HCl 염으로서 수득한다.

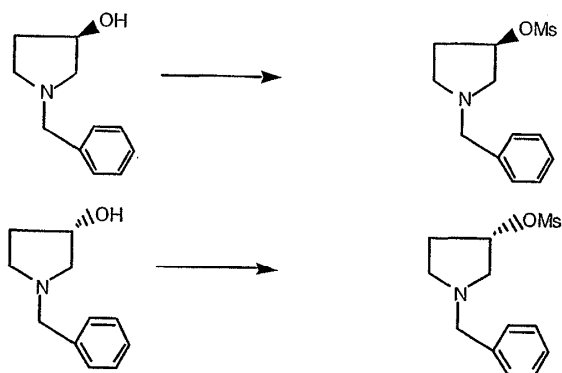
유사한 방식으로, (S) 이성체를 제조하여 화합물(264)를 HCl 염으로서 수득한다.

제조 실시예 31

화합물(265) 및 (266)



단계 A: 1N-벤질-3(R)- 및 (S)-메탄설포닐옥시)피롤리딘

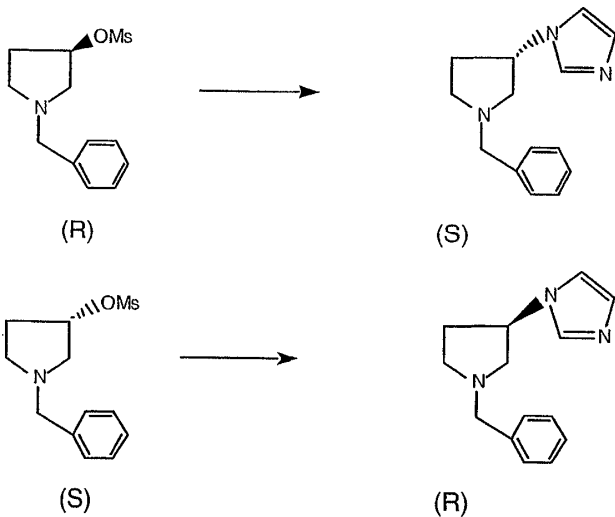


1N-벤질-3(R)-하이드록시-피롤리딘(5g, 28.21mmol) 및 트리에틸아민(7.86ml, 56.35mmol)을 CH_2Cl_2 (50ml)에 용해시키고 혼합물을 0°C에서 질소 하에 교반시킨다. 메탄설포닐클로라이드(2.62ml, 33.87mmol)를 가하고 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 용액을 CH_2Cl_2 로 희석시키고 포화 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척한 다음, 건조시키고(MgSO_4), 여과 및 건조 증발시켜 (R) 표제 화합물(7.2g, 96.4%)을 수득한다:

FABMS ($M+1$) = 256; **^1H NMR** (CDCl_3) 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.7-2.85 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 5.16 (m, 1H), 7.3 (s, 5H).

유사한 방식으로, 1N-벤질-3(S)-하이드록시-피롤리딘(5g, 28.21mmol)으로부터 (S) 이성체를 제조하여 (S) 표제 화합물(7.15g, 98%)을 수득한다.

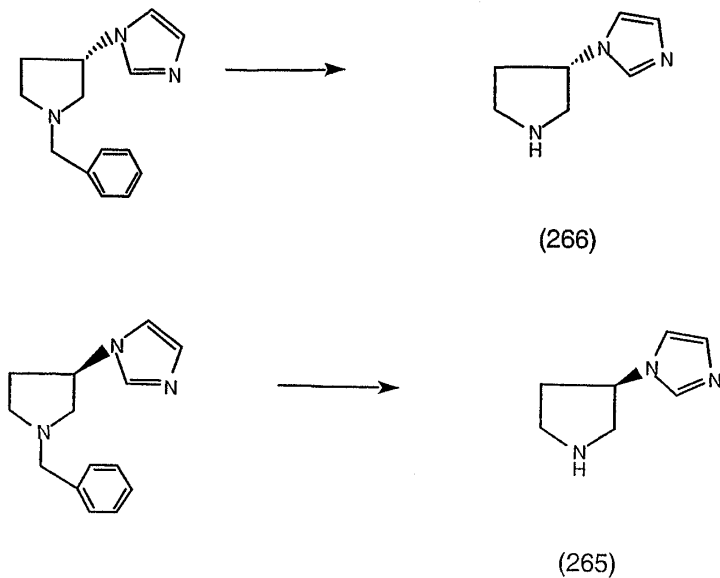
단계 B: 1N-벤질-3(S)- 및 (R)-(1H-이미다졸-1-일)-피롤리딘



단계 A로부터의 (R) 생성물(2.0g, 7.84mmol)의 용액을 질소 대기 하에 DMF(25ml) 중의 이미다졸(1.1g, 16.17mmol)의 교반된 용액에 가한다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반시킨다. DMF를 진공하에 농축시킨다. 생성된 조 생성물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 추출물은 물 및 염수로 연속해서 세척하며, 이러한 CH_2Cl_2 를 증발시켜 표제 잔사를 잔존시키고, 이를 용출제로서 3%(메탄올 중의 10% 진한 NH_4OH)- CH_2Cl_2 을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(0.95g, 50.56%)을 수득한다: FABMS(M+1)=228.

유사한 방식으로, 기타 이성체를 제조한다.

단계 C: 3(R) 및 (S)-(1H-이미다졸-1-일)-피롤리딘

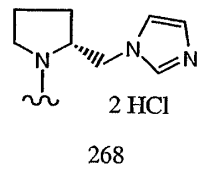
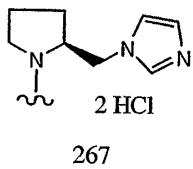


EtOH(20ml) 중의 탄소상 10% Pd(0.5g)과 단계 B로부터의 (S)생성물(0.95g)의 혼합물을 수소 대기하 50psi에서 24시간 동안 진탕시킨다. 촉매를 여과시키고 용매를 제거하여 표제 화합물(266)(0.522g, 99.9%)을 수득한다.

유사한 방식으로, 단계 B로부터의 출발 (R) 생성물 1.0g 및 탄소상 10% Pd(0.6g)으로부터 (R) 이성체를 제조하여 화합물(265)을 99% 수율로 수득한다.

제조 실시예 32

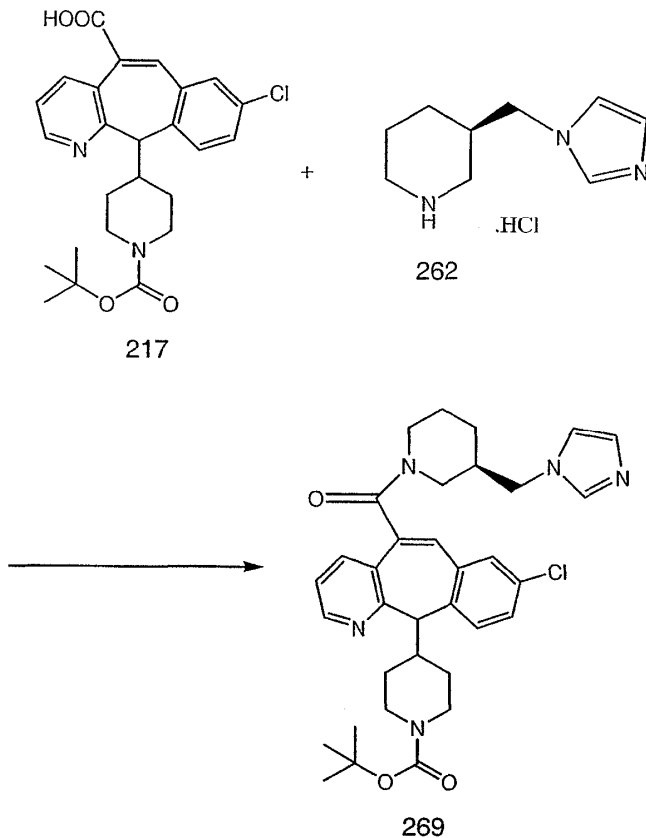
화합물(267) 및 (268)



상기 제조 실시예 31에 제시된 바와 본질적으로 동일한 과정에 의해, L 또는 D-프롤리놀로 시작하여, 표제 화합물(267) 및 (268)을 제조한다.

실시예 105

화합물(269)의 제조

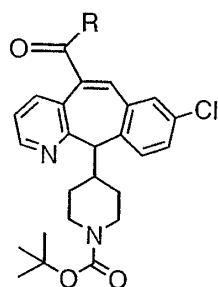


제조 실시예 19로부터의 화합물(217)(0.227g, 0.499mmol)을 DMF(25ml) 중의 제조 실시예 29로부터의 화합물(262)(0.131g, 0.649mmol), DEC(0.249g, 1.3mmol), HOBt(0.175g, 1.3mmol) 및 NMM(0.5ml)의 용액에 가한다. 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 침전이 중단될 때까지 상기 반응 혼합물을 H_2O 로 희석시키고, 슬러리를 여과시킨다. 침전물을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 염수로 세척하며, Na_2SO_4 상으로 건조시킨 다음 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 5%(MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(269)(0.184g, 62% 수율)을 수득한다.

실시예 106 내지 111

화합물(270) 내지 (275)의 제조

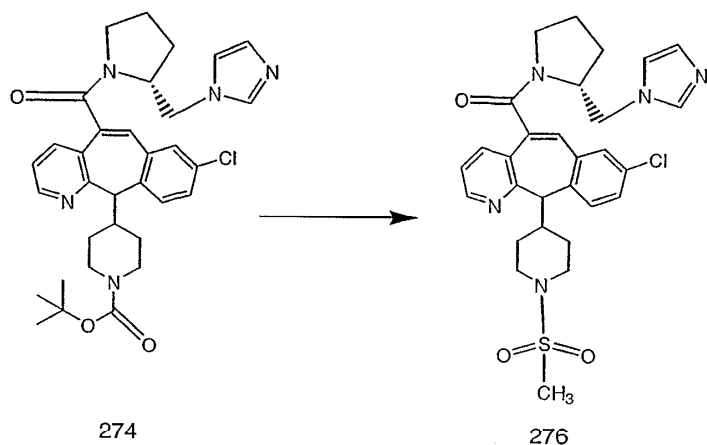
제조 실시예 28 내지 32로부터의 적당한 아민을 사용하고, 상기 실시예 105 에서와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여, 다음 화합물을 제조한다:



실시예	R=	화합물 번호	물리적 데이터
106		270	MH ⁺ =603
107		271	MH ⁺ =589
108		272	MH ⁺ =589
109		273	MH ⁺ =589
110		274	MH ⁺ =603
111		275	MH ⁺ =603

실시예 112

화합물(276)의 제조

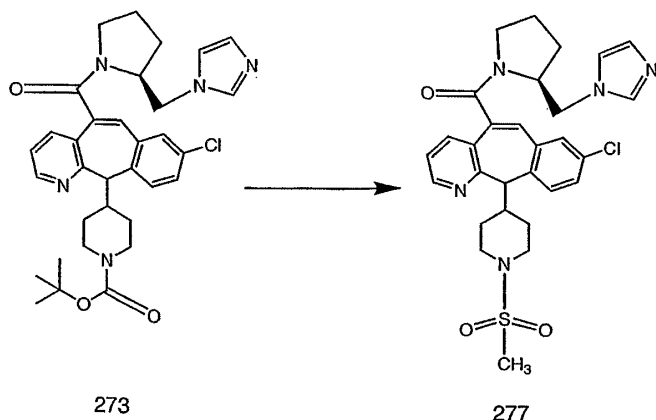


CH₂Cl₂ (50ml) 중의 상기 실시예 110으로부터의 화합물(274)(0.125g, 0.213mmol)을 실온에서 밤새 TFA(10ml

)와 함께 교반시킨다. 반응 혼합물을 증발시켜 TFA 염(0.28g)을 수득하고, 이를 CH_2Cl_2 (50ml)에 재용해시키며 냉각시킨다(빙수 욕). 트리에틸 아민(0.1ml)에 이어 메탄 설폰일 클로라이드(0.038g, 0.319mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 및 물로 세척한다. 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고 건조 증발시켜 표제 화합물(276)(0.05g, $\text{MH}^+ = 567$)을 수득한다.

실시예 113

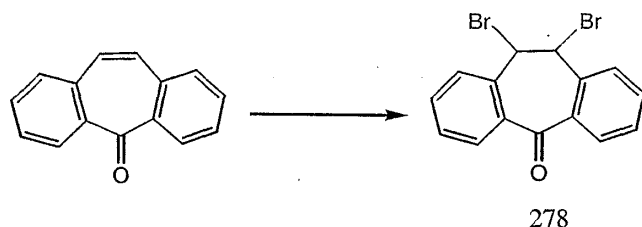
화합물(277)의 제조



상기 실시예 109로부터의 화합물(273)으로 출발하고, 상기 실시예 112에서와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여, 화합물(277)을 제조한다($\text{MH}^+ = 567$).

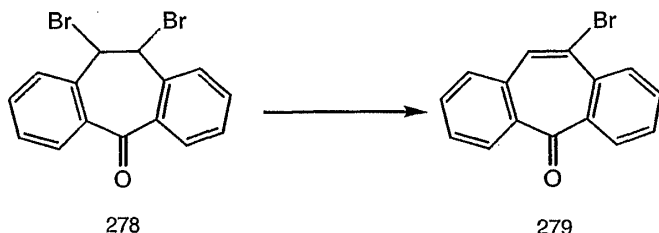
제조 실시예 33

A. 화합물(278)



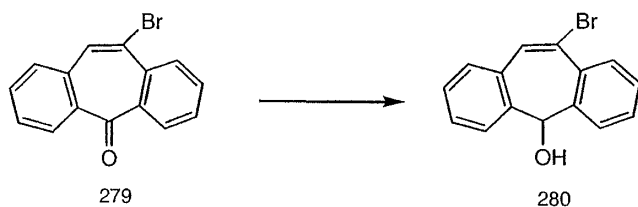
CCl_4 (100ml) 중의 브롬(33.0g, 210mmol)의 교반된 용액에 CCl_4 (200ml) 중의 디벤조수베레논(37.0g, 179mmol)의 용액을 실온에서 가한다. 생성된 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반시킨다. 백색 결정을 여과시켜 수집하여 생성물(278)(60.12g, 92% 수율, $\text{M} + \text{H} = 367$)을 수득한다.

B. 화합물(279)의 제조



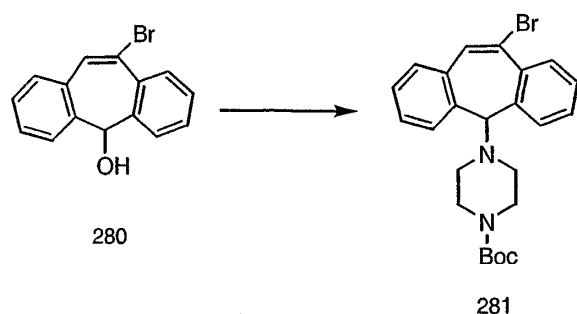
MeOH (500ml) 중의 단계 A로부터의 디-브로모 화합물(278)(60.0g, 163mmol) 및 NaOH (20.0g, 491mmol)의 용액을 교반시키고 1.5시간 동안 환류 가열한다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 밤새 교반시킨다. 이 혼합물을 건조 증발시킨 다음, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$ 로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 증발시켜 황색 고체(279)(46.34g, 100% 수율, $\text{M} = 285$)를 수득한다.

C. 화합물(280)의 제조



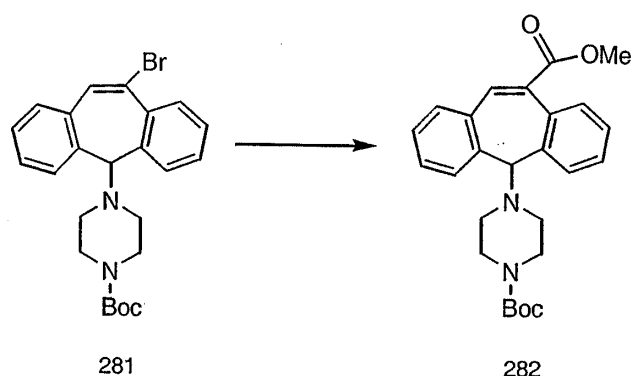
0°C 질소 하에 MeOH(200ml) 중의 단계 B로부터의 모노-브로모 화합물(279)(10.0g, 35.07mmol)의 교반된 용액에 NaBH_4 (1.94g, 51.2mmol)을 가한다. 생성된 용액을 0°C에서 1.5시간 동안 교반시킨 다음 증발시킨 다음, CH_2Cl_2 - H_2O 로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 증발시켜 백색 고체(280)(10.3g, 100%, M=287)를 수득한다.

D. 화합물(281)의 제조



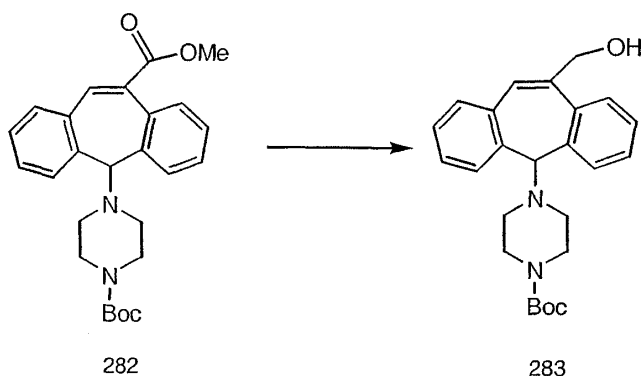
0°C에서 CH_2Cl_2 (200ml) 중의 단계 C로부터의 알코올(280)(10.0g, 34.8mmol)의 교반된 용액에 2,6-루티딘(14.9g, 139.3mmol) 및 티오닐 클로라이드(8.28g, 69.66mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온으로 가온시키고 밤새 교반시킨다. 이어서, 용액을 0.5N NaOH 용액위로 따라 부은 다음, CH_2Cl_2 로 추출한다. 합한 수성 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 조 갈색 오일(15.5g)을 수득한다. 아세토니트릴(200ml) 중의 상기 조 오일(15.5g)의 용액에 2,6-비스(디메틸)-1-메틸 피페리딘(10.81g, 69.66mmol) 및 N-Boc 피페리딘(6.49g, 34.83mmol)을 가한다. 생성된 혼합물을 밤새 65°C로 가온시킨다. 혼합물을 건조 증발시킨 다음, CH_2Cl_2 /포화 NaHCO_3 로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 농축시키며, 5% EtOAc/95% 헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 보호된 N-Boc 화합물(281)(5.68g, 36% 수율, $\text{MH}^+=455$)을 수득한다.

E. 화합물(282)의 제조



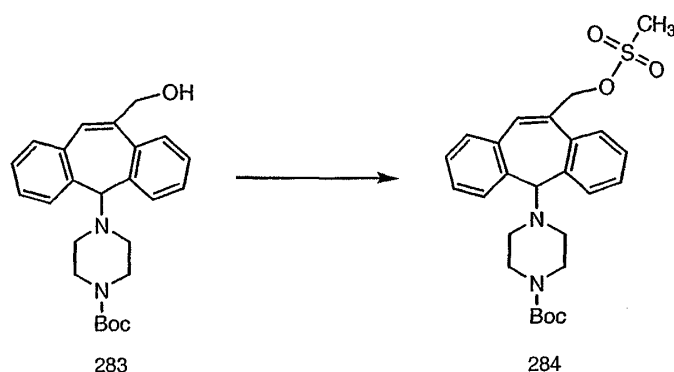
무수 톨루엔(100ml) 및 메탄올(20ml) 중의 상기 단계 D로부터의 N-BOC 화합물(281)(4.0g; 8.78mmol)의 용액에 트리페닐 포스핀(1.15g; 4.39mmol), DBU(1.81g; 11.9mmol) 및 염화팔라듐(II)(0.15g; 0.88mmol)을 가한다. 생성된 혼합물을 80 내지 100psi에서 일산화탄소로 퍼징하고 78-82°C로 5시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 교반시킨다. 이어서, 용액을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 증발시키며, 조 생성물을 10% EtOAc/90% 헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 에스테르 화합물(282)(2.1g, 55% 수율, $\text{MH}^+=435$)을 수득한다.

F. 화합물(283)의 제조



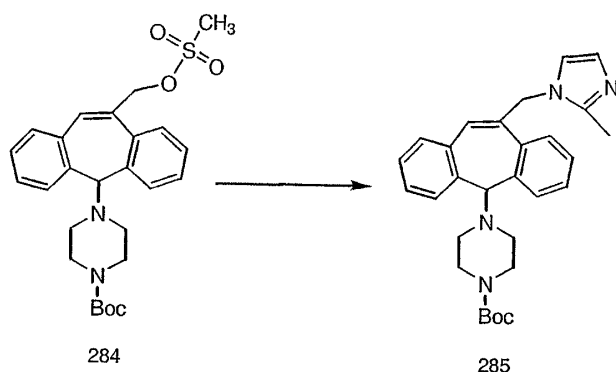
0°C에서 THF(15ml) 중의 단계 E로부터의 에스테르 화합물(282)(1.2g, 2.77mmol)의 교반된 용액에 DIBAL(16.62ml, 16.62mmol)의 1M 용액을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 이 용액에 10% 칼륨 나트륨 타르타레이트를 가한 다음, EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 증발시켜 고체(283)(1.1g, 100% 수율, $\text{MH}^+=406$)를 수득한다.

G. 화합물(284)의 제조



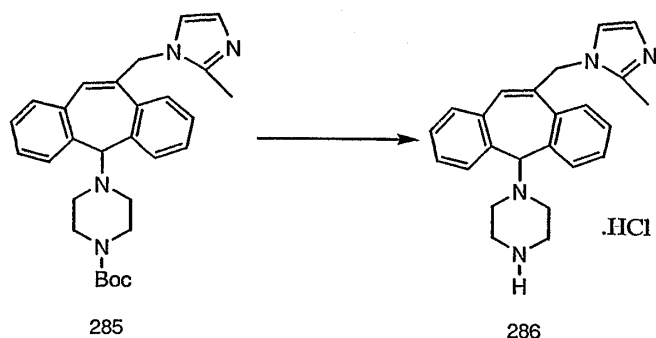
질소 하에 CH_2Cl_2 (15ml) 중의 단계 F로부터의 알코올(283)(0.62g, 1.52mmol)의 용액에 triethylamine(0.64ml, 4.56mmol) 및 메탄 설폰일 클로라이드(0.26g, 2.29mmol)를 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 NaHCO_3 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키며, 여과 및 건조 농축시켜 메실레이트 화합물(284)(0.53g, 76% 수율, $\text{M}-\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}=389.1$)을 수득한다.

H. 화합물(285)의 제조



질소 하에 DMF(10ml) 중의 1-메틸-이미다졸(1.04g, 12.7mmol)의 교반된 용액에 NaH(0.305g, 12.7mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반시킨 다음, 단계 G로부터의 메실레이트 화합물(284)(2.05g, 4.23mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 다음 건조 증발시키고, EtOAc- NaHCO_3 용액으로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 농축시키며, 조 생성물을 2% MeOH/98% $\text{NH}_3-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물(285)(0.775g, 39% 수율, $\text{MH}^+=471$)을 수득한다.

I. 화합물(286)의 제조



디옥산 중의 4M HCl(40ml) 중의 단계 H로부터의 생성물(285)(0.3g, 0.64mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음 건조 농축시켜 표제 생성물(286)의 하이드로클로라이드 염(0.42g, 100% 수율, MH⁺=371)을 수득한다.

실시예 114 및 115

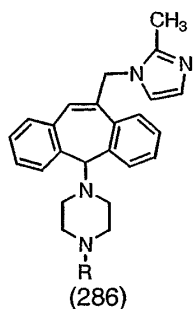
화합물(287) 및 (288)

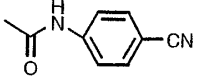
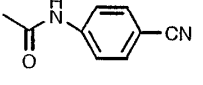
상기 제조 실시예 33, 단계 H의 라세미 혼합물을, 15% IPA/75% 헥산/0.2% DEA로 용출시키면서 키랄 AD 칼럼을 사용하여 HPLC함으로써 이의 순수한 이성체로 분리시켜 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
114	제조 실시예 33, 단계 A-H	BOC	287 이성체 1	MS M ⁺ =471
115	제조 실시예 33, 단계 A-H	BOC	288 이성체 2	MS M ⁺ =471

실시예 116 내지 119

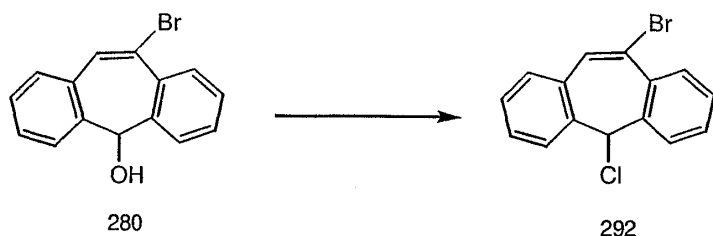
제조 실시예 33, 단계 I로부터의 피페라진 화합물(286)로 출발하고, 이를 적당한 이소시아네이트 또는 설포닐 클로라이드와 반응시키며 다음 표에 지시된 바와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여, 다음 화합물을 제조한다:



실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
116	실시예 13		289 이성체 1	MS M ⁺ =515
117	실시예 13		290 이성체 2	MS M ⁺ =515
118	실시예 24		291a 이성체 1	MS M ⁺ =449
119	실시예 24		291b 이성체 2	MS M ⁺ =449

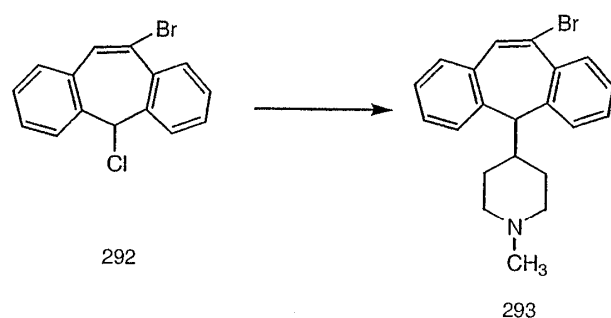
제조 실시예 34

A. 화합물(292)의 제조



-20°C 질소 하에 CH₂Cl₂ (500ml) 중의 제조 실시예 33, 단계 C로부터의 알코올(280)(30.0g, 104.5mmol)의 교반된 용액에 티오닐 클로라이드(106.7ml, 1.46mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시키고 건조 증발시킨다. 조 혼합물을 톨루엔(50ml)로 희석시킨 다음, 실온에서 SOCl₂ (106.7ml)을 더 가한다. 생성된 용액을 반응이 완료될 때까지 2시간 동안 환류 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조 농축시켜 연갈색 고체(292)(35.67g, 100% 수율, M - BrCl=191)를 수득한다.

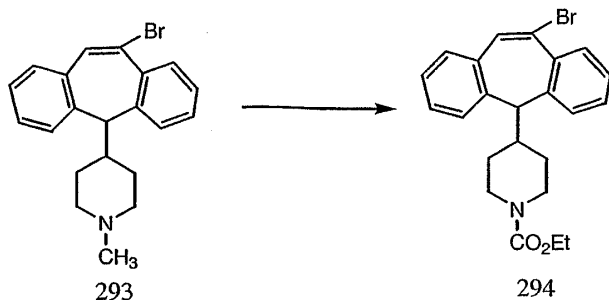
B. 화합물(293)의 제조



실온에서 질소 하에 무수 THF(95ml) 중의 Mg(3.63g)의 현탁액에 4-클로로-1-메틸 피페리딘(3ml, 총 양의 10%) 및 1개의 요오드 작은 결정을 가한다. 생성된 용액을 환류 가열한 다음, 요오도메탄(0.5ml) 및 나머지 4-클로로-1-메틸 피페리딘(27ml)을 가한다. 반응물을 1시간 동안 교반시킨 다음, 건조 농축시켜 조 그리나드 시약(0.8M)을 수득한다.

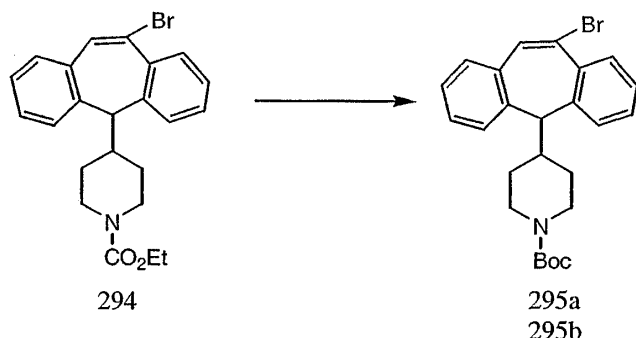
실온에서 질소 하에 무수 THF(200ml) 중의 제조 실시예 34, 단계 A로부터의 클로로 화합물(292)(35.67g, 116.7mmol)의 교반된 용액에 그리나드 시약(상기와 같이 제조됨)(0.8M, 146ml, 116.7mmol)을 적가한다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음, EtOAc-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 증발시켜 생성물(293)(49.25g, 100% 수율, MH⁺=368)을 수득한다.

C. 화합물(294)의 제조



질소 하에 톨루엔(400ml) 중의 상기 단계 B로부터의 화합물(293)(42.9g, 116.5mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(49ml, 349.5mmol)을 가한다. 생성된 용액을 환류 가열한 다음, 에틸 클로로포르메이트(126g, 1165mmol)를 적가한다. 상기 용액을 2시간 동안 연속해서 환류 가열한다. 이어서, 반응물을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, EtOAc-1N NaOH 용액으로 추출한다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시키며, 조 생성물을 30% EtOAc/70% 헥산으로 용출시키면서 정상 상 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 연황색 고체(294)(2.99g, 12% 수율, $MH^+=426.3$)를 수득한다.

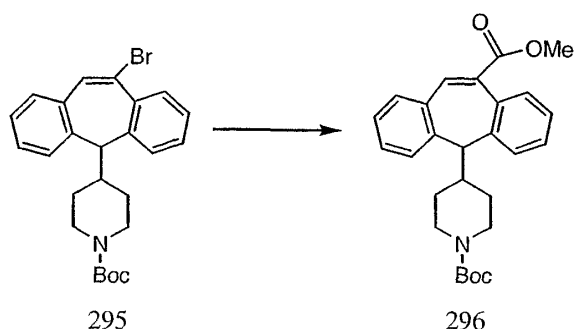
D. 화합물(295a) 및 (295b)의 제조



6N HCl(20ml) 중의 상기 단계 C로부터의 에스테르(294)(3.34g, 7.83mmol)의 용액을 밤새 환류 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 NH_4OH 용액으로 염기성화한 다음, CH_2Cl_2 로 추출한다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 증발시켜 조 자유 피페리딘(2.80g, 100% 수율, $MH^+=534$)을 수득한다.

50% MeOH/1% H_2O (200ml) 중의 조 물질(상기에서와 같이 수득됨)(2.77g, 7.82mmol)에 디-3급-부틸 디카보네이트(3.41g, 15.64mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 pH 9로 조정하고, 실온에서 4시간 동안 교반시키며, 건조 증발시킨 다음 $CH_2Cl_2-H_2O$ 로 추출한다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 농축시키고, 15% IPA/75% 헥산/0.2% DEA로 용출시키면서 키랄 AD 칼럼을 사용하여 HPLC함으로써 정제하여 N-Boc 화합물(295a) 및 (295b)의 순수한 이성체(3.42g, 96% 수율, $MH^+=454$)를 수득한다.

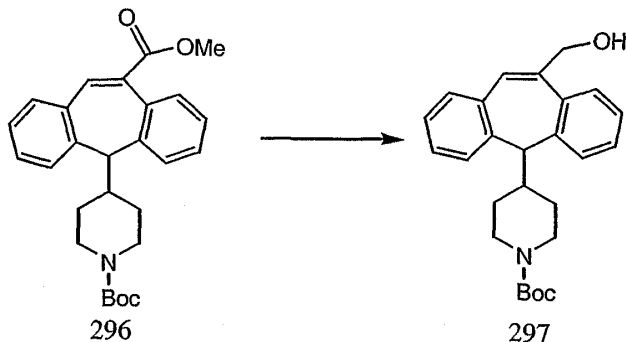
E. 화합물(296a) 및 (296b)의 제조



무수 톨루엔(100ml) 및 메탄올(20ml) 중의 상기 단계 D로부터의 N-BOC 화합물(4.0g; 8.78mmol)의 순수한 (+) 또는 (-) 이성체의 교반된 용액에 트리페닐 포스핀(1.15g; 4.39mmol), DBU(1.81g; 11.9mmol) 및 염화팔라듐(II)(0.15

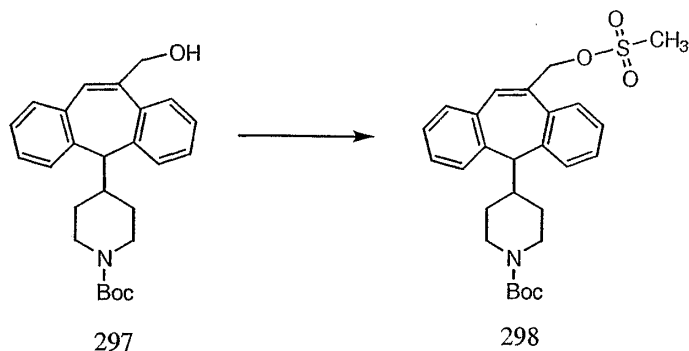
g; 0.88mmol)을 가한다. 생성된 혼합물을 80 내지 100psi에서 일산화탄소로 퍼징하고 78-82°C로 5시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 교반시킨다. 이어서, 용액을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 증발시키며, 조 생성물을 10% EtOAc/90% 헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 에스테르 화합물(296a) 또는 (296b)(2.1g, 55% 수율, MH⁺=435)을 수득한다.

F. 화합물(297a) 및 (297b)의 제조



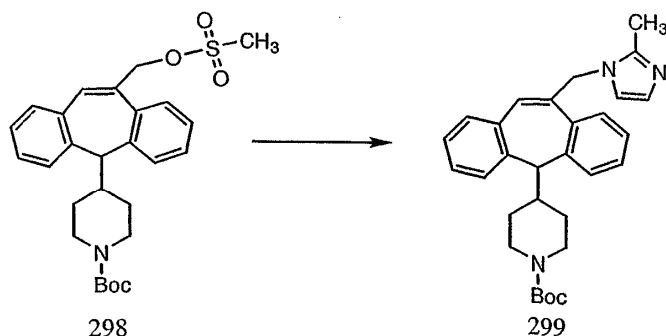
0°C에서 THF(15ml) 중의 단계 E로부터의 에스테르 화합물(1.2g, 2.77mmol)의 (+) 또는 (-) 이성체의 교반된 용액에 DIBAL(16.62ml, 16.62mmol)의 1M 용액을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 이 용액에 10% 칼륨 나트륨 타르타레이트를 가한 다음, EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 증발시켜 고체(297a) 또는 (297b)(1.1g, 100% 수율, MH⁺=406)를 수득한다.

G. 화합물(298a) 및 (298b)의 제조



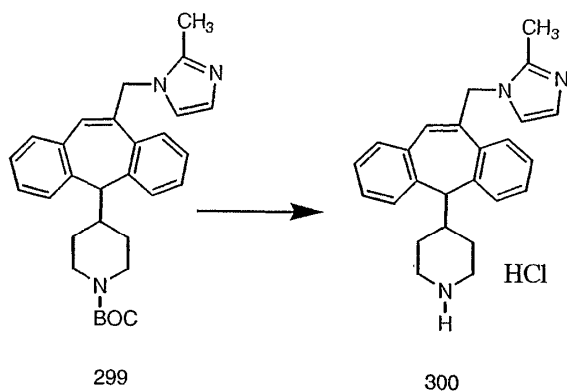
질소 하에 CH₂Cl₂ (15ml) 중의 단계 F로부터의 알코올(0.62g, 1.52mmol)의 (+) 또는 (-) 이성체의 교반된 용액에 트리에틸 아민(0.64ml, 4.56mmol) 및 메탄 설폰일 클로라이드(0.26g, 2.29mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키며, 여과 및 건조 농축시켜 메실레이트 화합물(298a) 또는 (298b)(0.53g, 76% 수율, M-CH₃SO₃H=389.1)을 수득한다.

H. 화합물(299a) 및 (299b)의 제조



질소 하에 DMF(10ml) 중의 1-메틸-이미다졸(1.04g, 12.7mmol)의 교반된 용액에 NaH(0.305g, 12.7mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반시킨 다음, 단계 G로부터의 메실레이트 화합물(299)(2.05g, 4.23mmol)의 (+) 또는 (-) 이성체를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 다음 건조 증발시키고, EtOAc-NaHCO₃ 용액으로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 농축시키며, 조 생성물을 2% MeOH/98% NH₃-CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물(299a) 또는 (299b)(0.775g, 39% 수율, MH⁺=471)을 수득한다.

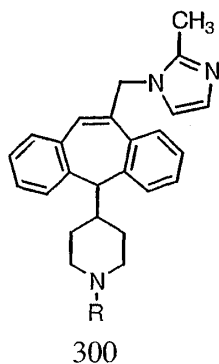
I. 화합물(300a) 및 (300b)의 제조



디옥산 중의 4M HCl(40ml) 중의 단계 H로부터의 생성물(0.3g, 0.64mmol)의 (+) 또는 (-) 이성체의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음 건조 농축시켜 생성물(300a) 또는 (300b)의 HCl 염(0.42g, 100% 수율, MH⁺=371)을 수득한다.

실시예 120 및 121

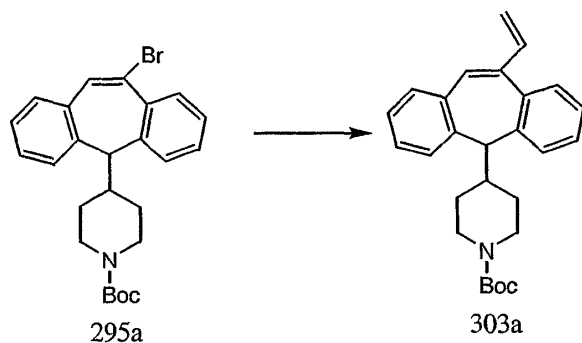
화합물(300)의 적당한 (+) 또는 (-) 이성체로 출발하고, 적당한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에서와 유사한 방식으로 반응시켜, 다음 화합물을 제조한다:



실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
120	실시예 13		301 이성체 1	MS MH ⁺ =514
121	실시예 13		302 이성체 2	MS MH ⁺ =514

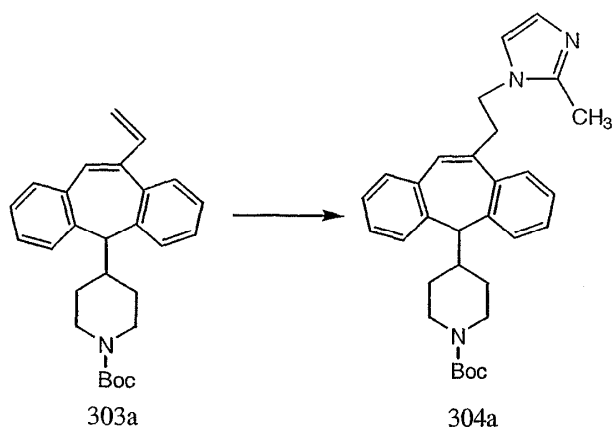
제조 실시예 35

A. 화합물(303a)의 제조



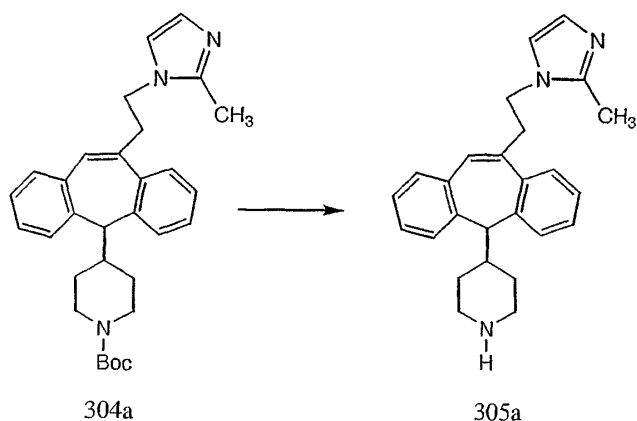
질소 하에 1-메틸-2-피롤리딘온(4.3ml) 중의 제조 실시예 34, 단계 D로부터의 브로모-화합물(295a)(0.5g, 1.10mmol)의 이성체 1의 교반된 용액에 염화리튬(0.14g, 3.3mmol), 트리-2-푸릴포스핀(0.013g, 0.04mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(O)(0.02g, 0.02mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반시키고, 트리부틸(비닐)틴(0.39g, 1.24mmol)을 가한다. 이어서, 반응물을 85°C로 2시간 동안 가열한 다음, EtOAc-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 농축시킨 다음, 10% EtOAc/90% CH₂Cl₂로 용출시키면서 정상 상 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 연황색 액체(303a)(0.06g, 15% 수율, MH⁺=390)를 수득한다.

B. 화합물(304a)의 제조



-78°C에서 질소 하에 무수 THF(4ml) 중의 1-메틸 이미다졸(0.377g, 4.6mmol)의 교반된 용액에 2.5M n-BuLi/헥산(0.33ml)을 가한다. 생성된 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반시킨 다음 실온으로 가온시킨다. 이러한 교반된 용액에 THF 중의 상기 단계 A로부터의 알켄 화합물(303a)(0.78g, 2.1mmol)을 가한다. 이어서, 생성된 용액을 120°C로 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 증발시킨 다음, 3% MeOH/97% NH₃-CH₂Cl₂로 용출시키면서 정상 상 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 연황색 액체(304a)(0.09g, 10% 수율, MH⁺=456.1)를 수득한다.

C. 화합물(305a)의 제조

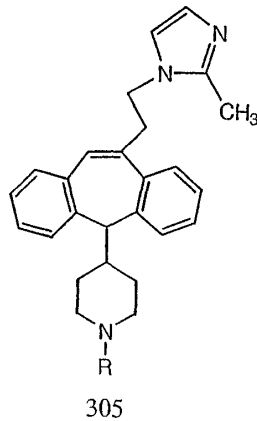


4M HCl/디옥산(5ml) 중의 상기 단계 B로부터의 생성물(304a)(0.18g, 3.72mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 건조 농축시켜 조 회색 고체(305a)(0.22g, 100% 수율, $MH^+=384.2$)를 수득한다.

Boc-보호된 브로모 화합물(295b)의 이성체 2로 출발하면서 상기 제조 실시예 35에서와 동일한 과정을 사용하여, 이성체 2(305b)를 제조한다($MH^+=384.2$).

실시예 122 내지 125

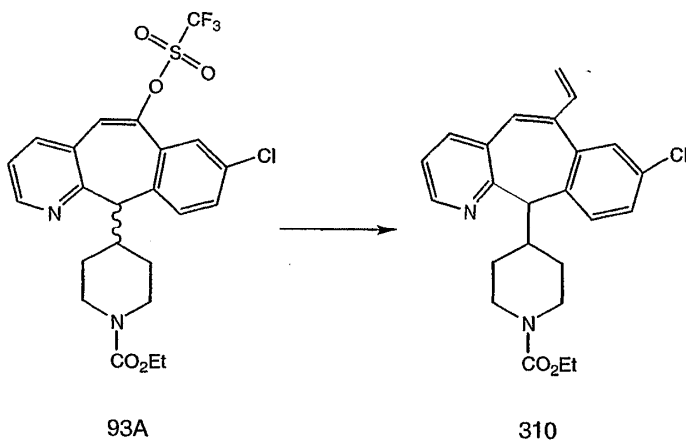
화합물(305)의 적당한 (+) 또는 (-) 이성체로 출발하고, 적당한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에서와 유사한 방식으로 반응시켜, 다음 화합물을 제조 한다:



실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
122	실시예 13		306 이성체 1	MS $MH^+=537.1$ m.p.=118.1-119.0°C
123	실시예 13		307 이성체 2	MS $MH^+=537.1$ m.p.=107.8-108.4°C
124	실시예 13		308 이성체 1	MS $MH^+=528.2$ m.p.=119.6-120.2°C
125	실시예 13		309 이성체 2	MS $MH^+=528.2$ m.p.= 120.5-121.3°C

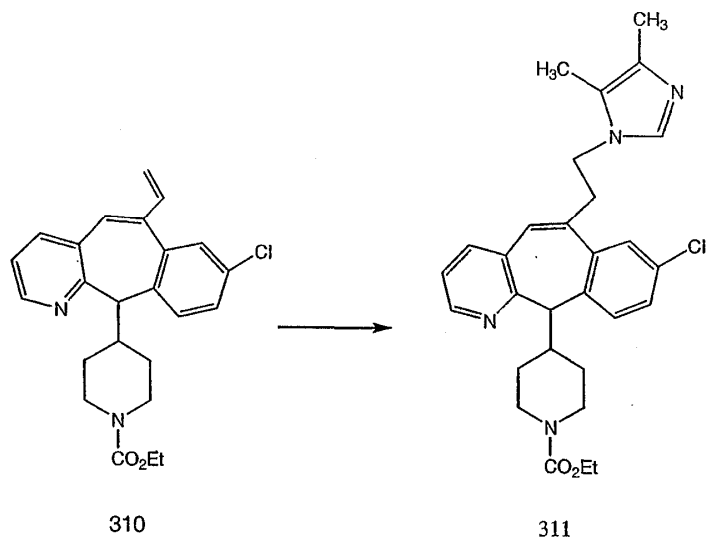
제조 실시예 36

A. 화합물(310)의 제조



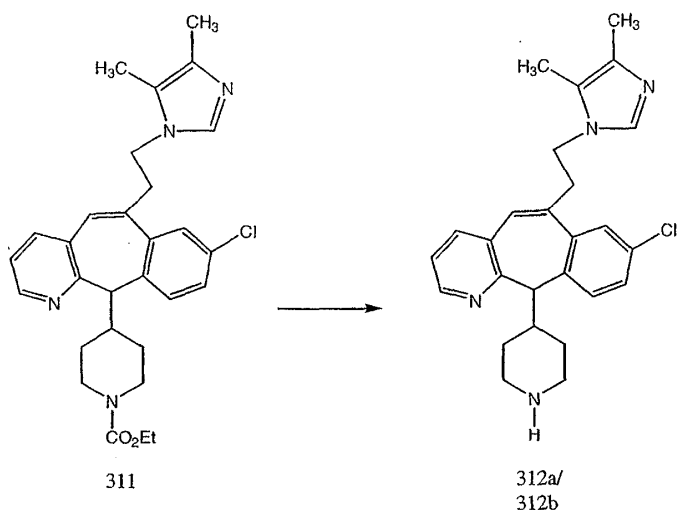
실온에서 질소 하에 1-메틸-2-피롤리딘온(40ml) 중의 실시예 7, 단계 A로부터의 화합물(93A)(5.0g, 10.02mmol)의 용액에 LiCl(1.27g, 30.06mmol), 트리-2-푸릴포스핀(0.093g, 0.4mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(O)(0.18g, 0.2mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반시키고, 트리부틸(비닐)틴(3.3ml, 11.3mmol)을 가한 다음, 80-85°C에서 밤새 교반시킨다. 이 용액을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 농축시킨 다음, 20% EtOAc/80% CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물(310)(3.88g, 95% 수율, MH⁺=409.1)을 수득한다.

B. 화합물(311)의 제조



-78°C에서 아르곤 하에 무수 THF(0.2ml) 중의 4,5-디메틸이미다졸(25.8mg, 0.268mmol)의 교반된 용액에 2.5M n-BuLi(0.032ml, 0.08mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온으로 가온시킨 다음, 무수 THF(0.2ml) 중의 상기 단계 A로부터의 알켄 화합물(310)(0.1g, 0.24mmol)을 가한다. 이어서, 생성된 용액을 오일 욕 속에서 120°C로 25시간 동안 가열한 다음, CH₂Cl₂-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며, 5% MeOH/95% CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물(311)(0.046g, 100% 수율, MH⁺=505)을 수득한다.

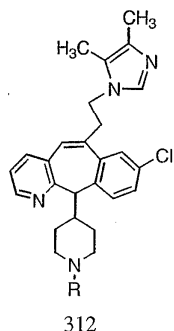
C. 화합물(312a) 및 (312b)의 제조



6N HCl(20ml) 중의 상기 단계 B로부터의 생성물(311)(0.57g, 1.28mmol)의 용액을 24시간 동안 환류 가열한 다음, 건조 농축시킨다. 이 잔사에 포화 NaHCO₃ 및 NaCl을 가한다. 용액을 CH₂Cl₂로 2회 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고 건조 농축시켜 생성물(0.52g, 93% 수율)을 수득한다. 이어서, 조 물질을 20% EtOH/80% 헥산/0.2% DEA에 용해시키고, 20 내지 50% IPA/헥산/0.2% DEA(UV=254nm, Attn=1024, ABS=2)로 용출시키면서 조제적 AD 칼럼 상에서 HPLC함으로써 정제하여 생성물(312a) 및 (312b)의 순수한 이성체(0.225g, MH⁺=433)를 수득한다.

실시예 126 내지 133

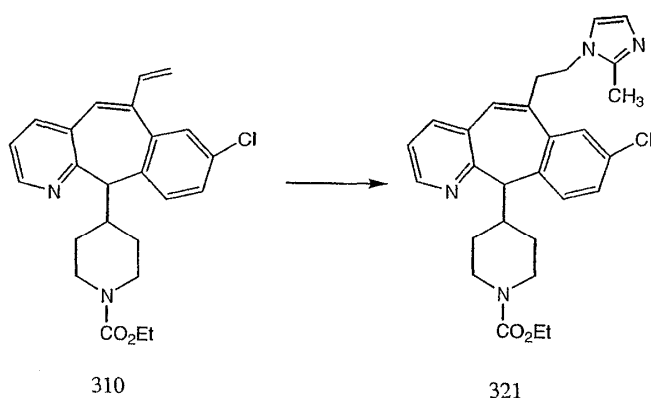
화합물(312)의 적당한 (+) 또는 (-) 이성체로 출발하고, 적당한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에서와 유사한 방식으로 반응시켜, 다음 화합물을 제조 한다:



실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
126	실시예 13		313	질량 스펙트럼 M ⁺ =577
127	실시예 13		314	질량 스펙트럼 M ⁺ =577
128	실시예 13		315	질량 스펙트럼 M ⁺ =558
129	실시예 13		316	질량 스펙트럼 M ⁺ =558
130	실시예 13		317	질량 스펙트럼 M ⁺ =570
131	실시예 13		318	질량 스펙트럼 M ⁺ =570
132	실시예 13		319	질량 스펙트럼 M ⁺ =511
133	실시예 13		320	질량 스펙트럼 M ⁺ =511

제조 실시예 37

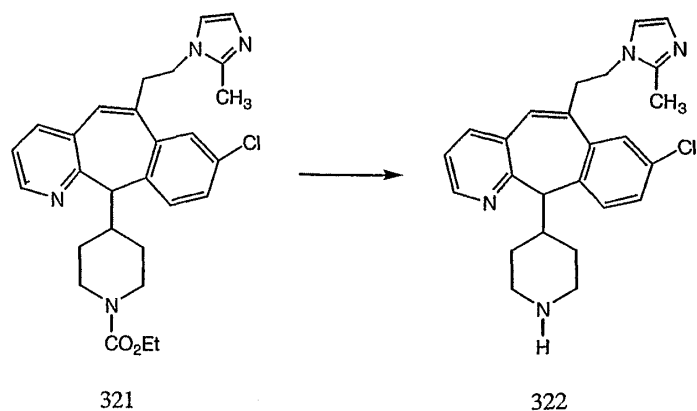
A. 화합물(321)의 제조



-78°C에서 질소 하에 무수 THF(4.0ml) 중의 제조 실시예 36, 단계 A로부터의 화합물(310)(0.66g, 8.1mmol)의 용액에 2.5M n-BuLi/헥산(1.5ml)을 적가한다. 생성된 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반시킨 다음 실온으로 가온시킨 다음, THF(3.0ml) 중의 1-메틸이미다졸(3.0g, 7.3mmol)을 가한다. 이어서, 용액을 주말 내내 120°C로 가열한 다음, 실

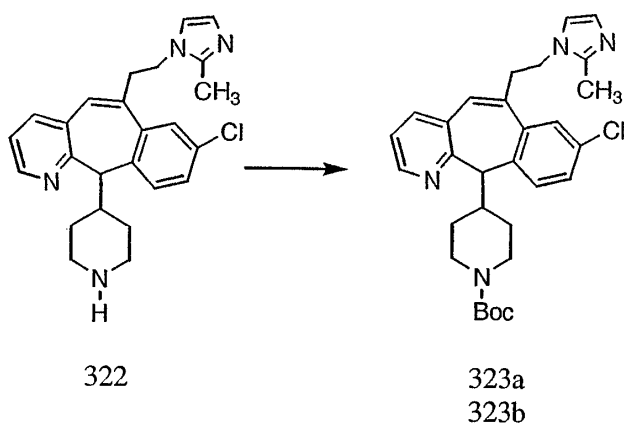
온으로 냉각시키고 건조 농축시킨다. 이 혼합물을 EtOAc-H₂O로 추출하고, MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며, 3% MeOH/97% NH₃-CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물(321)(1.64g, 46% 수율, MH⁺=491.1)을 수득한다.

B. 화합물(322)의 제조



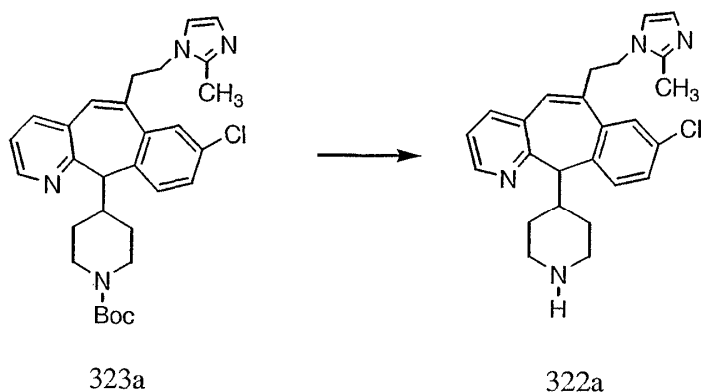
12N HCl(10ml) 중의 제조 실시예 37, 단계 A로부터의 화합물(321)(0.6g, 1.22mmol)의 용액을 밤새 환류 가열한 다음, 건조 농축시켜 잔사를 검으로서 수득한다. 이 잔사를 포화 NaHCO₃에 용해시키고, 10분 동안 교반시키며, NaCl로 포화시키고, CH₂Cl₂와 함께 10분 동안 교반시킨다. 고체를 여과시키고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 2회 추출하며, 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 농축시켜 화합물(322)을 연갈색 고체(566mg, MH⁺=419.1)로서 수득한다.

C. 화합물(323a) 및 (323b)의 제조



0°C에서 MeOH(20ml) 및 H₂O(1ml) 중의 상기 단계 B로부터의 화합물(322)(0.566g, 1.35mmol)의 용액에 Boc 무수물(0.44g, 2.02mmol)을 가한다. 용액을 1N NaOH 용액으로 염기성화하여 pH를 8.5 내지 9.5로 유지시키고 건조 농축시킨 다음, CH₂Cl₂-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 H₂O 및 염수로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키며, 여과 및 건조 농축시켜 이성체 1과 2의 혼합물(0.63g, 100% 수율)을 수득한다. 이성체를 15% IPA/85% 헥산/0.2% DEA(파장=254nm, Attn=64, ABS=1)로 용출시키면서 조절적 AD 칼럼 상에서 HPLC함으로써 분리하여 이성체 1(323a)(0.28g, MH⁺=519.2) 및 이성체 2(323b)(0.28g, MH⁺=519.2)를 수득한다.

D. 화합물(322a)의 제조

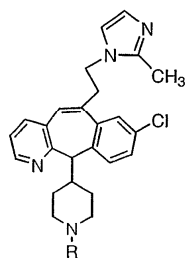


4M HCl/디옥산(20ml) 중의 상기 단계 C로부터의 화합물(323a) 이성체 1(0.24g, 0.46mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. CH_2Cl_2 (7ml)을 상기 용액에 가하고, 반응물을 2시간 동안 지속적으로 교반시킨 후, 건조 농축시킨다. 용액을 포화 NaHCO_3 와 함께 5분 동안 교반시키며, NaCl로 포화시키고, CH_2Cl_2 로 3회 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 증발시켜 화합물(322a)을 이성체 1(0.163g, 84% 수율, $\text{MH}^+=419.2$)을 수득한다.

화합물(323b)로 출발하면서 상기 단계 D에서와 유사한 방식으로 화합물(322b)를 제조하여, 다른 이성체(0.193g, 84% 수율, $\text{MH}^+=419.2$)를 수득한다.

실시예 134 내지 147

화합물(322a)(이성체 1) 또는 (322b)(이성체 2)로 출발하고, 적당한 클로로포르메이트, 이소시아네이트 또는 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 13에서와 유사한 방식으로 반응시켜(또는 카복실산의 경우에는, DEC 매개된 커플링을 사용 함), 다음 화합물을 제조한다:

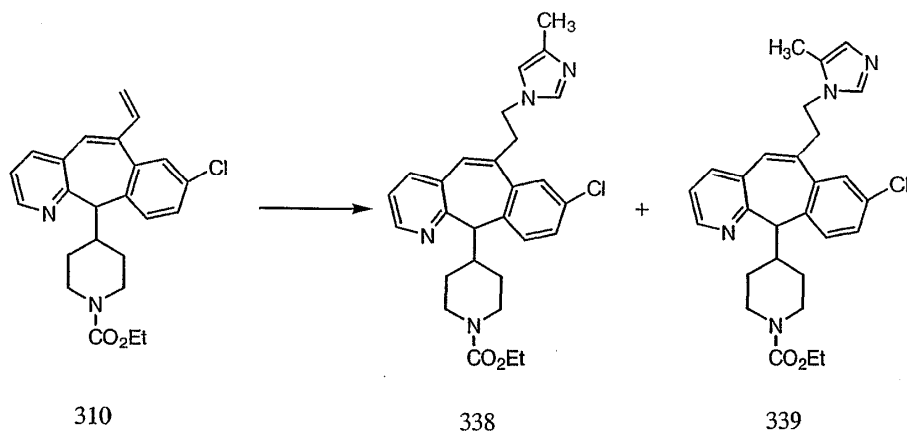


실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
134	실시예 13		324 이성체 1	MS M ⁺ =545.2
135	실시예 13		325 이성체 2	MS M ⁺ =545.2
136	실시예 13		326 이성체 1	MS M ⁺ =563.2
137	실시예 13		327 이성체 2	MS M ⁺ =563.2
138	실시예 13		328 이성체 1	MS M ⁺ =606.1 m.p.=62.7-63.0°C
139	실시예 13		329 이성체 2	MS M ⁺ =606.1 m.p.=70.1-71.0°C
140	실시예 13		330 이성체 1	MS M ⁺ =572.1 m.p.=120.1-121.4°C
141	실시예 13		331 이성체 2	MS M ⁺ =572.1 m.p.=128.0-129.0°
142	실시예 13		332 이성체 1	MS M ⁺ =544.2
143	실시예 13		333 이성체 2	MS M ⁺ =544.2

144	실시예 13		334 이성체 1	MS M ⁺ =554.1 m.p.=111.9-112.0°C
145	실시예 13		335 이성체 2	MS M ⁺ =554.1 m.p.=114.3-115°
146	실시예 13		336 이성체 1	MS M ⁺ =497.1 m.p.=52.4-53.3°C
147	실시예 13		337 이성체 2	MS M ⁺ =497.1 m.p.=47.1-48.0°

제조 실시예 38

A. 화합물(338) 및 (339)의 제조

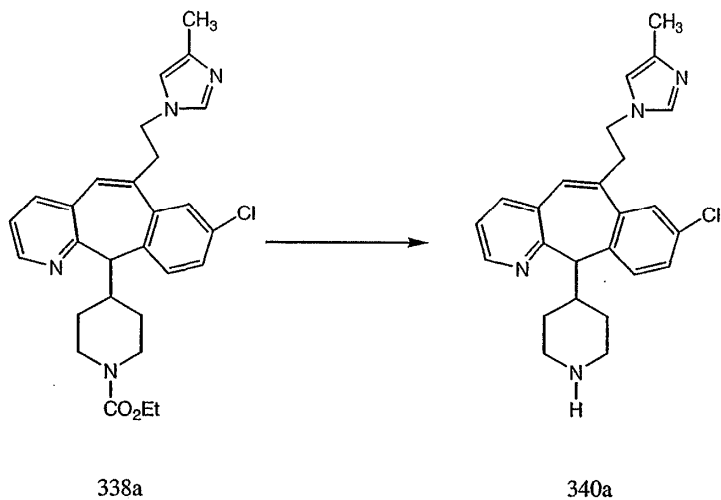


-78°C에서 질소 하에 THF(8ml) 중의 제조 실시예 36, 단계 A로부터의 화합물(310)(3.0g, 7.34mmol)의 용액에 2.5 M n-BuLi/헥산(0.65ml, 8.07mmol)을 적가한다. 생성된 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반시킨 다음 실온으로 가온시킨 다음, THF 중의 4-메틸이미다졸(0.66g, 8.07mmol)을 가한다. 이어서, 용액을 밤새 120°C로 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고 건조 농축시킨다. 이 반응 혼합물을 EtOAc-H₂O로 추출하고, 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며, 농축시켜 4-메틸 치환된(338) 및 5-메틸 치환된(339) 생성물의 혼합물(2.76g, 76% 수율, MH+=491.1)을 수득한다.

B. 화합물(338a/b) 및 (339a/b)의 분리

실시예 11에 기재된 바와 유사한 방식으로, 상기 단계 A로부터의 생성물의 혼합물을 먼저, 키랄 HPLC 칼럼 크로마토그래피함으로써 순수한 4- 및 5-치환된 (+) 에난티오머와 순수한 4- 및 5-치환된 (-) 에난티오머의 혼합물로 분리시킨 다음, 실시예 11의 과정을 수행하여 트리페닐 메틸 클로라이드로 처리시켜, 상기 화합물을 4-치환된 화합물(338a)(MS M+=491; mp 72.1-73.0°C) 및 (338b)(MS M+=491; mp 68.9-69.0°C) 및 5-치환된 화합물(339a) 및 (339b)의 순수한 이성체로 추가로 분리시킨다.

C. 화합물(340a)의 제조

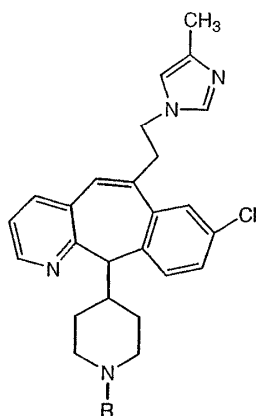


6N HCl(2.0ml) 중의 상기 단계 B로부터의 화합물(338a)(0.035g, 0.071mmol)의 용액을 밤새 환류 가열한다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고, NH₄ OH로 염기성화하며, CH₂Cl₂로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며 농축시켜 순수한 이성체 1, 화합물(340a)(0.0334g, 100% 수율, MH+=419.1; mp 60.3-61.0°C)을 수득한다.

상기와 유사한 방식으로, 화합물(338b)(이성체 2)로 출발하여, 화합물(340b)(MH+=419.1)을 제조한다.

실시예 148 내지 156

화합물(340)의 적당한 (+) 또는 (-) 이성체로 출발하고, 적당한 클로로포르메이트, 이소시아네이트 또는 설포닐 클로라이드를 사용하여 다음 표에 제시된 과정을 사용하여 유사한 방식으로 반응시켜, 다음 화합물을 제조한다:

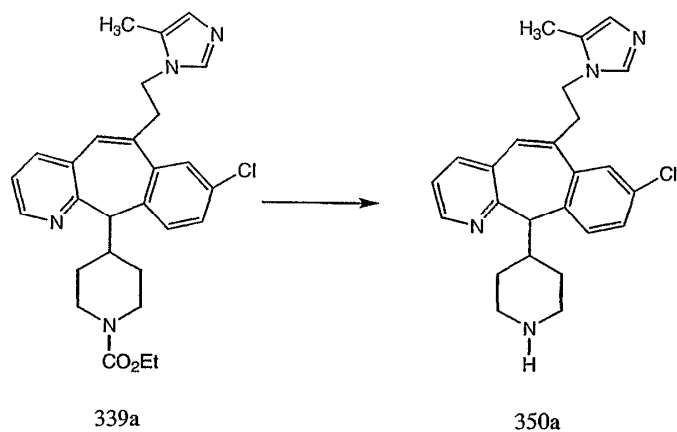


실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
148	제조 실시예 4; 단계 A	BOC 이성체	341	MS MH ⁺ =519 m.p.=90.2-91.0°C
149	실시예 13		342 이성체 1	MS MH ⁺ =545 m.p.=58.8-59.6°C
150	실시예 13		343 이성체 2	MS MH ⁺ =545 m.p.=60.8-61.2°C
151	실시예 13		344 이성체 1	MS MH ⁺ =545 m.p.=98.7-99.5°C
152	실시예 13		345 이성체 2	MS MH ⁺ =545 m.p.=111.3-112.0°C
153	실시예 13		346 이성체 1	MS MH ⁺ =544 m.p.=77.1-77.8°C

154	실시예 13		347 이성체 2	MS MH ⁺ =544 m.p.=78.9-79.0°C
155	실시예 13		348 이성체 1	MS MH ⁺ =497 m.p.=87.4-88.0°C
156	실시예 13		349 이성체 2	MS MH ⁺ =497 m.p.=88.8-89.0°C

제조 실시예 39

화합물(350a)의 제조

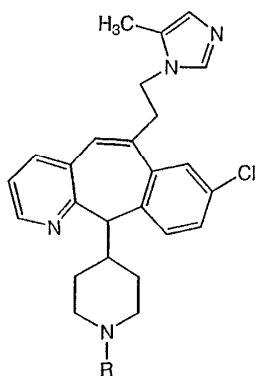


제조 실시예 38, 단계 C에서와 유사한 방식으로 화합물(339a)을 반응시켜 화합물(350a)(이성체 1)(0.13g, 76% 수율, $MH^+=419.3$)을 수득한다.

상기와 동일한 방식으로 화합물(350b)(이성체 2)를 제조한다.

실시예 157 내지 160

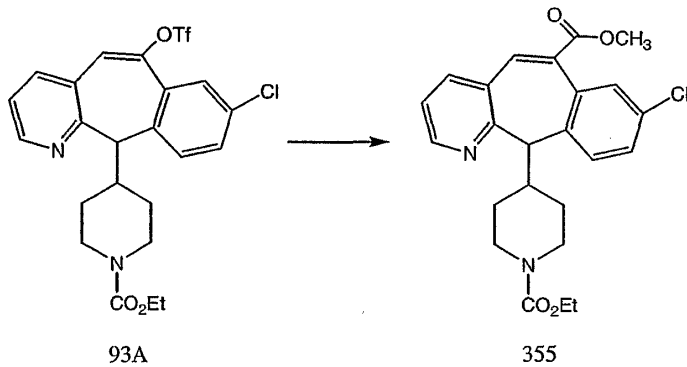
화합물(350)의 적당한 (+) 또는 (-) 이성체로 출발하고, 적당한 Boc 또는 이 소시아네이트 시약 및 다음 표에 제시된 과정을 사용하여 유사한 방식으로 반응시켜, 다음 화합물을 제조한다:



실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
157	제조 실시예 4; 단계 A	BOC	351 이성체 1	MS $MH^+=519$ m.p.=87.8-88.2°C
158	제조 실시예 4; 단계 A	BOC	352 이성체 2	MS $MH^+=519$ m.p.=89.0-89.9°C
159	실시예 13		353 이성체 1	MS $MH^+=563$
160	실시예 13		354 이성체 2	MS $MH^+=563$ m.p.=130.1-131.0°C

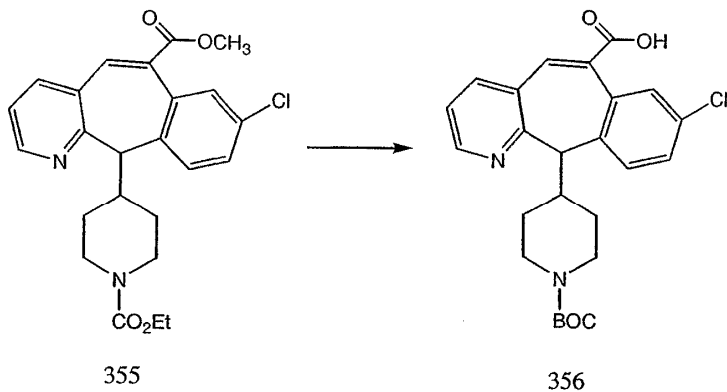
제조 실시예 40

A. 화합물(355)의 제조



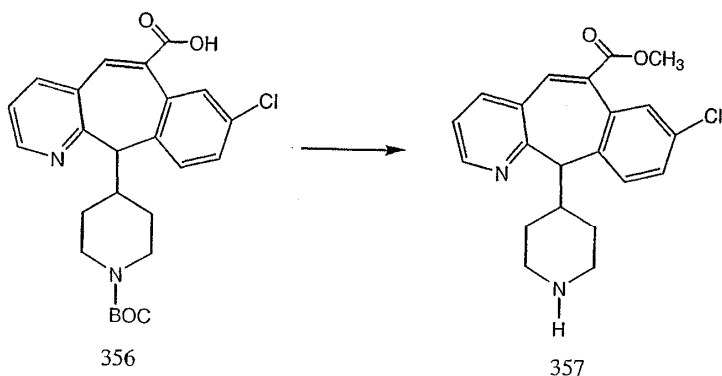
무수 톨루엔(70ml) 및 MeOH(10ml) 중의 제조 실시예 7, 단계 A로부터의 화합물(93A)(2.92g; 5.5mmol)의 용액에 트리페닐 포스핀(0.72g; 2.75mmol), DBU(1.11ml; 7.42mmol) 및 PdCl_2 (0.097g; 0.55mmol)을 가한다. 생성된 용액을 CO(100psi)로 퍼징하고 80°C로 5시간 동안 가열한다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 질소로 퍼징한 다음, 건조 증발시켜 갈색 오일을 수득한다. 생성물을 1% MeOH/99% CH_2Cl_2 내지 4% MeOH/96% CH_2Cl_2 로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 화합물(355)(2.22g, 92.5% 수율, $\text{MH}^+=441.1$)을 수득한다.

B. 화합물(356)의 제조



6N HCl(50ml) 중의 제조 실시예 40, 단계 A로부터의 화합물(355)(2.2g, 4.99mmol)의 용액을 밤새 100-110°C로 가열한다. 용액을 실온으로 냉각시키고 건조 증발시켜 조 생성물을 수득한다. 0°C에서 MeOH(50ml) 및 H_2O (1ml) 중의 상기 조 물질의 용액에 Boc 무수물(1.63g, 7.48mmol)을 가한다. 생성된 용액을 1N NaOH으로 염기성화하여 pH 8.5 내지 9.5로 만들고, 0°C에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 건조 증발시키고, EtOAc-5% 시트르산 용액으로 추출한다. 유기 층을 H_2O 로 세척한 다음 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키며, 여과 및 건조 농축시켜 화합물(356)을 황색 고체(2.29g, 100% 수율, $\text{MH}^+=455.1$)로서 수득한다.

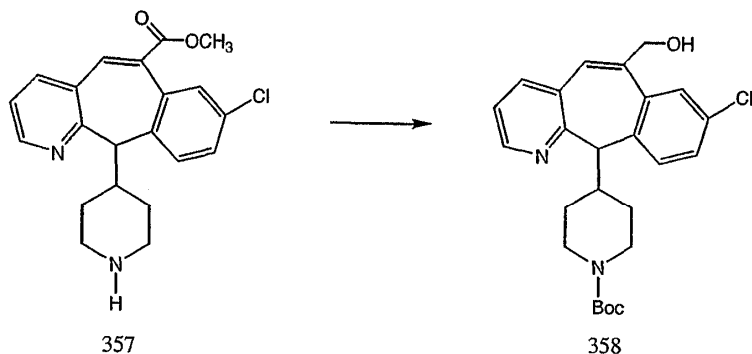
C. 화합물(357)의 제조



무수 벤젠(18.0ml) 및 MeOH(2ml) 중의 상기 제조 실시예 40, 단계 B로부터의 화합물(356)(2.26g, 4.97mmol)의 용액에 2M 1N 헥산 중의 (트리메틸실릴)디아조메탄(3ml, 5.99mmol)을 5분에 걸쳐 가한다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 건조 증발시켜 조 물질을 2.33g 수득한다($\text{MH}^+=369$).

디옥산 중의 4N HCl(25ml) 중의 조 물질(상기와 같이 수득됨)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 이어서, 반응물을 건조 증발시키고 2% MeOH/98% CH₂Cl₂ 내지 6% MeOH/94% CH₂Cl₂로 용출시킨 다음 50%(10% NH₄OH/CH₃OH/50% CH₂Cl₂)로 용출시키면서 섬광 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제한다. 합한 분획을 건조 증발시키고 CH₂Cl₂로 희석시킨다. 이어서, 유기 용액을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키며, 여과시키고 건조 증발시켜 화합물(357)(1.26g, 68.3% 수율, MH⁺=369)을 수득한다.

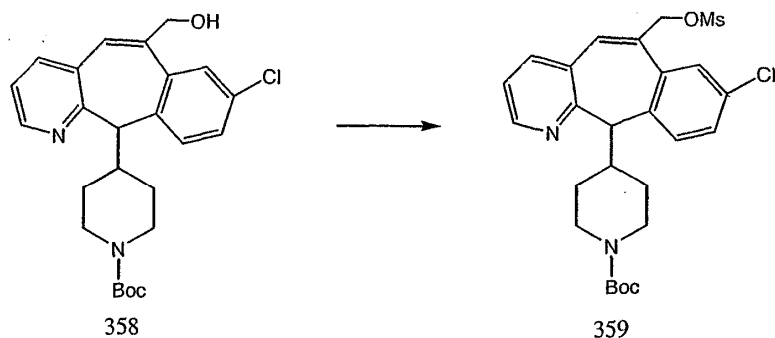
D. 화합물(358)의 제조



0°C에서 무수 THF(6ml) 중의 제조 실시예 40, 단계C로부터의 화합물(357)(0.6g, 1.62mmol)의 용액에 DIBAL(톨루엔 중의 1M 용액)(9.78ml, 9.78mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온으로 가온시키고 밤새 교반시킨다. 이 용액을 MeOH로 급냉시키고 건조 증발시켜 조 생성물을 수득한다.

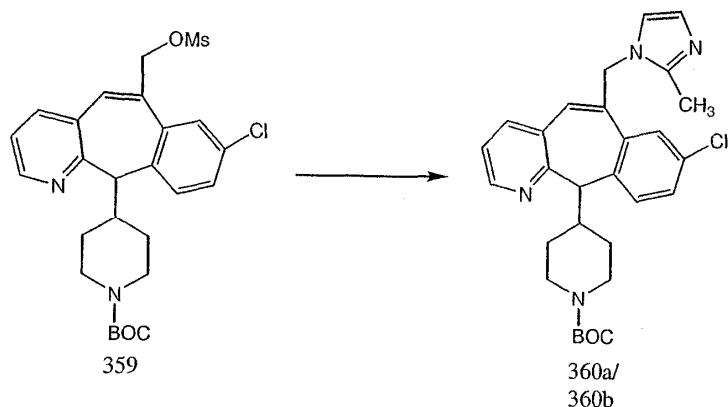
0°C에서 MeOH 중의 조 물질(상기와 같이 수득됨)에 Boc 무수물(1.06g, 4.9mmol)을 가한다. 생성된 용액을 1N NaOH로 염기성화하여 pH 8.5 내지 9.5로 만들고, 1시간 동안 교반시키며 건조 증발시킨다. 이러한 조 물질을 CH₂Cl₂로 희석하여 슬러리로 만든다. 침전물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 상기 CH₂Cl₂을 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 여과 및 건조 증발시킨다. 조 알코올 생성물(358)(1.27g, 100% 수율)을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

E. 화합물(359)의 제조



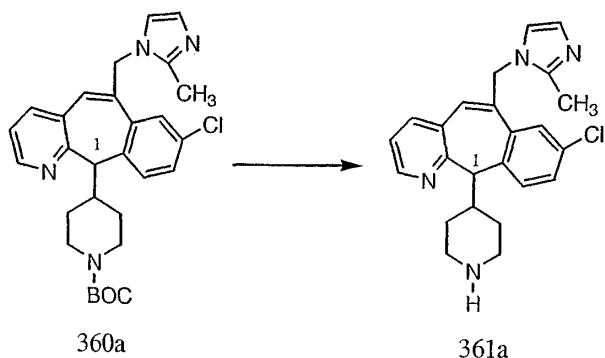
0°C에서 무수 CH₂Cl₂ (12ml) 중의 상기 단계 D로부터의 알코올(358)(1.2g, 2.73mmol)의 냉각된 용액에 트리에틸 아민(1.14ml, 8.18mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드(0.3ml, 4.1mmol)를 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반시킨 다음, H₂O로 급냉시키며, 10분 동안 교반시킨다. 반응물을 물로 세척한 다음 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 증발시켜 화합물(359)(1.22g, 86% 수율)을 수득한다.

F. 화합물(360a) 및 (360b)의 제조



0°C에서 무수 DMF(5ml)의 용액에 NaH(0.19g, 8.18mmol) 및 2-메틸이미다졸(0.67g, 8.18mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온으로 가온시키고 20분 동안 교반시킨다. 이 반응물에 무수 DMF(5ml) 중의 상기 단계 E로부터의 화합물(359)(1.22g, 2.3mmol)의 용액을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척한다. 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 건조 농축시키며, 1% MeOH/99% CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/95% CH_2Cl_2 로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물을 이성체의 혼합물로서 수득한다(1.18g, 100% 수율, MH+=505.2). 이러한 생성물 혼합물을 25% IPA/75% 헥산/0.2% DEA(이소크래틱 60ml/min)으로 용출시키면서 조제적 AD 칼럼을 사용하여 HPLC함으로써 분리하여 순수한 이성체 1(360a)(0.251g, MH+=505.1) 및 이성체 2(360b)(0.251g, MH+=505.1)를 연핑크색 고체로서 수득한다.

G. 화합물(361a) 및 (361b)의 제조

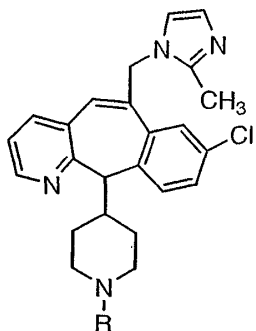


디옥산 중의 4N HCl(10ml) 중의 상기 단계 F로부터의 화합물(360a)(이성체 1)(0.2g, 0.4mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음 건조 증발시켜 화합물(361a)(0.292g, 100% 수율)을 수득한다.

제조 실시예 40, 단계 F로부터의 화합물(360b)로 시작하여 상기와 유사한 방식으로 화합물(361b)(이성체 2)를 제조한다.

실시예 161 내지 166

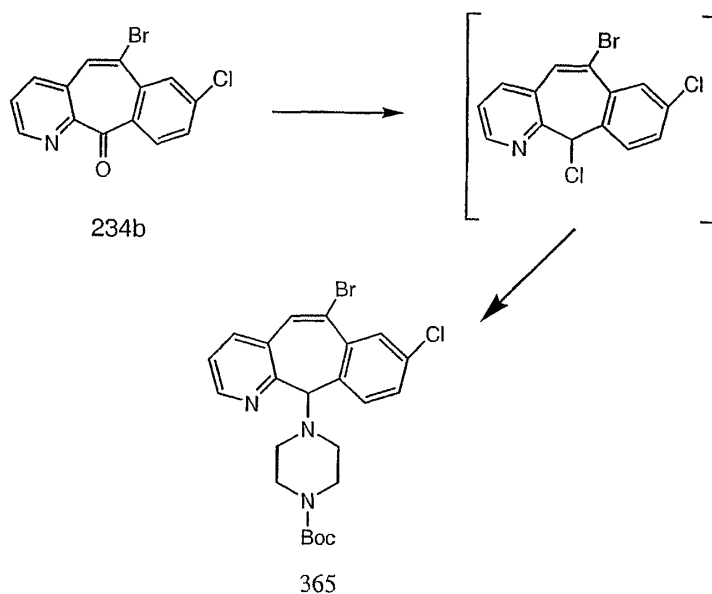
화합물(361)의 적당한 (+) 또는 (-) 이성체로 출발하고, 다음 표에 제시된 적당한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에서와 유사한 방식으로 반응시켜, 다음 화합물을 제조한다:



실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
161	실시예 13		362a 이성체 1	MS MH+=548
162	실시예 13		362b 이성체 2	MS MH+=548
163	실시예 13		363a 이성체 1	MS MH+=541
164	실시예 13		363b 이성체 2	MS MH+=541
165	실시예 13		364a 이성체 1	MS MH+=558
166	실시예 13		364b 이성체 2	MS MH+=558
166.1	실시예 13		364c	Mp 201.5-208.3°C

제조 실시예 41

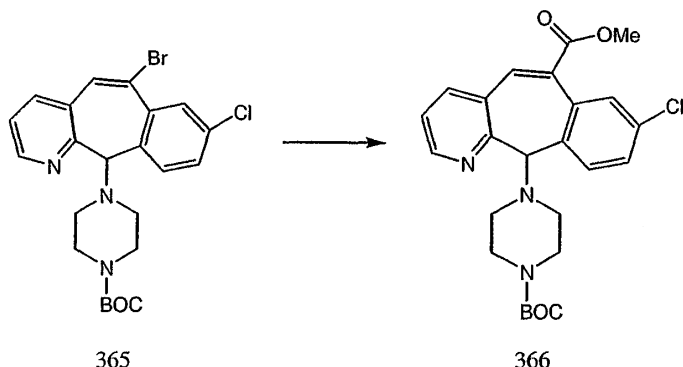
화합물(365)의 제조



단계 B로부터의 6-브로모 치환된 생성물, 화합물(234b)를 사용하여, 제조 실시예 23, 단계 A-D에서와 본질적으로 동일한 방식으로, 생성물 화합물(365)을 제조한다(76.6g, 100% 수율).

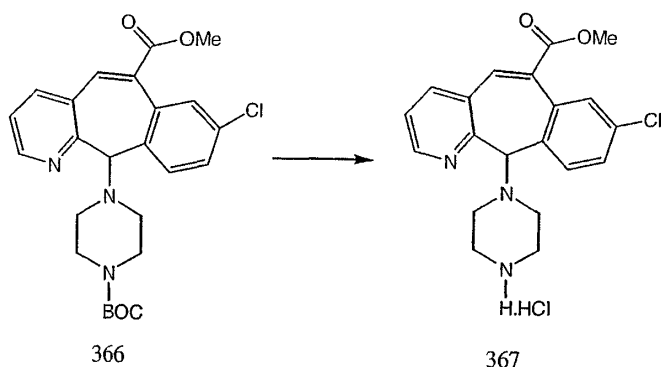
제조 실시예 42

A. 화합물(366)의 제조



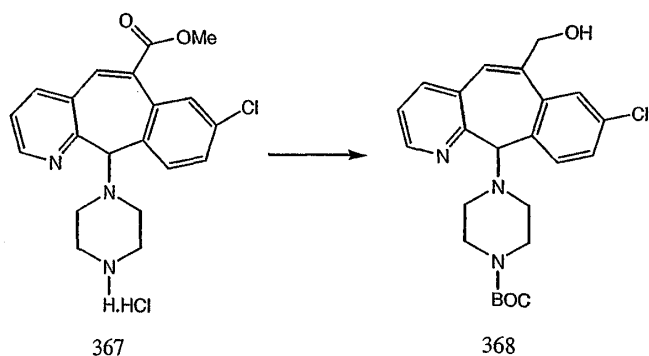
톨루엔(75ml) 및 MeOH(20ml) 중의 제조 실시예 41로부터의 화합물(365)(4.0g; 8.16mmol)의 용액에 트리페닐 포스핀(1.099g; 4.08mmol), DBU(1.7g; 11.02mmol) 및 염화팔라듐(0.145g; 0.82mmol)을 가한다. 생성된 혼합물을 100psi에서 CO로 탈기시키고 78-82°C로 5시간 동안 가열한 다음, EtOAc-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 건조 농축시키며, 30% EtOAc/70% 헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 화합물(366)(3.12g, 100% 수율, MH⁺=470.1)을 수득한다.

B. 화합물(367)의 제조



디옥산 중의 4M HCl(120ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(366)(3.1g, 6.6mmol)의 용액을 3시간 동안 교반시킨 다음 건조 농축시켜 화합물(367)의 조약한 염(3.89g, 100% 수율, MH⁺=370.2)을 수득한다.

C. 화합물(368)의 제조



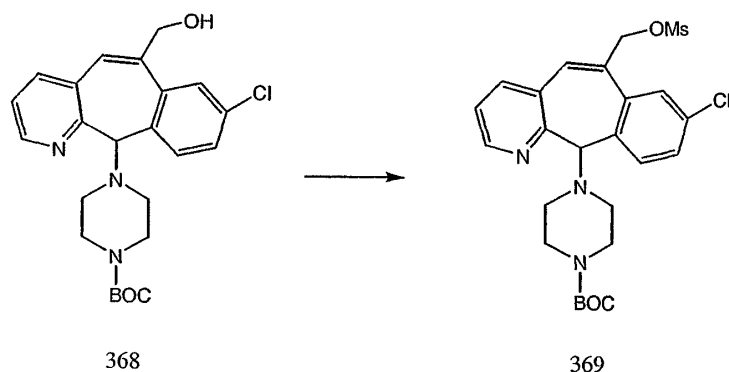
0°C에서 THF(60ml) 중의 상기 단계B로부터의 화합물(367)(3.43g, 8.45mmol)의 용액에 DIBAL(7.21g, 50.7mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온으로 가온시키고 밤새 교반시킨 다음 건조 농축시키고, Boc 무수물(3.69g, 16.9mmol)

을 가한다. 이어서, 반응물을 CH_2Cl_2 - H_2O 로 추출하고, Na_2SO_4 상으로 여과 및 건조 농축시켜 화합물(368) (3.75g, 100% 수율, $\text{MH}^+=442.4$)을 수득한다.

C.1. 화합물(368)의 또 다른 제조

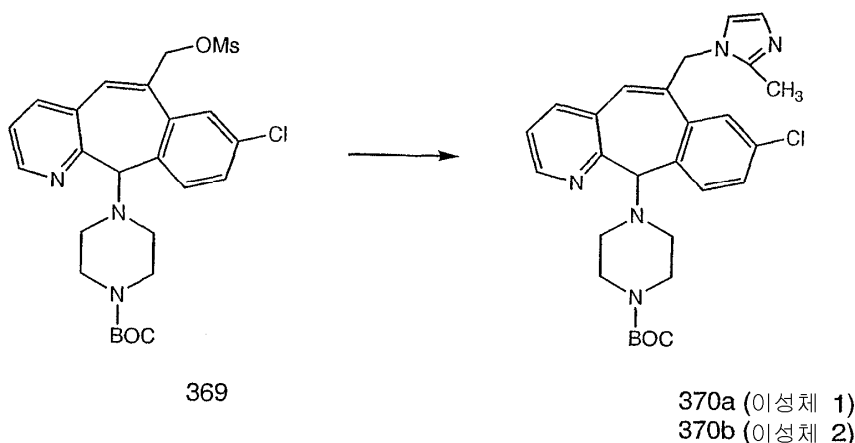
LiOH (12.0g, 350.88mmol)와 합해진 CH_2Cl_2 - MeOH - H_2O (각각 120ml, 600ml, 60ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(366) (23.46g, 50.98mmol)의 용액을 40°C 에서 밤새 환류시킨다. 용매를 반응 혼합물로부터 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 1N HCl 을 사용하여 pH 6으로 산성화시킨다. 유기 층을 분리하고 물로 세척하며, Na_2SO_4 상으로 건조시킨 다음 농축시킨다. 생성물을 0°C 에서 THF (285ml)에 용해시킨다. 트리에틸 아민 (6ml, 42.97mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 (4.1ml, 42.97mmol)를 가하고, 0°C 에서 1시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 -70°C 로 냉각시킨다. 이 여액에 NaBH_4 (3.97g, 104.94mmol)을 가하고, -70°C 에서 1시간 동안 교반시킨 후, MeOH 40ml를 적가한다. 용매를 제거하고, 잔사를 메틸렌 클로라이드에 흡수시키며, 포화 (수성) NaHCO_3 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시킨 다음 농축시켜 화합물(368)을 고체로서 수득한다.

D. 화합물(369)의 제조

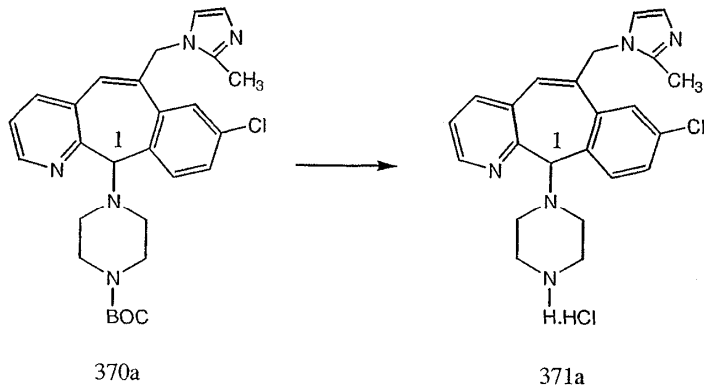


CH_2Cl_2 (100ml) 중의 상기 단계 C로부터의 화합물(368) (3.74g, 8.46mmol)의 용액에 트리에틸 아민 (3.5ml, 25.38mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드 (1.45g, 2.7mmol)를 가한다. 이로써 생성된 용액을 질소 하에 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시켜 메실레이트 화합물(369) (3.86g, 88% 수율)을 수득한다.

E. 화합물(370a) 및 (370b)의 제조



N_2 하에 DMF (30ml) 중의 2-메틸이미다졸 (2.43g, 29.68mmol)의 용액에 NaH (0.53g, 22.3mmol)을 가하고, 10분 동안 교반시킨 다음, 상기 단계 D로부터의 화합물(369) (3.86g, 7.42mmol)를 가한다. 생성된 용액을 밤새 교반시킨다. 이어서, 용액을 건조 농축시키고, EtOAc - NaHCO_3 로 추출하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 농축시킨다. 생성물을 2% MeOH - NH_3 / 98% CH_2Cl_2 로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 이성체의 혼합물을 수득한다. 이러한 생성물 혼합물을 25% IPA / 75% 헥산 / 0.2% DEA로 용출시키면서 조절적 HPLC 키랄 AD 칼럼 크로마토그래피함으로써 추가로 분리하여 순수한 화합물(370a) (이성체 1) (0.160g) 및 화합물(370b) (이성체 2) (0.140g) ($\text{MH}^+=506.1$)을 수득한다.

F. 화합물(371a) 및 (371b)의 제조

디옥산 중의 4M HCl(10ml) 중의 상기 단계 E로부터의 화합물(370a)(이성체 1)(0.105g, 0.21mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음 건조 농축시켜 화합물(371a)(0.147g, 100% 수율)을 수득한다.

단계 E로부터의 화합물(370b)(이성체 2)을 상기 이성체 1에서와 동일한 방식으로 처리하여 화합물(371b)(이성체 2)를 제조한다.

실시예 167화합물(372)의 제조

CH_2Cl_2 (60ml) 중의 화합물(371a)(1.3g, 2.94mmol)의 용액에 트리에틸 아민(1.3ml, 9.4mmol) 및 p-시아노 페닐 이소시아네이트(0.466g, 3.24mmol)를 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, CH_2Cl_2 및 포화 NaHCO_3 로 추출한다. 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 증발시키며, 잔사를 1 내지 2% $\text{MeOH}-\text{NH}_3$ /98% CH_2Cl_2 로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 화합물(372)(0.870g, 48% 수율)을 수득한다(하기 표 참조).

실시예 168화합물(373)의 제조

p-시아노 페닐 이소시아네이트를 사용하여, 실시예 13에서와 유사한 방식으로 화합물(371b)(이성체 2)를 반응시켜 화합물(373)을 수득한다(하기 표 참조).

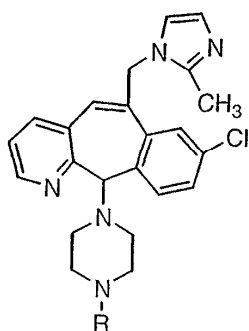
실시예 169화합물(374)의 제조

p-클로로 페닐 이소시아네이트를 사용하여, 실시예 13에서와 유사한 방식으로 화합물(371a)(이성체 1)를 반응시켜 화합물(374)을 수득한다(하기 표 참조).

실시예 170화합물(375)의 제조

p-클로로 페닐 이소시아네이트를 사용하여, 실시예 13에서와 유사한 방식으로 화합물(371b)(이성체 2)를 반응시켜 화합물(375)을 수득한다(하기 표 참조).

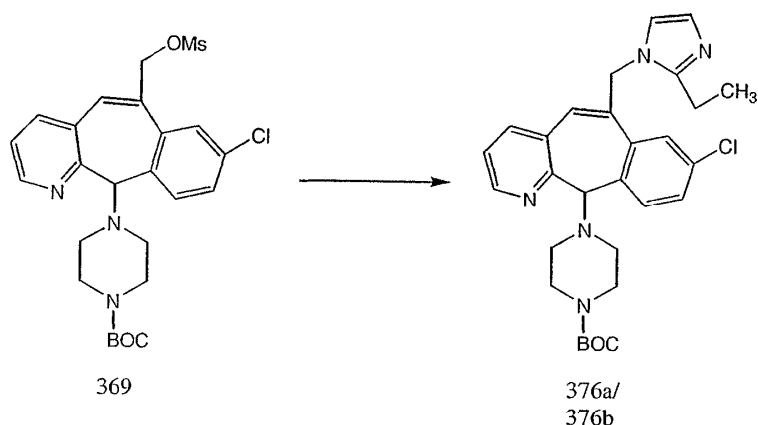
실시예 167 내지 170



실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
167	실시예 13		372 이성체 1 S-이성체	MS MH+=550
168	실시예 13		373 이성체 2 R-이성체	MS MH+=550
169	실시예 13		374 이성체 1 S-이성체	MS MH+=559
170	실시예 13		375 이성체 2 R-이성체	MS MH+=559
170.1	실시예 13		375.1 이성체 1	MS MH+=525

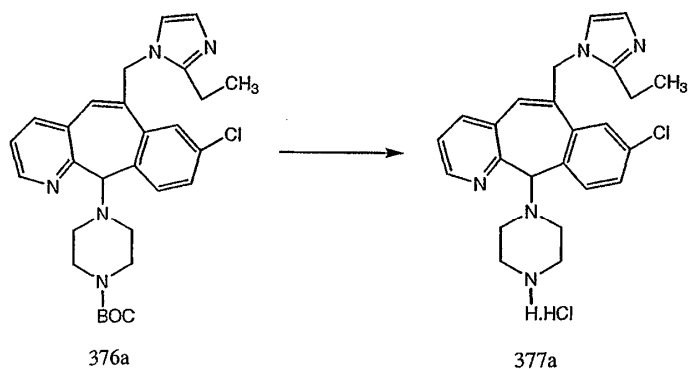
제조 실시예 43

A. 화합물(376a) 및 (376b)의 제조



질소 하에 DMF(5ml) 중의 1-에틸이미다졸(0.33g, 3.46mmol)의 용액에 NaH(0.083g, 3.46mmol)을 가하고, 10분 동안 교반시킨 다음, 제조 실시예 42, 단계 D로부터의 화합물(369)(0.6g, 1.15mmol)를 가하고, 밤새 교반시킨다. 이어서, 용액을 건조 증발시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 중탄산나트륨으로 세척하며, 황산나트륨 상으로 건조시키고, 건조 농축시킨다. 반응 혼합물을 3% MeOH/97% CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 이성체의 혼합물을 수득한다. 이를 조제적 HPLC 키랄 AD 칼럼 크로마토그래피함으로써 추가로 분리하여 순수한 화합물(376a)(이성체 1) 및 화합물(376b)(이성체 2)(MH+=520.1)를 수득한다.

B. 화합물(377a) 및 (377b)의 제조

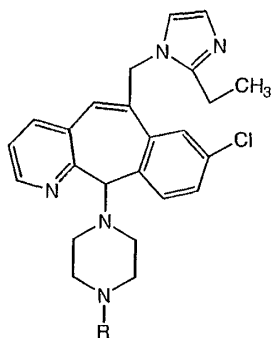


디옥산 중의 4M HCl(10ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(376a)(0.107g, 0.2mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음 건조 농축시켜 화합물(377a)(이성체 1)(0.13g, 100% 수율, $MH^+=420.1$)을 수득한다.

화합물(376b)을 상기에서와 유사한 방식으로 반응시켜 화합물(377b)(이성체 2)($MH^+=420.1$)를 제조한다.

실시예 171 내지 174

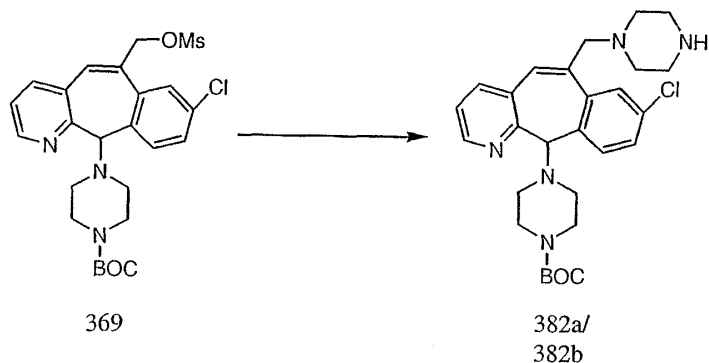
화합물(377)의 적당한 (+) 또는 (-) 이성체로 출발하고, 다음 표에 제시된 적당한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에서와 유사한 방식으로 반응시켜, 다음 화합물을 제조한다:



실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
171	실시예 13		378 이성체 1	MS $MH^+=504$
172	실시예 13		379 이성체 2	MS $MH^+=504$
173	실시예 13		380 이성체 1	MS $MH^+=573$
174	실시예 13		381 이성체 2	MS $MH^+=573$

제조 실시예 44

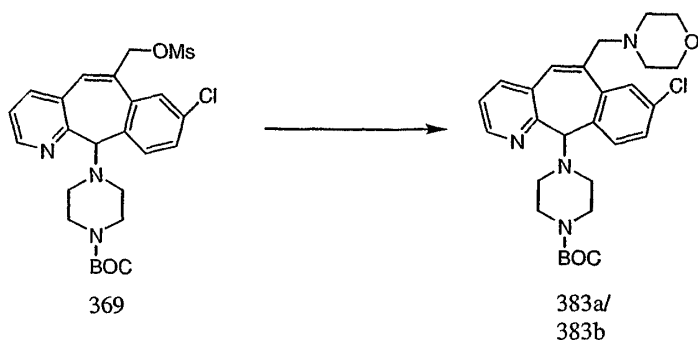
화합물(382a) 및 (382b)의 제조



CH₃CN(80ml) 중의 제조 실시예 42, 단계 D로부터의 화합물(369)(0.5g, 0.96mmol)의 용액에 피페라진(0.25g, 2.88mmol) 및 2,6-비스(디메틸)-1-메틸피페리딘(0.597g, 3.84mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반시키고, 건조 농축시키고, CH₂Cl₂-NaHCO₃로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 3% MeOH-NH₃/97% CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 2개 이성체의 생성물(0.28g, 57% 수율)을 수득한다. 이들 2개의 이성체를 키랄 AD 칼럼 상에서 HPLC함으로써 분리시켜 순수한 화합물(382a)(이성체 1)(0.136g, MH⁺=510.3) 및 화합물(382b)(이성체 2)(0.14g, MH⁺=510.3)를 수득한다.

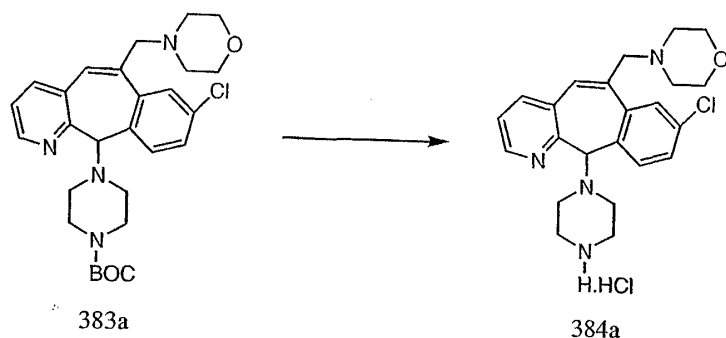
제조 실시예 45

A. 화합물(383a) 및 (383b)의 제조



CH₃CN(100ml) 중의 제조 실시예 42, 단계 D로부터의 화합물(369)(1.2g, 2.31mmol)의 용액에 모르폴린(0.8g, 9.23mmol) 및 2,6-비스(디메틸)-1-메틸피페리딘(1.9g, 12.24mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시키고, 건조 농축시키고, CH₂Cl₂-NaHCO₃로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 1% NH₃-MeOH/99% CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 2개 이성체의 생성물(1.1g, 82% 수율)을 수득한다. 이들 2개의 이성체를 키랄 AD 칼럼 상에서 HPLC함으로써 분리시켜 순수한 화합물(383a)(이성체 1)(0.24g, MH⁺=425.1) 및 화합물(383b)(이성체 2)(0.112g, MH⁺=425.1)를 수득한다.

B. 화합물(384a)의 제조

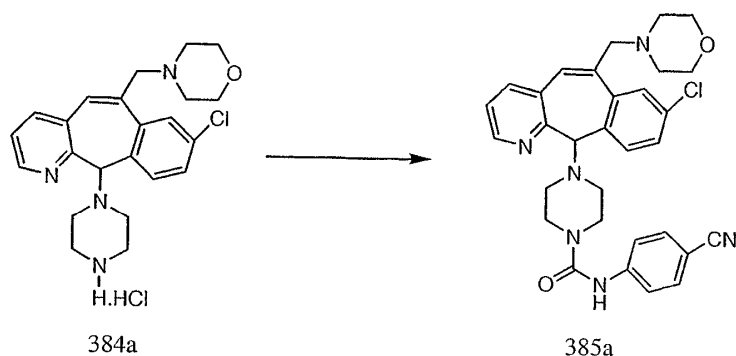


디옥산 중의 4M HCl(25ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(383a)(0.19g, 0.37mmol)의 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반시킨 다음 건조 농축시켜 화합물(384a)(0.194g, MH⁺=411.1)을 수득한다.

단계 A로부터의 화합물(383b)로 출발하여, 상기에서와 유사한 방식으로 반응시켜 화합물(384b)을 제조한다.

실시예 175

화합물(385a) 및 (385b)의 제조

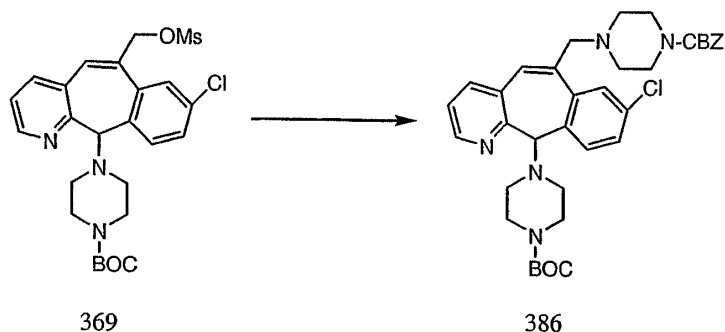


무수 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 상기 제조 실시예 45, 단계 B로부터의 화합물(384a)(0.05g, 0.11mmol)의 용액에 트리 에틸 아민(0.036g, 0.36mmol) 및 4-시아노페닐 이소시아네이트(0.018g, 0.173mmol)를 가한다. 생성된 용액을 실 온에서 4시간 동안 질소 하에 교반시킨 다음, 건조 농축시키고 CH_2Cl_2 - NaHCO_3 로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 건조 농축시켜 화합물(385a)(이성체 1)(0.06g, 100% 수율, $\text{MH}^+=555.4$)을 수득한다.

제조 실시예 45, 단계 B로부터의 화합물(384b)로 출발하고 이를 상기와 동일한 방식으로 반응시켜, 화합물(385b)(이성체 2)를 제조한다($\text{MH}^+=555.4$).

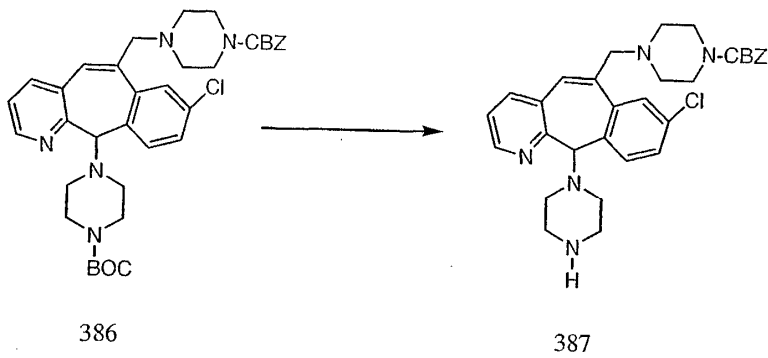
제조 실시예 46

A. 화합물(386)의 제조



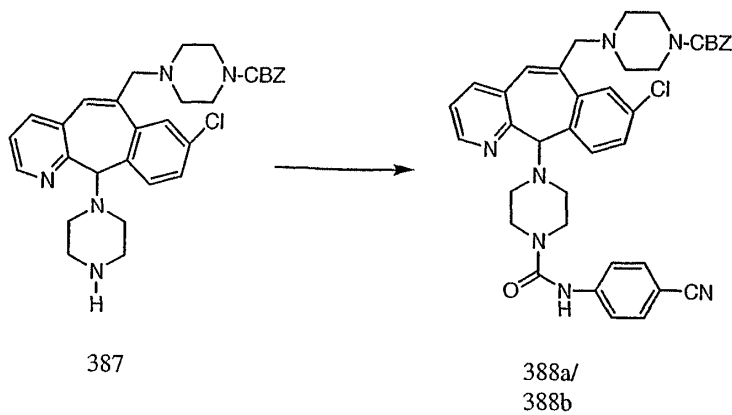
CH_3CN (150ml) 중의 제조 실시예 42, 단계 D로부터의 화합물(369)(3.0g, 5.77mmol)의 용액에 2,6-비스(디메틸)-1-메틸피페리딘(7.16g, 16.16mmol) 및 벤질-1-피페라진카복실레이트(7.61g, 34.62mmol)를 가한다. 생성된 용액을 밤새 교반시키고, 건조 농축시키고, CH_2Cl_2 - NaHCO_3 로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 건조 농축시키며, 1% NH_3 -MeOH/99% CH_2Cl_2 로 용출시킨 다음 30% EtOAc/70% 헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 생성물 화합물(386)(1.24g, 67% 수율, $\text{MH}^+=644.2$)을 수득한다.

B. 화합물(387)의 제조



디옥산 중의 4M HCl(50ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(386)(0.5g, 0.77mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 이 용액을 얼음 위로 따라 붓고, 1N NaOH 용액으로 염기성화한 다음, CH₂Cl₂로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 건조 농축시켜 화합물(387)(0.43g, 100% 수율, MH⁺=544.5)을 수득한다.

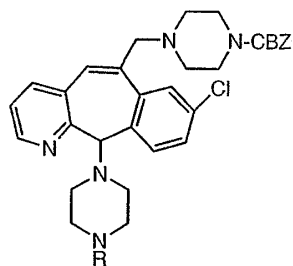
C. 화합물(388a) 및 (388b)의 제조



상기 단계 B로부터의 화합물(387)을 실시예 175에 기재된 바와 유사한 방식으로 반응시켜 2개 이성체의 혼합물(0.102g, 55% 수율)을 수득한다. 이를 키랄 AD 칼럼 상에서 HPLC함으로써 추가로 분리시켜 순수한 화합물(388a)(이성체 1)(0.05g, MH⁺=688.2) 및 화합물(388b)(이성체 2)(0.048g, MH⁺=688.2)를 수득한다.

실시예 176 및 177

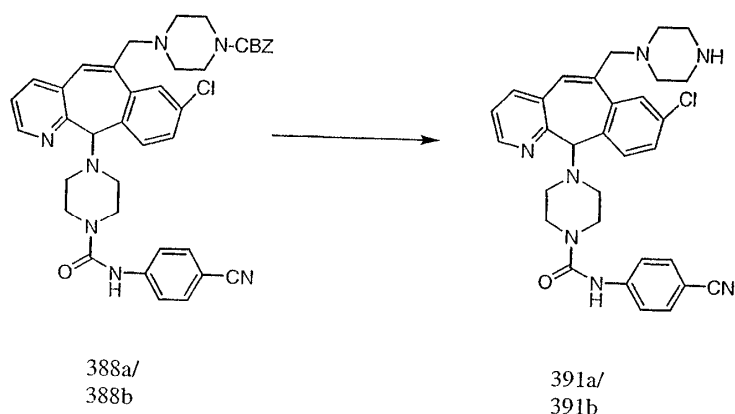
다음 표에 제시된 적당한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 175에서와 유사한 방식으로 제조 실시예 46, 단계 B로부터의 화합물(387)을 반응시켜, 다음 화합 물을 제조한다:



실시예 번호	과정	R=	화합물 번호	물리적 데이터
176	실시예 175		389 이성체 1	MS MH+=688
177	실시예 175		390 이성체 2	MS MH+=688

실시예 178

화합물(391a) 및 (391b)의 제조

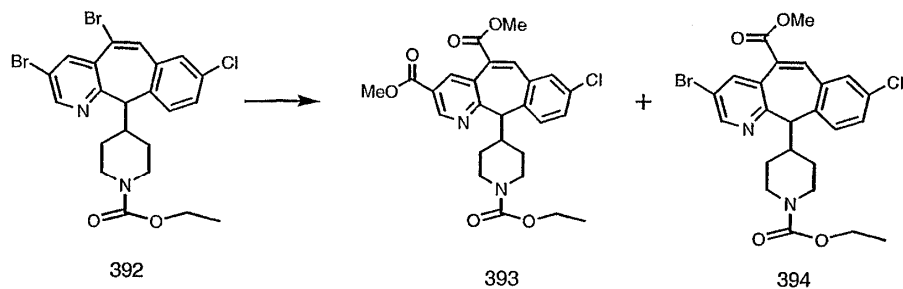


0°C에서 CH₃CN(1ml) 중의 제조 실시예 46, 단계 C로부터의 화합물(388a)(0.05g, 0.086mmol)의 용액에 요오도 트리메틸실란(0.05ml, 0.343mmol)을 가한다. 생성된 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반시키고, 건조 농축시킨다. 이어서, 잔사를 1N HCl 용액 위로 따라 붓고 에테르로 추출한다. 이어서, 수성 층을 10% NH₄OH 용액으로 염기성화한 다음, CH₂Cl₂로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 건조 농축시켜 화합물(391a)(이성체 1)(0.02g, 42.5% 수율, MH+=554.1)을 수득한다.

제조 실시예 46, 단계 C로부터의 화합물(388b)로 출발하고 이를 상기와 동일한 방식으로 반응시켜, 화합물(391b)(이성체 2)를 제조한다(MH+=554.1).

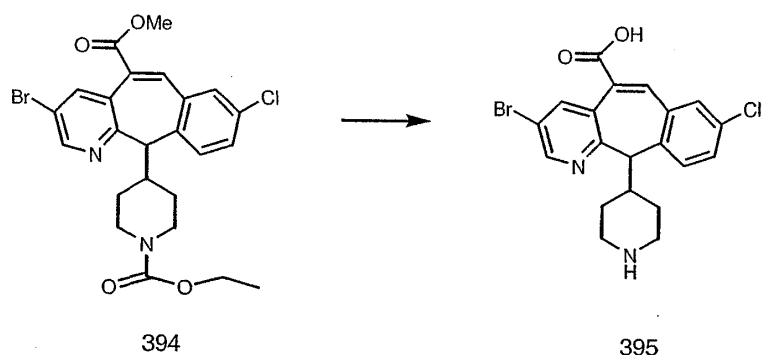
제조 실시예 47

A. 화합물(394)의 제조



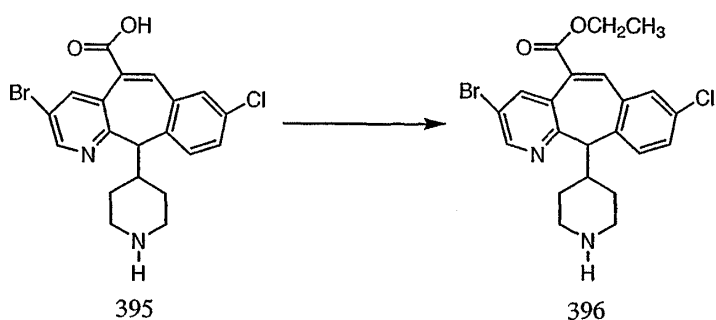
실온에서 MeOH(20ml) 및 톨루엔(50ml) 중의 문헌[참조: The Journal of Medicinal Chemistry (1998), 41(10), 15 63]의 과정에 따라서 제조된 화합물(392)(5.0g; 9.24mmol)의 용액에 트리페닐 포스핀(1.21g; 4.62mmol), DBU(1.9 0g; 12.48mmol) 및 염화팔라듐(0.16g; 0.92mmol)을 가한다. 생성된 용액을 80°C에서 6시간 동안 교반시킨 다음, 실 온에서 밤새 교반시킨다. 이어서, 상기 용액을 건조 농축시켜 2개의 생성물을 수득한다. 목적 생성물을 30% EtOAc/7 0% 헥산 으로 용출시키면서 정상 상 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 백색 고체 화합물(394)(2.24g, 47% 수율, MH+=521.1)을 수득한다.

B. 화합물(395)의 제조



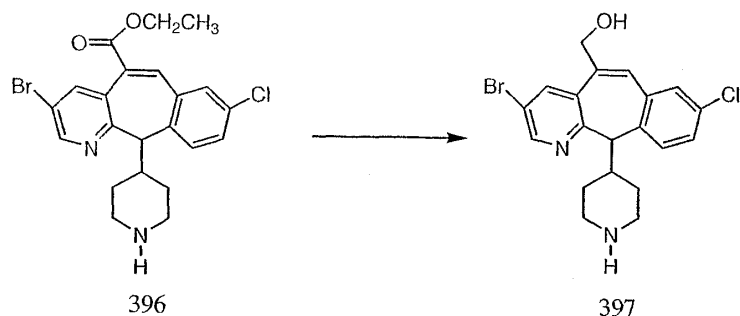
진한 HCl(40ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(394)(2.38g, 4.58mmol)의 용액을 밤새 환류 가열한다. 이어서, 이 용액을 실온으로 냉각시키고 NH₄ OH 용액으로 염기성화한 다음 CH₂ Cl₂ 로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며, 건조 농축시켜 백색 고체 화합물(395)(1.03g, 52% 수율, MH+=435.1)을 수득한 다.

C. 화합물(396)의 제조



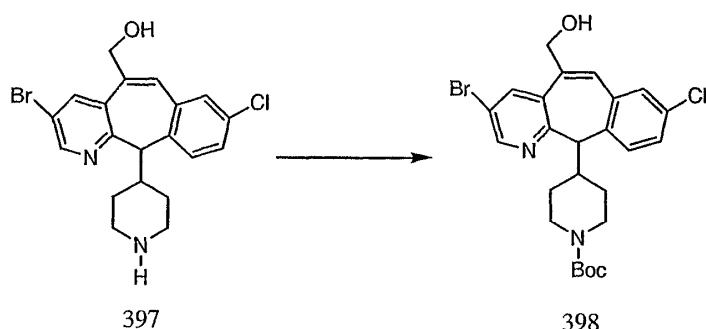
실온에서 EtOH(50ml, 200proof) 중의 단계 B로부터의 화합물(395)(1.03g, 2.37mmol)의 용액에 무수 CH₂ Cl₂ 기체를 5분 동안 버블링시킨다. 용액을 60°C에서 30분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음 건조 농축시켜 화합물 (396)(1.1g, 100% 수율, MH+=463.1)을 수득한다.

D. 화합물(397)의 제조



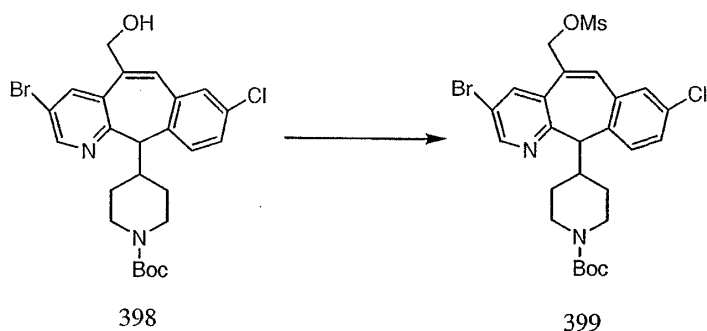
0°C에서 THF(10ml) 중의 상기 단계C로부터의 화합물(396)(1.09g, 2.19mmol)의 용액에 DIBAL/톨루엔(11.0ml, 10.95mmol)을 적가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 다음 H₂O로 급냉시키며, 건조 농축시켜 연갈색 고체 화합물(397)(1.2g, 100% 수율, MH⁺=421.1)을 수득한다.

E. 화합물(398)의 제조



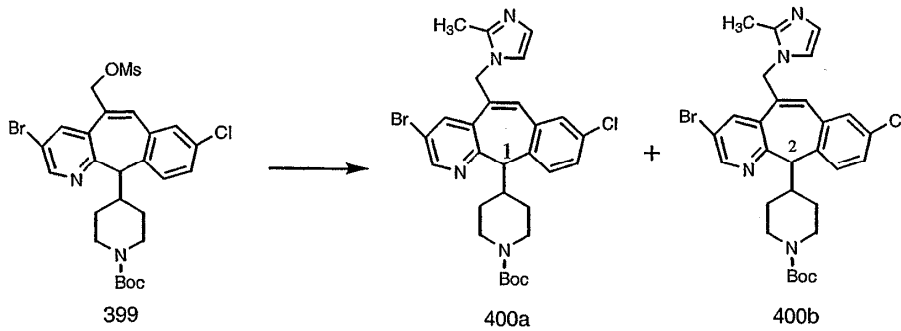
실온에서 50% MeOH/1% H₂O(50ml) 중의 단계 D로부터의 화합물(397)(0.92g, 2.19mmol)에 Boc 무수물(0.95g, 4.38mmol)을 가한다. 생성된 용액을 pH 9로 조정하고, 실온에서 4시간 동안 교반시키며 건조 농축시킨 다음, CH₂Cl₂-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 연갈색 고체 화합물(398)(0.91g, 80% 수율, MH⁺=521.1)을 수득한다.

F. 화합물(399)의 제조



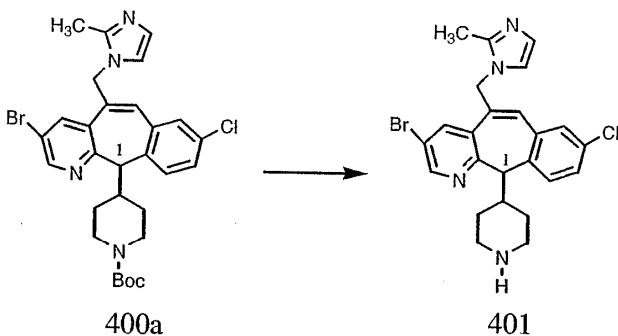
CH₂Cl₂ (10ml) 중의 단계 E로부터의 화합물(398)(0.91g, 1.75mmol)의 용액에 트리에틸 아민(0.73ml, 5.25mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드(0.3g, 2.62mmol)를 가 한다. 이로써 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, NaHCO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 메실레이트를 연갈색 고체 화합물(399)(0.94g, 90% 수율)로서 수득한다.

G. 화합물(400a) 및 (400b)의 제조



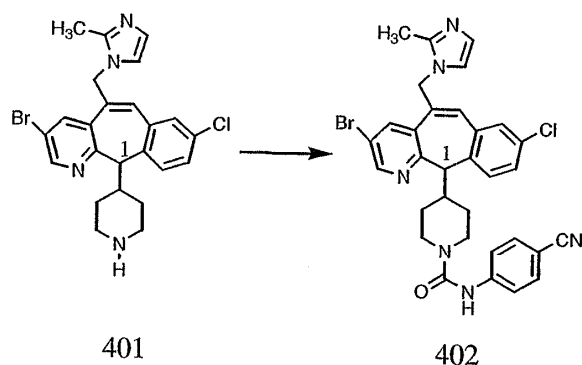
질소 하에 DMF(10ml) 중의 단계 F로부터의 화합물(399)(0.93g, 1.60mmol)의 용액에 2-메틸이미다졸(0.19g, 2.3mmol) 및 NaH(0.037g)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반시킨 다음 90°C에서 3시간 동안 교반시킨다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고 건조 농축시킨 다음, CH₂Cl₂-NaHCO₃로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 농축시키며, 5% MeOH-NH₃/95% CH₂Cl₂로 용출시키면서 정상 상 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 2개의 이성체 혼합물을 연적색 고체(0.39g, 42% 수율, MH⁺=585.1)로서 수득한다. 이러한 2개의 이성체를 15% IPA/85% 헥산/0.2% DEA으로 용출시키면서 키랄 AD 칼럼을 사용하여 조절적 HPLC함으로써 분리하여, 연갈색 고체로서의 화합물(400a)(이성체 1)(0.10g, 11% 수율) 및 백색 고체로서의 화합물(400b)(이성체 2)(0.10g, 11% 수율)을 수득한다.

H. 화합물(401)의 제조

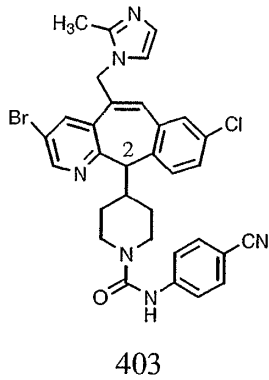


디옥산 중의 4M HCl(3ml) 중의 상기 단계 G로부터의 화합물(400a)(이성체 1)(0.07g, 0.12mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음 건조 농축시켜 백색 고체 화합물(401)(0.06g, 100% 수율)을 수득한다.

I. 화합물(402)의 제조



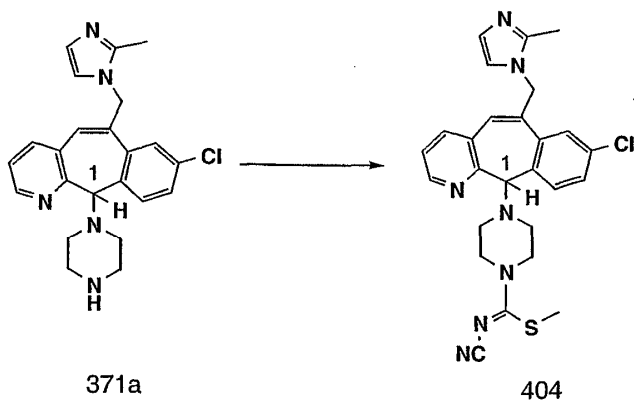
질소 하에 CH₂Cl₂ (5ml) 중의 상기 단계 H로부터의 화합물(401)(0.057g, 0.12mmol)의 용액에 트리에틸 아민(0.026g, 0.20mmol) 및 4-시아노페닐 이소시아네이트(0.019g, 0.13mmol)를 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, CH₂Cl₂-NaHCO₃로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며, 건조 농축시켜 화합물(402)(이성체 1)을 백색 고체(0.053g, 70% 수율, MH⁺=629.3)로서 수득한다.



상기 단계 H 및 I에서와 유사한 방식으로 화합물(400b)을 반응시켜, 화합물(403)(이성체 2)를 수득한다(0.059g, 79 % 수율, MH⁺=629.3).

제조 실시예 48

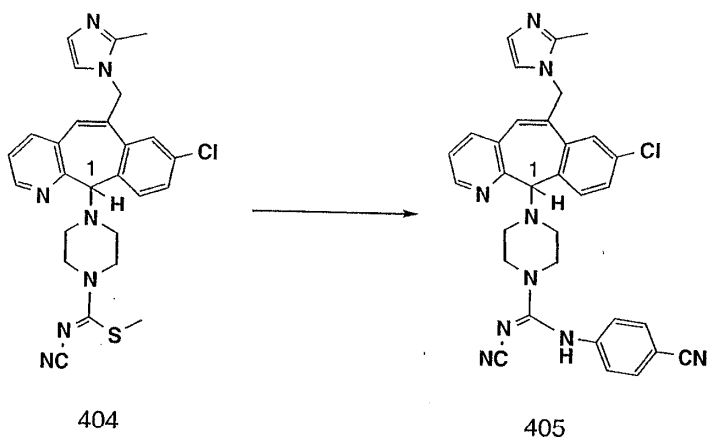
화합물(404)의 제조



제조 실시예 42, 단계 F로부터의 화합물(371a)(이성체 1)(70mg, 0.17mmol)을 에탄올 1ml 및 트리에틸아민 50μl에 용해시킨다. 디메틸-N-시아노이미도티오카보네이트(45mg, 0.29mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 24시간 동안 교반시킨다. 에탄올을 감압하에 증발시키고, 생성물을 5% 메탄올성 암모니아 디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 생성물(404)을 47mg 수득한다(FABMS M+1=504).

실시예 179

화합물(405)의 제조

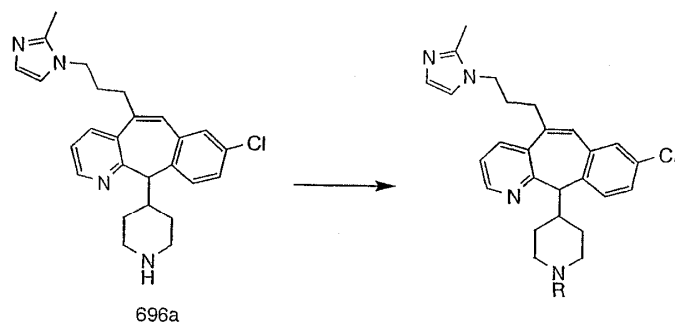


1ml N,N-디메틸포름아미드 중의 파라-시아노아날린(53mg, 0.45mmol)의 용액에 수소화나트륨(18mg, 0.45mmol)

을 가한다. 무수 질소 대기하에 1/2시간 동안 교반시킨 후, 상기 제조 실시예 48로부터의 화합물(404)(이성체 1)(40 mg, 0.08mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 55°C에서 4시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 염수에 가한다. 조 생성물을 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 이 추출물을 농축시키고, 조 생성물을 5% 메탄올성 암모니아 디클로로메탄을 사용 하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 생성물(405)을 17.6mg 수득한다: FABMS $M+1=574.1$.

실시예 180 및 181

화합물(407) 및 (408)의 제조

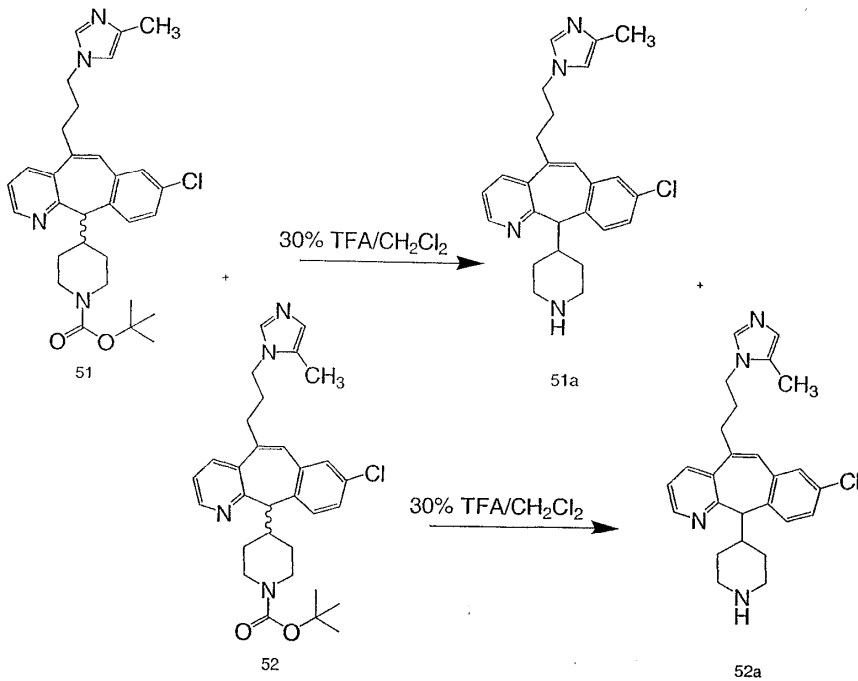


제조 실시예 59, 단계 B로부터의 화합물(696a)을, 적당한 R 시약으로 대체하면서 제조 실시예 48 및 실시예 179에 서와 동일한 방식으로 반응시켜 다음 화합물을 수득한다:

실시예 번호	R=	화합물 번호	물리적 데이터
180		407	FABMS $MH^+=601.1$
181		408	FABMS $MH^+=531.1$

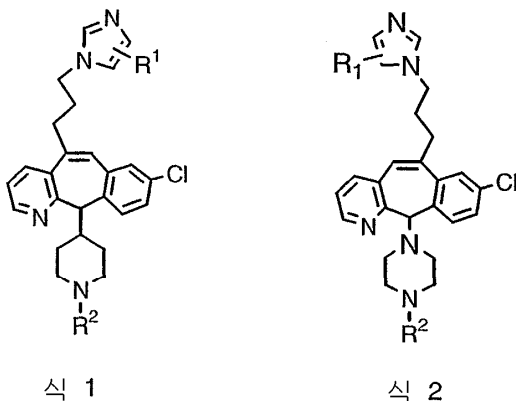
제조 실시예 49

화합물(51a) 및 (51b)



실시예 11, 단계 A로부터의 화합물(51) 및 (52)를 CH₂Cl₂ 중의 TFA와 반응시켜 화합물(51a) 및 (52a)를 수득한다.

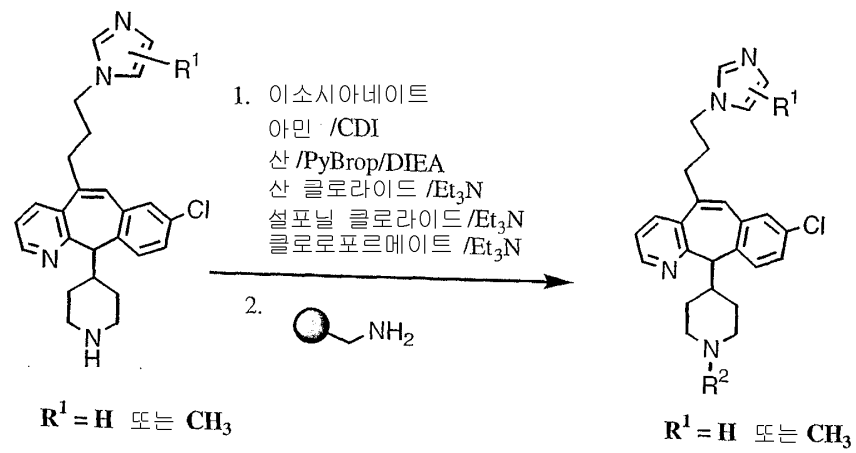
라이브러리 제조



화합물의 라이브러리를 용액 상 병행 합성법에 의해 제조한다. 이들 화합물의 일반적인 구조가 상기 식 1에 제시되어 있다. 이미다졸 환 상의 R¹ 그룹은 H 또는 CH₃ 일 수 있고, 피페리딘의 N-1 상의 R² 는 라이브러리에서 다양하다.

반응식 A에 제시된 바와 같이 주형으로서 상기 제조 실시예 49로부터의 화합물(51a) 또는 (52a) 또는 제조 실시예 4로부터의 화합물(29)을 사용하여 라이브러리 화합물을 제조한다. 화합물(29), (51a) 또는 (52a)을 디클로로메탄 또는 클로로포름 중의 각종 이소시아네이트, 아민, 산, 산 클로라이드, 설폰일 클로라이드 및 클로로포르메이트의 다수 등 가물과 반응시킴으로써 시험용 튜브 속에서 합성을 개시한다. 우레아가 목적 생성물인 경우에는, 상기 반응을, 이소시아네이트를 직접 사용하여 수행하거나, 또는 아민을 수 시간 동안 CDI로 처리한 다음 주형을 상기 용액에 밤새 적용함으로써 수행할 수 있다. 산을 사용하는 경우에는, 상기 반응을 PyBrop 등의 커플링 시약 및 DIEA 등의 염기의 존재 하에 밤새 수행한다. 산 클로라이드, 설폰일 클로라이드 또는 클로로포르메이트가 사용되는 경우에는, 상기 반응을 전형적으로, 트리에틸아민의 존재 하에 수행한다. 반응 후, 과량의 폴리스티렌 아미노메틸 수지를 상기 반응 시험용 튜브에 가하고, 반응물을 밤새 정치시켜 둔다. 이때, 각 시험용 튜브를 바이오-래드 폴리-프랩 크로마토그래피 칼럼 내로 여과시켜 또 다른 시험용 튜브로 옮기고, 수지를 디클로로메탄 및 MeOH로 세척한다. 합한 여액 용액을 로토vap(rotovap) 증발시킴으로써 농축시킨다. 각 시험용 튜브 내의 잔사를 H₂O/CH₃CN(50/50, 1% TFA 함유)에 용해시키고, Gilson(Gilson) 215 액체 핸들링-HPLC 시스템으로 정제하여 순수한 생성물을 수득한다. 이 생성물을 질량 분광법으로 동정한다. 이러한 방식으로 제조된 라이브러리 화합물이 표 1 및 표 2에 제시되어 있다.

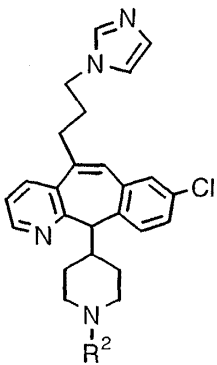
반응식 A



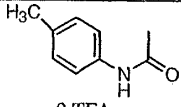
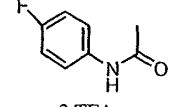
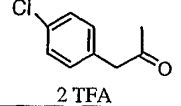
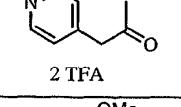
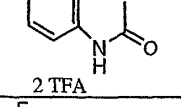
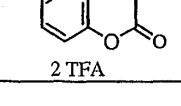
킬슨 자동-분리시스템에
의해 추가로 정제됨

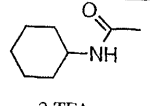
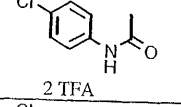
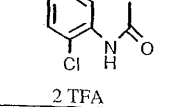
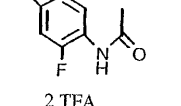
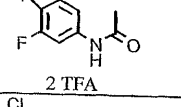
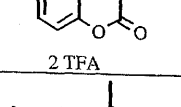
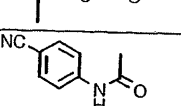
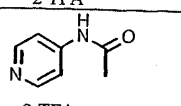
→ 생물학적 검정

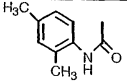
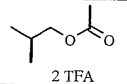
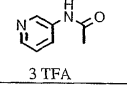
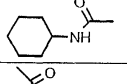
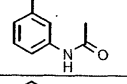
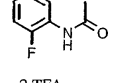
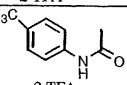
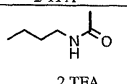
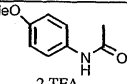
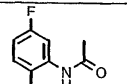
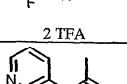
실시예 182 내지 283

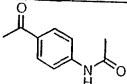
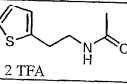
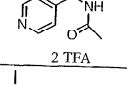
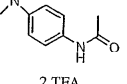
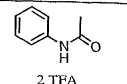
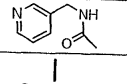
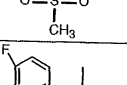
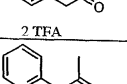
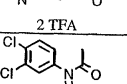
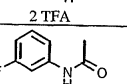
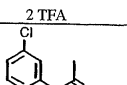
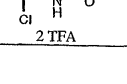


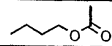
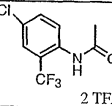
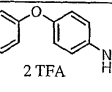
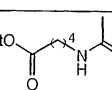
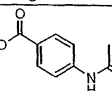
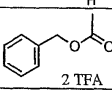
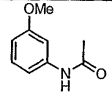
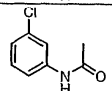
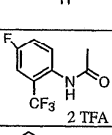
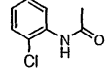
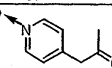
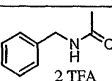
[표 1]

실시예 번호	R ²	화합물 번호	물리적 데이터
182	 2 TFA	409	질량 스펙트럼 MH ⁺ =552
183	 2 TFA	410	질량 스펙트럼 MH ⁺ =556
184	 2 TFA	411	질량 스펙트럼 MH ⁺ =571
185	 2 TFA	412	질량 스펙트럼 MH ⁺ =538
186	 2 TFA	413	질량 스펙트럼 MH ⁺ =568
187	 2 TFA	414	질량 스펙트럼 MH ⁺ =557

188	 2 TFA	415	질량 스펙트럼 MH ⁺ =544
189	 2 TFA	416	질량 스펙트럼 MH ⁺ =572
190	 2 TFA	417	질량 스펙트럼 MH ⁺ =606
191	 2 TFA	418	질량 스펙트럼 MH ⁺ =574
192	 2 TFA	419	질량 스펙트럼 MH ⁺ =574
193	 2 TFA	420	질량 스펙트럼 MH ⁺ =573
194	 2 TFA	421	질량 스펙트럼 MH ⁺ =519
195	 2 TFA	422	질량 스펙트럼 MH ⁺ =563
196	 3 TFA	423	질량 스펙트럼 MH ⁺ =539

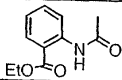
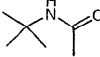
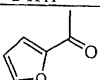
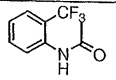
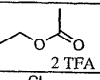
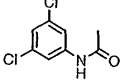
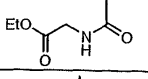
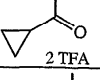
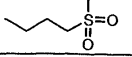
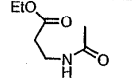
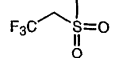
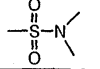
197	 2 TFA	424	질량 스펙트럼 $MH^+=566$
198	 2 TFA	425	질량 스펙트럼 $MH^+=505$
199	 3 TFA	426	질량 스펙트럼 $MH^+=539$
200	 2 TFA	427	질량 스펙트럼 $MH^+=544$
201	 2 TFA	428	질량 스펙트럼 $MH^+=580$
202	 2 TFA	429	질량 스펙트럼 $MH^+=556$
203	 2 TFA	430	질량 스펙트럼 $MH^+=606$
204	 2 TFA	431	질량 스펙트럼 $MH^+=518$
205	 2 TFA	432	질량 스펙트럼 $MH^+=568$
206	 2 TFA	433	질량 스펙트럼 $MH^+=574$
207	 3 TFA	434	질량 스펙트럼 $MH^+=538$

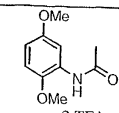
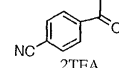
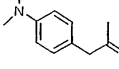
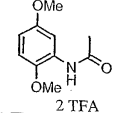
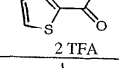
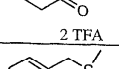
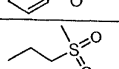
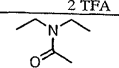
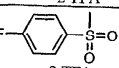
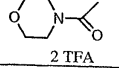
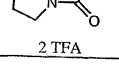
208	 2 TFA	435	질량 스펙트럼 $MH^+=580$
209	 2 TFA	436	질량 스펙트럼 $MH^+=572$
210	 2 TFA	437	질량 스펙트럼 $MH^+=553$
211	 2 TFA	438	질량 스펙트럼 $MH^+=581$
212	 2 TFA	439	질량 스펙트럼 $MH^+=538$
213	 2 TFA	440	질량 스펙트럼 $MH^+=553$
214	 2 TFA	441	질량 스펙트럼 $MH^+=497$
215	 2 TFA	442	질량 스펙트럼 $MH^+=555$
216	 2 TFA	443	질량 스펙트럼 $MH^+=538$
217	 2 TFA	444	질량 스펙트럼 $MH^+=606$
218	 2 TFA	445	질량 스펙트럼 $MH^+=556$
219	 2 TFA	446	질량 스펙트럼 $MH^+=606$

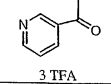
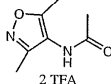
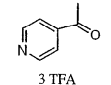
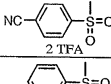
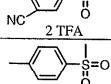
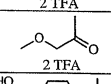
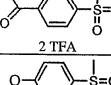
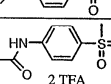
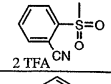
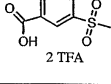
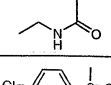
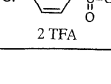
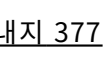
220		447	질량 스펙트럼 $MH^+=519$
221	 2 TFA	448	질량 스펙트럼 $MH^+=640$
222	 2 TFA	449	질량 스펙트럼 $MH^+=630$
223		450	질량 스펙트럼 $MH^+=604$
224		451	질량 스펙트럼 $MH^+=610$
225	 2 TFA	452	질량 스펙트럼 $MH^+=553$
226		453	질량 스펙트럼 $MH^+=568$
227		454	질량 스펙트럼 $M^+=572$
228	 2 TFA	455	질량 스펙트럼 $MH^+=624$
229		456	질량 스펙트럼 $MH^+=572$
230		457	질량 스펙트럼 $MH^+=554$
231	 2 TFA	458	질량 스펙트럼 $MH^+=552$

254

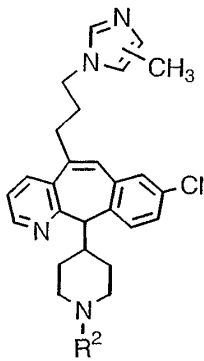
232		459	질량 스펙트럼 $MH^+=552$
233		460	질량 스펙트럼 $MH^+=598$
234		461	질량 스펙트럼 $MH^+=570$
235		462	질량 스펙트럼 $MH^+=610$
236		463	질량 스펙트럼 $MH^+=563$
237		464	질량 스펙트럼 $MH^+=504$
238		465	질량 스펙트럼 $MH^+=566$
239		466	질량 스펙트럼 $MH^+=574$
240		467	질량 스펙트럼 $MH^+=543$
241		468	질량 스펙트럼 $MH^+=518$
242		469	질량 스펙트럼 $MH^+=582$
243		470	질량 스펙트럼 $MH^+=519$
244		471	질량 스펙트럼 $MH^+=543$

245		472	질량 스펙트럼 $MH^+=610$
246		473	질량 스펙트럼 $MH^+=518$
247	 2 TFA	474	질량 스펙트럼 $MH^+=529$
248	 2 TFA	475	질량 스펙트럼 $MH^+=513$
249		476	질량 스펙트럼 $MH^+=606$
250	 2 TFA	477	질량 스펙트럼 $MH^+=491$
251	 2 TFA	478	질량 스펙트럼 $MH^+=606$
252		479	질량 스펙트럼 $MH^+=548$
253	 2 TFA	480	질량 스펙트럼 $MH^+=487$
254		481	질량 스펙트럼 $MH^+=539$
255		482	질량 스펙트럼 $MH^+=562$
256		483	질량 스펙트럼 $MH^+=565$
257		484	질량 스펙트럼 $MH^+=526$

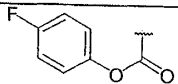
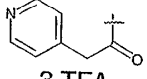
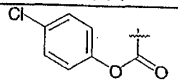
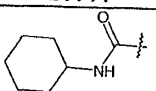
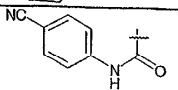
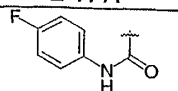
258	 2 TFA	485	질량 스펙트럼 $MH^+=598$
259	 2 TFA	486	질량 스펙트럼 $MH^+=548$
260	 2 TFA	487	질량 스펙트럼 $MH^+=580$
261	 2 TFA	488	질량 스펙트럼 $MH^+=598$
262	 2 TFA	489	질량 스펙트럼 $MH^+=529$
263	 2 TFA	490	질량 스펙트럼 $MH^+=475$
264	 2 TFA	491	질량 스펙트럼 $MH^+=573$
265	 2 TFA	492	질량 스펙트럼 $MH^+=525$
266	 2 TFA	493	질량 스펙트럼 $MH^+=518$
267	 2 TFA	494	질량 스펙트럼 $MH^+=577$
268	 2 TFA	495	질량 스펙트럼 $MH^+=532$
269	 2 TFA	496	질량 스펙트럼 $MH^+=516$

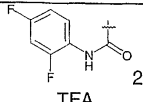
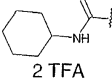
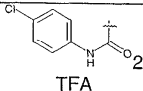
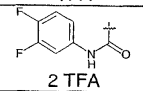
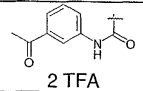
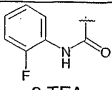
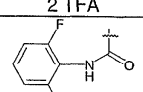
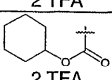
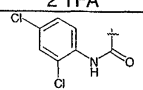
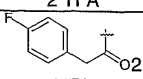
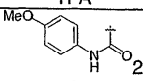
270		497	질량 스펙트럼 MH ⁺ =524
271		498	질량 스펙트럼 MH ⁺ =557
272		499	질량 스펙트럼 MH ⁺ =524
273		500	질량 스펙트럼 MH ⁺ =584
274		501	질량 스펙트럼 MH ⁺ =584
275		502	질량 스펙트럼 MH ⁺ =573
276		503	질량 스펙트럼 MH ⁺ =491
277		504	질량 스펙트럼 MH ⁺ =603
278		505	질량 스펙트럼 MH ⁺ =589
279		506	질량 스펙트럼 MH ⁺ =616
280		507	질량 스펙트럼 MH ⁺ =584
281		508	질량 스펙트럼 MH ⁺ =603
282		509	질량 스펙트럼 MH ⁺ =490
283		510	질량 스펙트럼 MH ⁺ =593

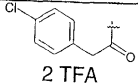
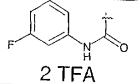
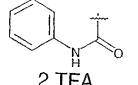
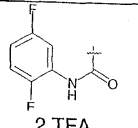
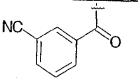
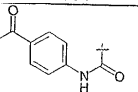
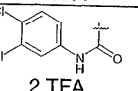
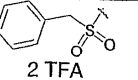
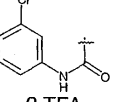
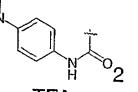
실시예 284 내지 377

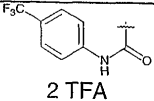
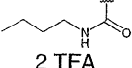
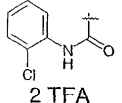
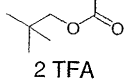
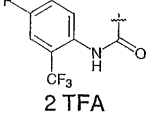
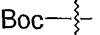
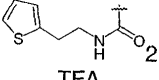
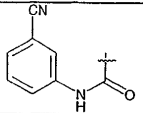
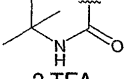
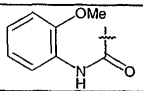
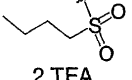


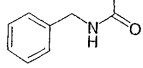
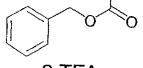
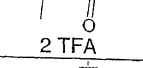
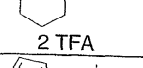
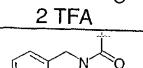
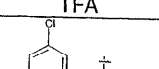
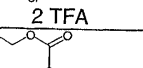
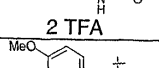
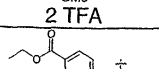
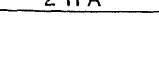
[표 2]

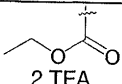
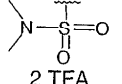
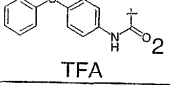
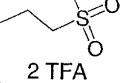
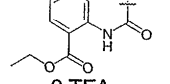
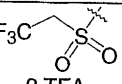
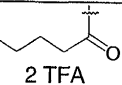
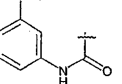
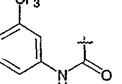
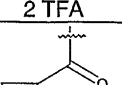
실시예 번호	R ²	화합물 번호	MH ⁺
284	 2 TFA	511	571
285	 3 TFA	512	552
286	 2TFA	513	587
287	 2 TFA	514	558
288	 2 TFA	515	577
289	 2 TFA	516	570

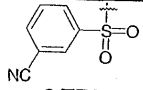
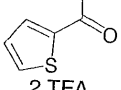
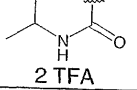
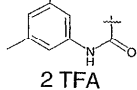
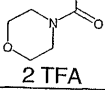
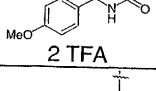
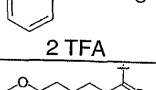
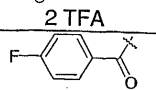
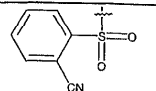
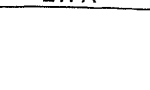
290	 TFA 2	517	588
291	 2 TFA	518	558
292	 TFA 2	519	586
293	 2 TFA	520	588
294	 2 TFA	521	594
295	 2 TFA	522	570
296	 2 TFA	523	588
297	 2 TFA	524	559
298	 2 TFA	525	620
299	 TFA	526	569
300	 TFA	527	582

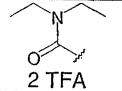
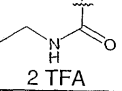
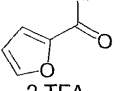
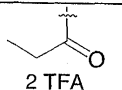
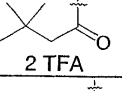
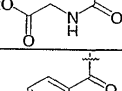
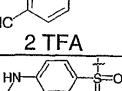
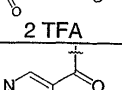
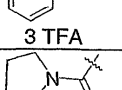
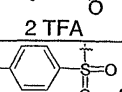
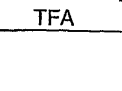
301	 2 TFA	528	585
302	 2 TFA	529	570
303	 2 TFA	530	552
304	 2 TFA	531	588
305	 2 TFA	532	562
306	 2 TFA	533	594
307	 2 TFA	534	620
308	 2 TFA	535	587
309	 2 TFA	536	586
310	 TFA	537	595

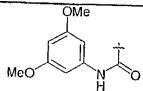
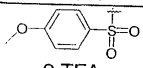
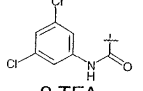
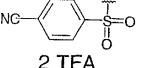
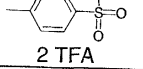
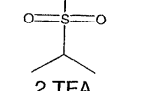
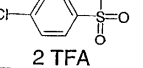
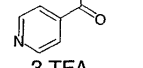
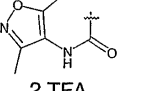
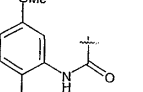
311	 2 TFA	538	620
312	 2 TFA	539	532
313	 2 TFA	540	586
314	 2 TFA	541	547
315	 2 TFA	542	638
316	 Boc	543	533
317	 TFA	544	586
318	 2 TFA	545	577
319	 2 TFA	546	532
320	 2 TFA	547	582
321	 2 TFA	548	553

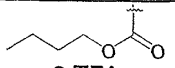
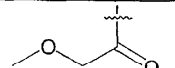
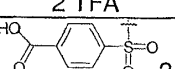
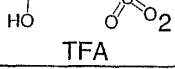
322	 2 TFA	549	566
323	 2 TFA	550	567
324	 2 TFA	551	519
325	 2 TFA	552	543
326	 2 TFA	553	557
327	 TFA 2	554	584
328	 2 TFA	555	620
329	 2 TFA	556	624
330	 2 TFA	557	612
331	 2 TFA	558	624

332	 2 TFA	559	505
333	 2 TFA	560	540
334	 TFA	561	644
335	 2 TFA	562	539
336	 2 TFA	563	624
337	 2 TFA	564	579
338	 2 TFA	565	517
339	 2 TFA	566	582
340	 2 TFA	567	620
341	 2 TFA	568	501

342	 2 TFA	569	598
343	 2 TFA	570	543
344	 2 TFA	571	518
345	 2 TFA	572	580
346	 2 TFA	573	546
347	 2 TFA	574	596
348	 2 TFA	575	565
349	 2 TFA	576	575
350	 2 TFA	577	555
351	 2TFA	578	598

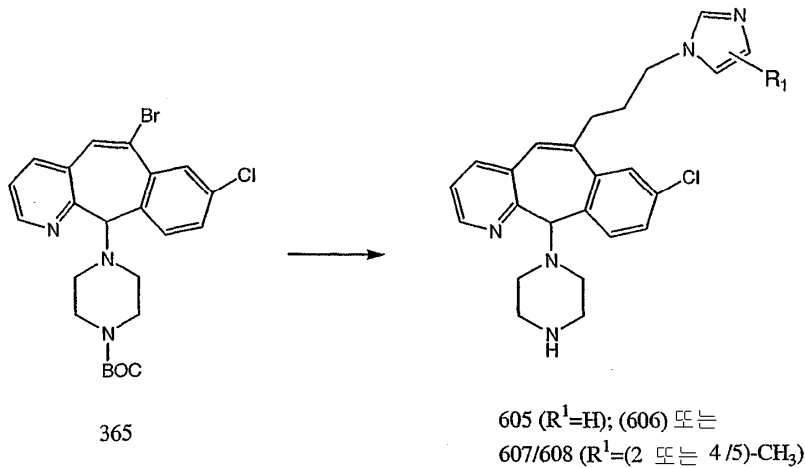
352	 2 TFA	579	532
353	 2 TFA	580	504
354	 2 TFA	581	527
355	 2 TFA	582	489
356	 2 TFA	583	531
357	 2 TFA	584	562
358	 2 TFA	585	562
359	 2 TFA	586	630
360	 3 TFA	587	538
361	 2 TFA	588	530
362	 TFA 2	589	591

363	 2 TFA	590	612
364	 2 TFA	591	603
365	 2 TFA	592	620
366	 2 TFA	593	598
367	 2 TFA	594	587
368	 2 TFA	595	539
369	 2 TFA	596	607
370	 3 TFA	597	538
371	 2 TFA	598	571
372	 2 TFA	599	612

373	 2 TFA	600	533
374	 2 TFA	601	505
375	 TFA 2	602	617
376	 TFA	603	617
377	 2 TFA	604	605

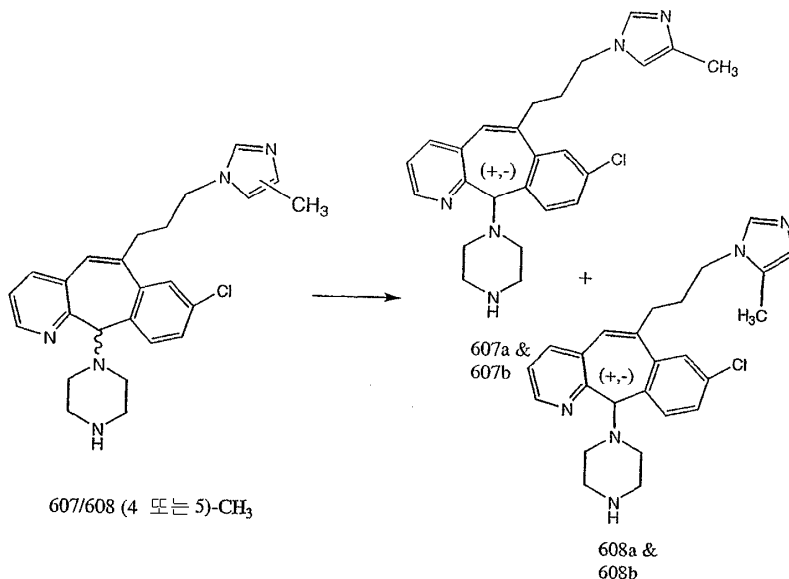
제조 실시예 50

A. 화합물(605), (606) 및 (607)/(608)



제조 실시예 41로부터의 화합물(365)을, 적당한 이미다졸로 대체하면서 제조 실시예 4에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜 화합물(605)[여기서, R^1 은 H이다] 또는 화합물(606) 및 (607)/(608)[여기서, R^1 은 (2 또는 4/5) CH_3 이다]을 수득한다.

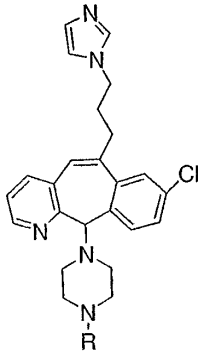
B. 화합물(607a)/(607b) 및 (608a)/(608b)의 제조



상기 단계 A로부터의 화합물(607) 및 (608)를 실시예 11에 기재된 바와 동일한 방식으로 처리하여 순수한(+,-) 4-메틸 이미다졸, 및 순수한 (+,-) 5-메틸 이미다졸 에난티오머; 화합물 (607a),(607b) 및 화합물 (608a),(608b)를 각각 수득한다.

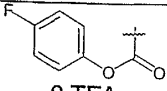
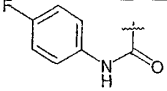
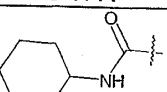
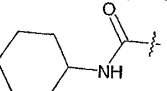
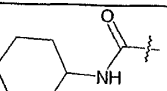
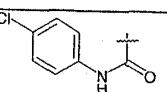
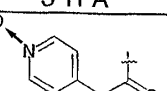
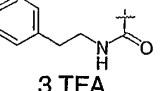
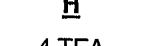
반응식 2에서 주형으로서 사용된 화합물 (608a) 또는 (608b), 화합물(605), 화합물(606), 화합물 (607)/(608) 또는 (607a),(607b)로 출발하면서 상기 언급된 방법에 의해, 화합물의 라이브러리를 제조한다. 이들 화합물의 일반적인 구조가 상기 식 2에 제시되어 있다. 이미다졸 환 상의 R^1 그룹은 H 또는 CH_3 일 수 있고, 피페라진의 N-1 상의 R^2 는 라이브러리에서 다양하다. 이러한 방식으로 제조된 라이브러리 화합물이 표 3, 4 및 5에 제시되어 있다.

실시예 378 내지 396

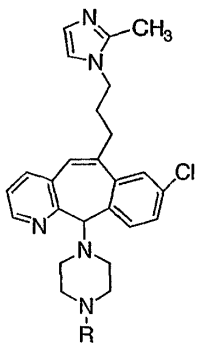


[표 3]

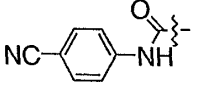
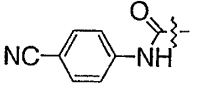
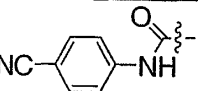
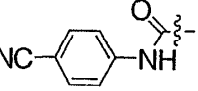
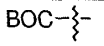
실시에 번호	R ²	화합물 번호	물리적 데이터
378		607	564
379		608 1 st 에난티오머	564
380		609 2 nd 에난티오머	564
381		610	575
382		611	553
383		612	564
384		613	564
385		614	520
386		615 1 st 이성체	520
387		616 2 nd 이성체	520

388	 3 TFA	617	558
389	 3 TFA	618	557
390	 3 TFA	619	545
391	 3 TFA	620 1 st 이성체	545
392	 3 TFA	621 2 nd 이성체	545
393	 3 TFA	622	573
394	 3 TFA	623	555
395	 3 TFA	624	567
396	 4 TFA	625	420

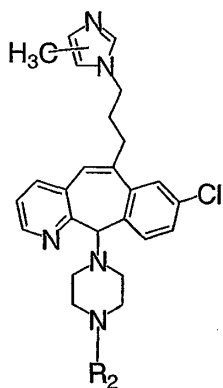
실시예 397 내지 401



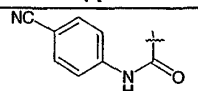
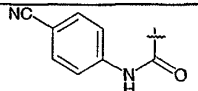
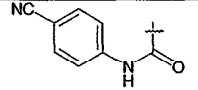
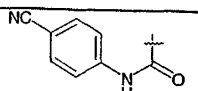
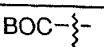
[표 4]

실시예 번호	R ²	화합물 번호	물리적 데이터
397		626 2 이성체	질량 스펙트럼 MH+=578
398	 3 TFA	627 2 nd 에난티오머	질량 스펙트럼 MH+=578
399		628 2 nd 에난티오머	질량 스펙트럼 MH+=578
400		629 1 st 에난티오머	질량 스펙트럼 MH+=578
401	BOC- 	630 2 이성체	질량 스펙트럼 MH+=534

실시예 402 내지 406

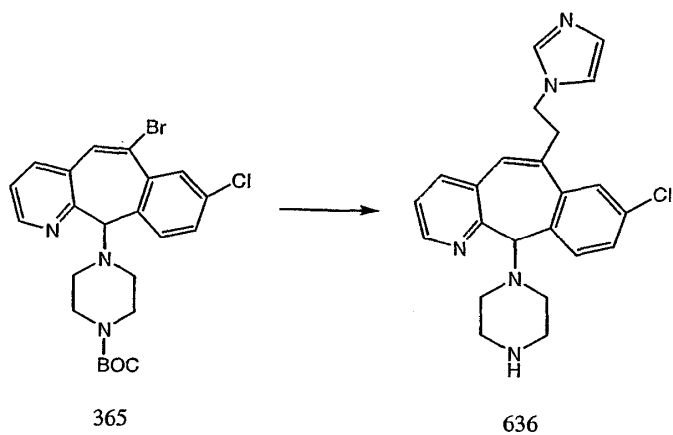


[표 5]

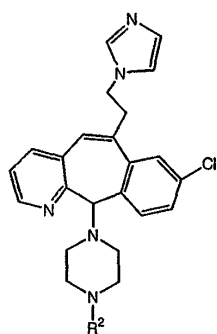
실시예 번호	R ²	화합물 번호	물리적 데이터
402		631 4-Me와 5Me의 혼합물	질량 스펙트럼 MH+=578
403		632 4-Me의 2 nd 에난티오머	질량 스펙트럼 MH+=578
404		633 5-Me의 2 nd 에난티오머 4-Me의 1 st 에난티오머	질량 스펙트럼 MH+=578
405		634 5-Me의 1 st 에난티오머	질량 스펙트럼 MH+=578
406	BOC- 	635 4-Me와 5-Me의 혼합물	질량 스펙트럼 MH+=534

제조 실시예 51

화합물(636)의 제조



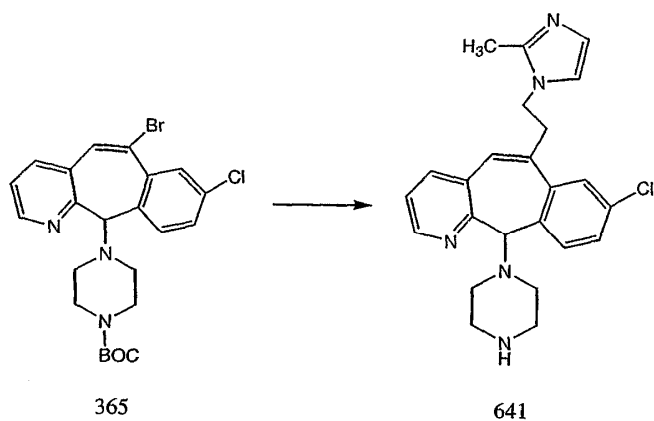
단계 B에서 1-메틸 이미다졸을 이미다졸로 대체하면서 제조 실시예 35와 본질적으로 동일한 방식으로, 제조 실시예 41로부터의 화합물(365)을 반응시켜, 화합물(636)(MH+=406)을 수득한다. 이어서, 화합물(636)을 반응식 2의 과정을 수행하여 상기 언급된 바와 같은 라이브리리 방식으로 반응시켜 다음 표 6에 제시된 화합물을 수득한다:



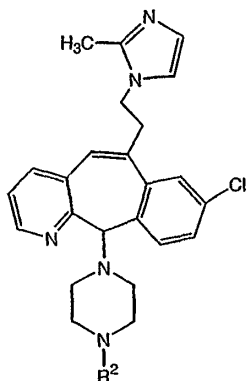
[표 6]

실시예 번호	R ²	화합물 번호	물리적 데이터
407		637	질량 스펙트럼 MH+=550
408		638 2 nd 에난티오머	질량 스펙트럼 MH+=550
409		639 1 st 에난티오머	질량 스펙트럼 MH+=550
410	BOC-	640	질량 스펙트럼 MH+=506

제조 실시예 52



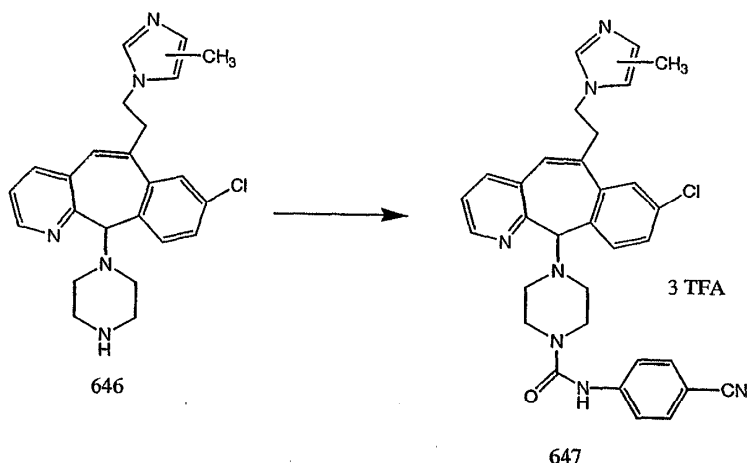
이미다졸을 1-메틸 이미다졸로 대체하면서 제조 실시예 51에서와 같이 화합물(365)을 반응시켜, 화합물(641)(MH+=420)을 수득한다. 이어서, 화합물(641)을 반응식 2의 과정을 수행하여 상기 언급된 바와 같은 라이브러리 방식으로 추가로 반응시켜 다음 표 7에 제시된 화합물을 수득한다:



[표 7]

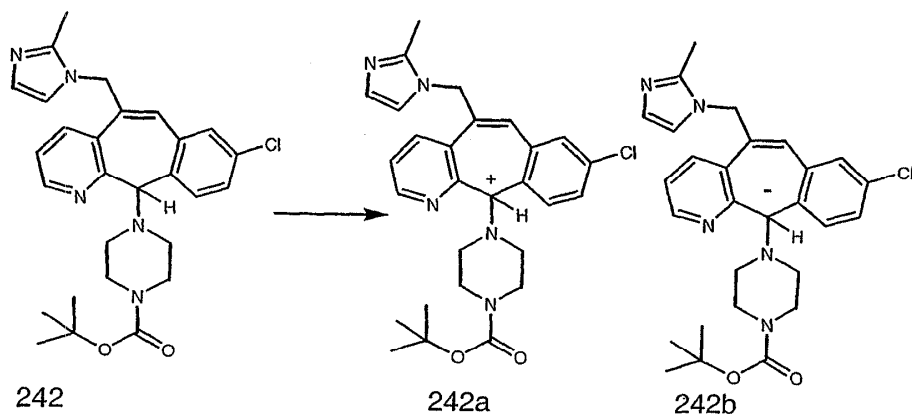
실시예 번호	R ²	화합물 번호	물리적 데이터
411	BOC-	642	질량 스펙트럼 MH ⁺ =520
412	 3 TFA	643	질량 스펙트럼 MH ⁺ =564
413	 3 TFA	644 1 st 에난티오머	질량 스펙트럼 MH ⁺ =564
414	 3 TFA	645 2 nd 에난티오머	질량 스펙트럼 MH ⁺ =564

실시예 415



4-메틸이미다졸로 대체하면서 상기 제조 실시예 52에서와 본질적으로 동일한 방식으로, 중간체 아민 주형은 화합물(646)을 제조하였다. 이어서, 이를 상기 실시예 411 내지 414에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜 생성물 화합물(647)을 4 및 5-메틸이미다졸 이성체의 혼합물로서 수득한다(질량 스펙트럼: MH+=564).

제조 실시예 53

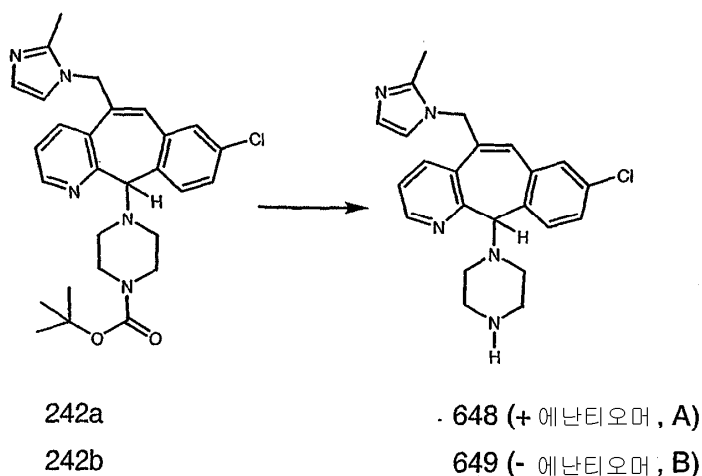


실시에 91로부터의 라세미 화합물(242)을 조제적 키랄 크로마토그래피(키랄팩 AD, 5cm x 50cm 칼럼, 유속 100ml/min, 20% 2-프로판올/헥산 + 0.2% 디에틸아민)함으로써 분리시켜 2개의 에난티오머(242a) 및 (242b)를 수득한다:

화합물 (242a), $[\alpha]_D^{25} = +144.8^\circ$ (3.16 mg/ 2 mL MeOH)

화합물 (242b), $[\alpha]_D^{25} = -144.8^\circ$ (2.93 mg/ 2 mL MeOH)

제조 실시예 54

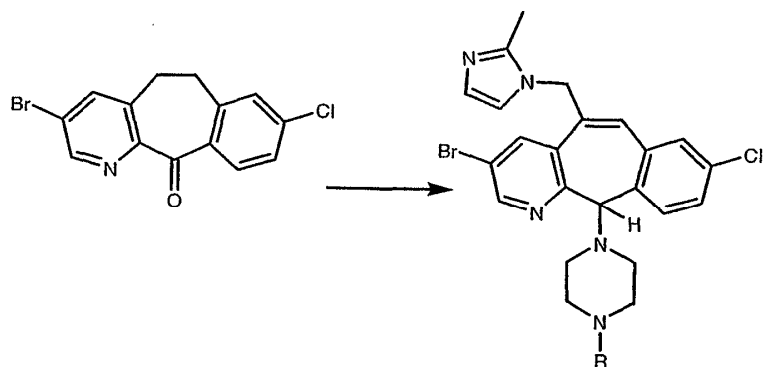


상기 제조 실시예 53으로부터의 화합물(242a) 및 (242b)을 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜 화합물(648) 및 화합물(649)의 하이드로클로라이드 염을 수득한다:

(648) (+ 에난티오머, 이성체 A), $MH^+ = 406.1793$

(649) (- 에난티오머, 이성체 B), $MH^+ = 406.1789$

제조 실시예 55



R = BOC
(650) (+ 에난티오머, A)
(651) (- 에난티오머, B)

R = H
(652) (+ 에난티오머, A)
(653) (- 에난티오머, B)

3-브로모-8-클로로아자케톤[미국 특허 제5,977,128호, 제조 실시예 11, 단계 A(1999)]을 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜 N-Boc 유도체(650) 및 (651)를 수득한다. 이어서, 화합물(650) 및 (651)을 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(652)(+ 에난티오머, 이성체 A) 및 (653)(- 에난티오머, 이성체 B)를 수득한다:

화합물 (650), BOC 유도체, $[\alpha]_D^{25} = +69.6^\circ$ (2.5 mg/ 2 mL MeOH)

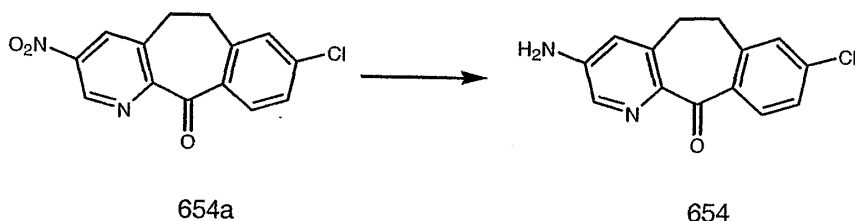
화합물 (651), BOC 유도체, $[\alpha]_D^{25} = -90.0^\circ$ (3.3 mg/ 2 mL MeOH)

화합물 (652) (+ 에난티오머, 이성체 A), $MH^+ = 485$

화합물 (653) (- 에난티오머, 이성체 B), $MH^+ = 485$

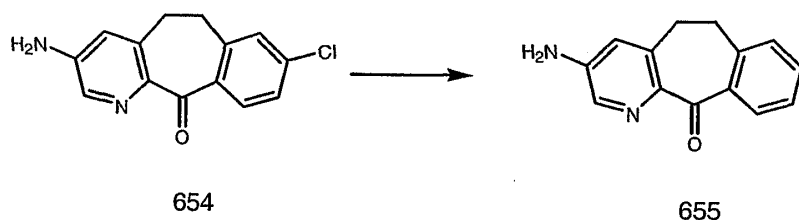
제조 실시예 56

단계 A:



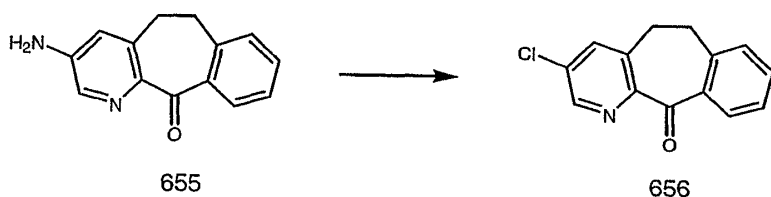
화합물(654a)(202g; 0.7mole)[참조: J. Org. Chem. 1998, 63, 445]를 에탄올(5L)에 용해시킨다. 이 혼합물에 12N HCl(80ml) 및 철 분말(180g)을 가하고, 반응물을 밤새 환류시킨다. HCl과 철을 더 가하여 반응을 완료시킨다. 반응 혼합물을 여과시키고, 침전물을 뜨거운 메탄올(1L)로 세척한다. 여액을 진공 하에 농축시켜 대략 600ml로 만든 다음, 4L의 CH_2Cl_2 및 1.3L의 1.3N NaOH로 분별시킨다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상으로 건조시키고, 가열 여과시킨다. 여액을 진공 하에 농축시켜 아미노케톤 화합물(654)(184g)을 수득한다.

단계 B:



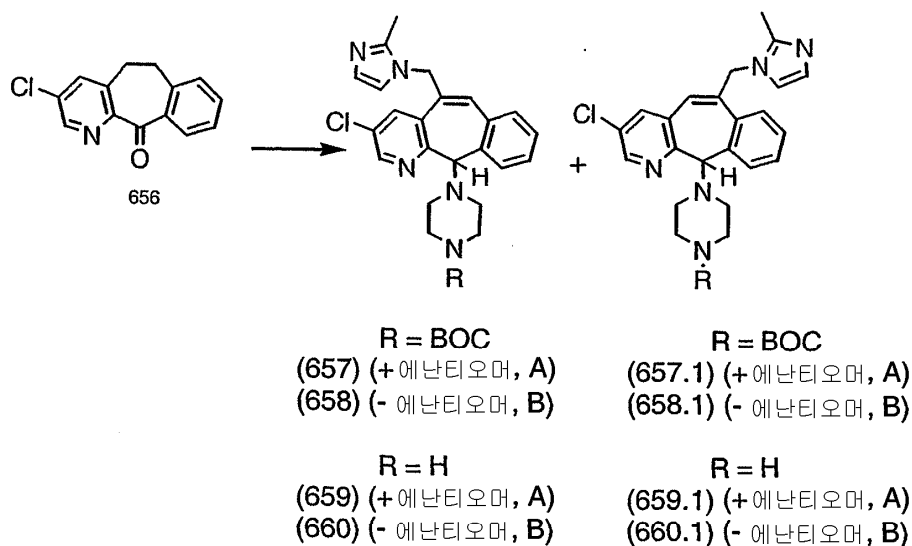
상기 단계 A로부터의 화합물(654)(15g; 57.98mmol)을 3.75g의 5% Pd/C(수중 50%) 및 37.69g(579.82mmol)의 암모늄 포르메이트를 함유하는 에탄올 750ml에 용해시킨다. 이 혼합물을 2.5시간 동안 환류시킨 다음, 실온에서 밤새 교반시킨다. 반응물을 여과시키고, 진공 하에 농축시키며, 95:5 메틸렌 클로라이드(암모니아로 포화됨) 및 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 순수한 생성물 화합물(655) 6.15g을 황색 고체로서 수득한다.

단계 C:



질소 하 0°C로 냉각시킨 아세토니트릴 75ml 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(655)(4.79g; 21.37mmol)의 슬러리에 t-부틸리트라이트(10.31g; 32.05mmol) 및 CuCl₂ (3.45g; 24.64mmol)을 가한다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반시킨 다음, 진공 하에 농축시킨다. 잔사를 30ml의 1N HCl에 슬러리시키고, 수성 NH₄OH로 중화시키며, 3 X 100ml의 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 NaSO 상으로 건조시키고, 진공 하에 농축시키며, 헥산:에틸 아세테이트(70:30)를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 순수한 생성물 화합물(656)을 수득한다.

단계 D:



상기 단계 B로부터의 화합물(656)을 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜, N-BOC 유도체(657), (658), (657.1) 및 (658.1)를 수득한다. 이어서, 화합물(657), (658), (657.1) 및 (658.1)를 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(659)(+ 에난티오머, 이성체 A), (659.1)(+ 에난티오머, 이성체 A), (660)(- 에난티오머, 이성체 B) 및 (660.1)(- 에난티오머, 이성체 B)를 수득한다:

화합물 (657), BOC 유도체, $[\alpha]_D^{25} = +59.9^\circ$ (3.3 mg/ 2 mL MeOH)

화합물 (658), BOC 유도체, $[\alpha]_D^{25} = -57.1^\circ$ (3.3 mg/ 2 mL MeOH)

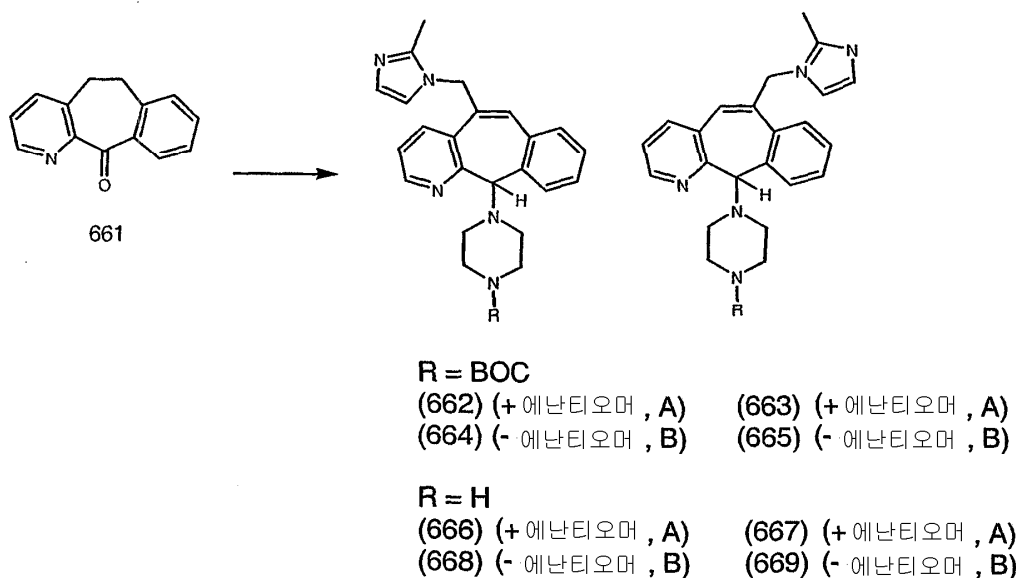
화합물 (659), (+ 에난티오머, 이성체 A), $MH^+ = 406$

화합물 (660), (- 에난티오머, 이성체 B), $MH^+ = 406$

화합물 (659.1), (+ 에난티오머, 이성체 A), $MH^+ = 406$

화합물 (660.1), (- 에난티오머, 이성체 B), $MH^+ = 406$

제조 실시예 57



화합물(661)을 제조 실시예 23에 이어 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜, N-BOC 유도체(662), (663), (664) 및 (665)를 수득한다. 이어서, 화합물(662), (663), (664) 및 (665)를 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(666) 및 (667)(+ 에난티오머, 이성체 A) 및 (668) 및 (669)(- 에난티오머, 이성체 B)를 수득한다. C5 및 C6 비닐 브로마이드 중간체를, 제조 실시예 23, 단계 B에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방식으로 헥산:에틸 아세테이트(80:20)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 분리시킨다:

화합물 (662), BOC 유도체

화합물 (663), BOC 유도체

화합물 (664), BOC 유도체

화합물 (665), BOC 유도체

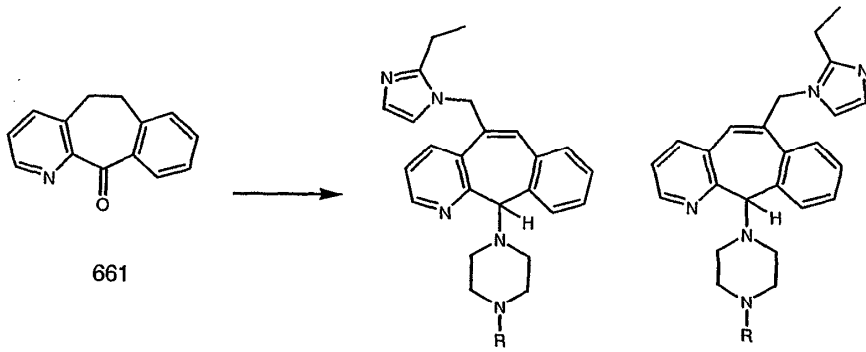
화합물 (666) (+ 에난티오머, 이성체 A), $MH^+ = 372$

화합물 (667) (+ 에난티오머, 이성체 A), $MH^+ = 372$

화합물 (668) (- 에난티오머, 이성체 B), $MH^+ = 372$

화합물 (669) (- 에난티오머, 이성체 B), $MH^+ = 372$

제조 실시예 58



R = BOC

(670) (+ 에난티오머, A) (671) (+ 에난티오머, A)
(672) (- 에난티오머, B) (673) (- 에난티오머, B)

R = H

(674) (+ 에난티오머, A) (675) (+ 에난티오머, A)
(676) (- 에난티오머, B) (677) (- 에난티오머, B)

화합물(661)을, 2-메틸이미다졸을 2-에틸이미다졸로 대체하면서 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜, N-BOC 유도체(670), (671), (672) 및 (673)를 수득한다. 이어서, 화합물(670), (671), (672) 및 (673)를 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(674) 및 (675)(+ 에난티오머, 이성체 A) 및 (676) 및 (677)(- 에난티오머, 이성체 B)를 수득한다. C5 및 C6 비닐 브로마이드 중간체를, 제조 실시예 23, 단계 B에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방식으로 헥산:에틸 아세테이트(80:20)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 분리시킨다:

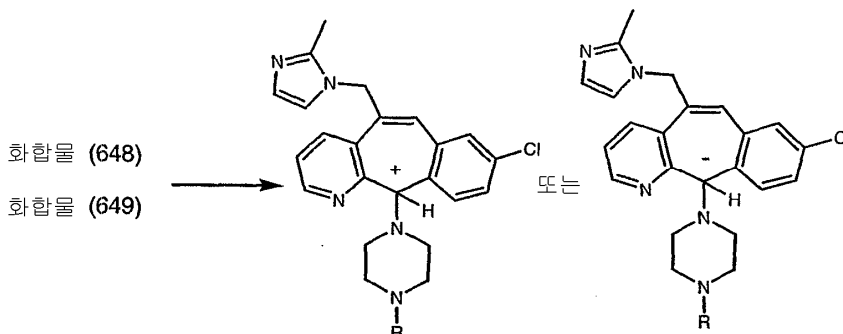
화합물 (670), BOC 유도체, (+ 에난티오머, A)
화합물 (671), BOC 유도체, (+ 에난티오머, A)

화합물 (672), BOC 유도체, (- 에난티오머, B)
화합물 (673), BOC 유도체, (- 에난티오머, B)

화합물 (674), (+ 에난티오머, 이성체 A), $MH^+ = 386$
화합물 (675), (+ 에난티오머, 이성체 A), $MH^+ = 386$

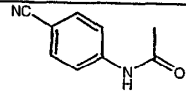
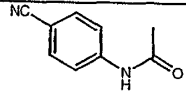
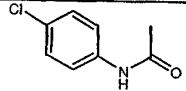
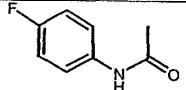
화합물 (676), (- 에난티오머, 이성체 B), $MH^+ = 386$
화합물 (677), (- 에난티오머, 이성체 B), $MH^+ = 386$

실시예 416 내지 419

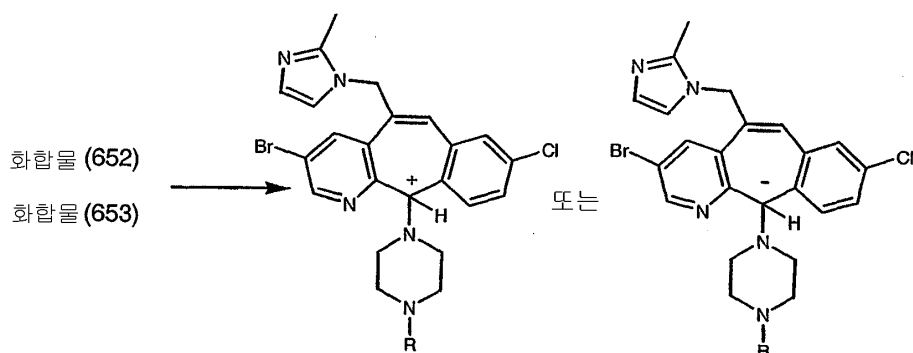


상기 제조 실시예 54로부터의 적당한 (+) 에난티오머(648) 또는 (-) 에난티오머(649)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 상응하는 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표 8에 제시된 화합물을 수득한다:

[표 8]

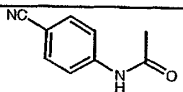
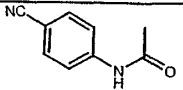
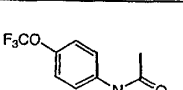
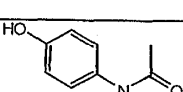
실시예 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
416		+	678	Mp = 162.2-165.6°C [α] _D ²⁵ = +98.2° (3 mg/ 2 mL MeOH)
417		-	679	Mp = 158.1-164.5°C [α] _D ²⁵ = -81.2° (2.6 mg/ 2 mL MeOH)
418		+	680	Mp = 161.5-164.8°C MH ⁺ = 559.1787
419		+	681	Mp = 157.7-161.7°C MH ⁺ = 543.2069

실시예 420 및 421

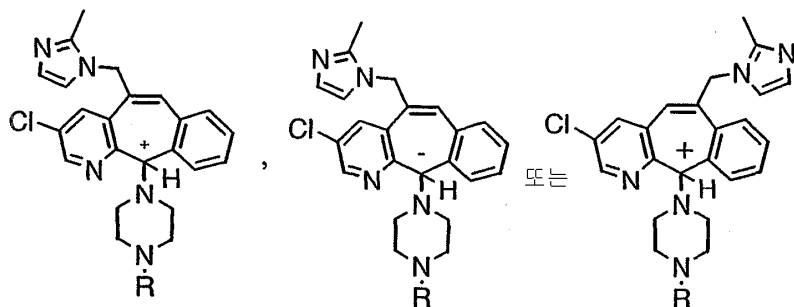


상기 제조 실시예 55로부터의 적당한 (+) 에난티오머(652) 또는 (-) 에난티오머(653)를 CH₂Cl₂에 흡수시키고, 상응하는 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표 9에 제시된 화합물을 수득한다:

[표 9]

실시예 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
420		+	682	Mp = 168.8-172.3°C
421		-	683	Mp = 172.5-177.7°C
421.1		+	683.1	Mp = 157.1-160.5°C (분해)
421.2		+	683.2	Mp = 223.6-229.1°C (분해)

실시예 422 및 423

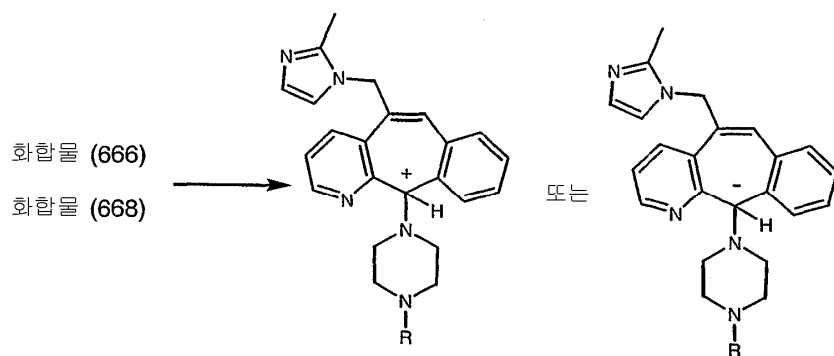


상기 제조 실시예 56로부터의 적당한 (+) 에난티오머(659), (-) 에난티오머(660) 또는 (+) 에난티오머(659A)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 상응하는 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표 10에 제시된 화합물을 수득한다:

[표 10]

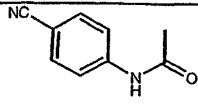
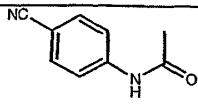
실시예 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
422		+	684	Mp = 155.9-165.1°C
423		-	685	Mp = 154.2-164.8°C
492		+	806	Mp = 157.1-160.5°C MH ⁺ = 689

실시예 424 및 425

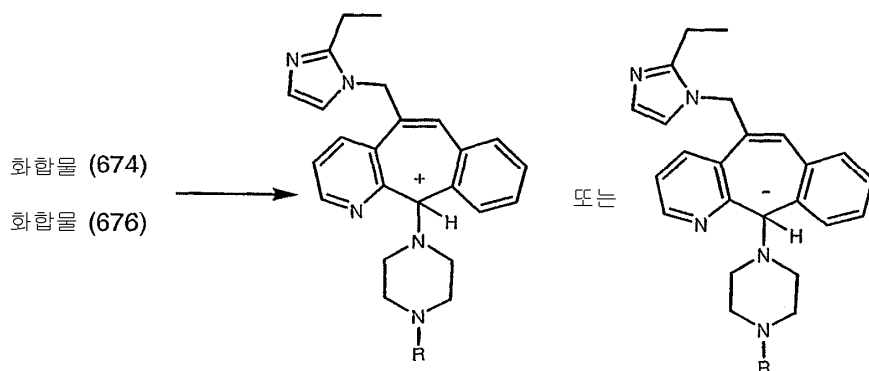


상기 제조 실시예 57로부터의 적당한 (+) 에난티오머(666) 또는 (-) 에난티오머(668)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 상응하는 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표 11에 제시된 화합물을 수득한다:

[표 11]

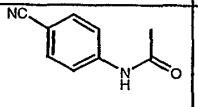
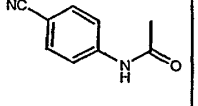
실시예 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
424		+	686	Mp = 166-170°C [α] _D ²⁵ = +106.8° (1.45 mg/ 2 mL MeOH)
425		-	687	Mp = 170-176°C [α] _D ²⁵ = -91° (2.78 mg/ 2 mL MeOH)

실시예 426 및 427

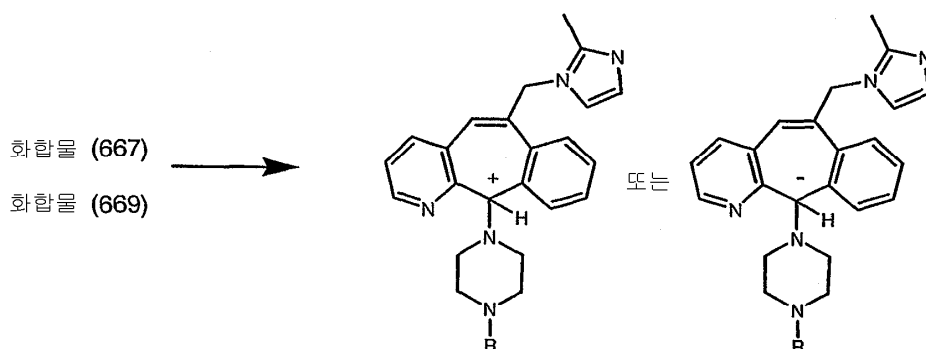


상기 제조 실시예 58로부터의 적당한 (+) 에난티오머(674) 또는 (-) 에난티오머(676)를 CH₂Cl₂에 흡수시키고, 상응하는 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표 12에 제시된 화합물을 수득한다:

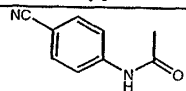
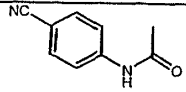
[표 12]

실시예 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
426		+	688	Mp = 150-153°C
427		-	689	Mp = 154-158°C

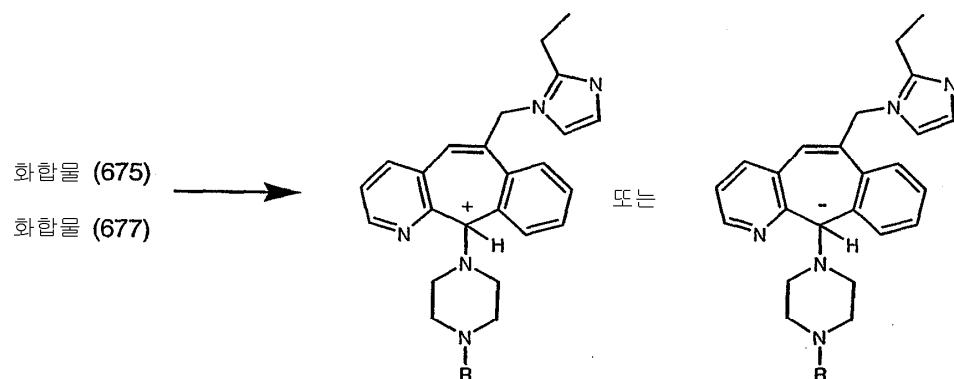
실시예 428 및 429



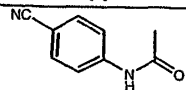
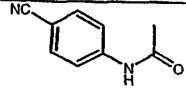
상기 제조 실시예 57로부터의 적당한 (+) 에난티오머(667) 또는 (-) 에난티오머(669)를 CH₂Cl₂에 흡수시키고, 상응하는 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

실시예 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
428		이성체 1	690	MH ⁺ = 516
429		이성체 2	691	MH ⁺ = 516

실시예 430 및 431



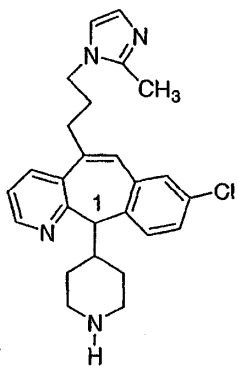
상기 제조 실시예 58로부터의 적당한 (+) 에난티오머(675) 또는 (-) 에난티오머(677)를 CH₂Cl₂에 흡수시키고, 상응하는 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

실시예 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
430		이성체 1	692	MH ⁺ = 530
431		이성체 2	693	MH ⁺ = 530

제조 실시예 59

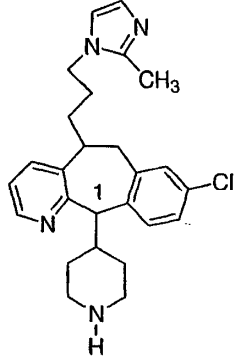
화합물 유형 A(696a),(696b) 및 유형 B(697a),(697b)

유형 A

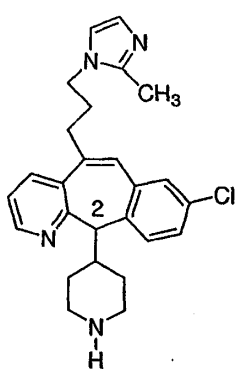


696a

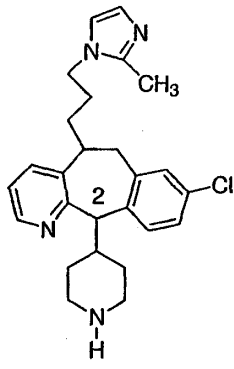
유형 B



697a

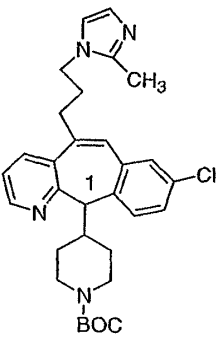


696b

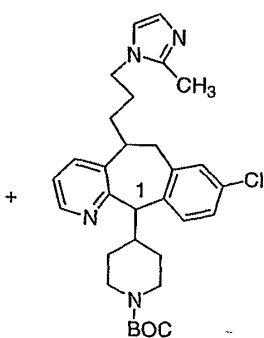


697b

단계 A: 화합물(694a) 및 (695a)의 제조



694a

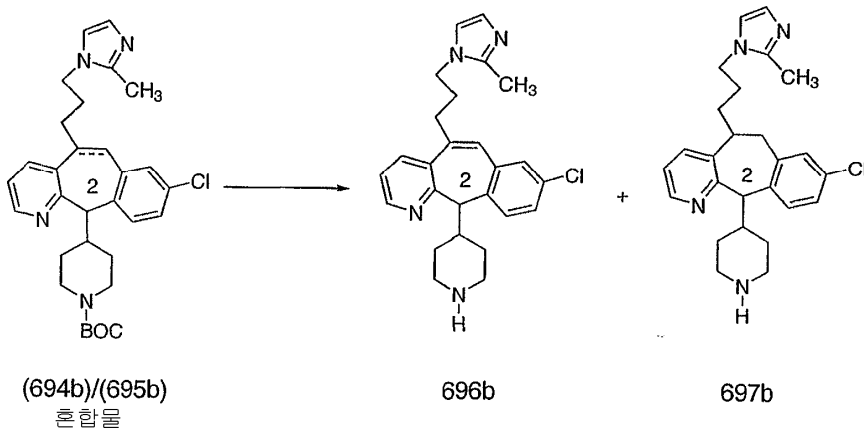


695a

실온에서 무수 DMF(40ml) 중의 2-메틸 이미다졸(1.80g, 21.97mmol)의 교반된 용액에 NaH(5.3g, 21.97mmol) 및 제조 실시예 4, 단계 E로부터의 화합물(27)(4.0g, 7.33mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 건조 농축시킨 다음, EtOAc-NaHCO₃로 추출한다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 단일 결합 화합물과 이중 결합 화합물의 혼합물을 수득한다. 이들 화합물을 2% MeOH/NH₃/98% CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 추가로 정제하여 순수한 유형 A 화합물(694)(0.450g)(MH⁺=533) 및 유형 A(694)와 유형 B 화합물(695)의 혼합물(2.55g)(MH⁺=535)을 수득한다.

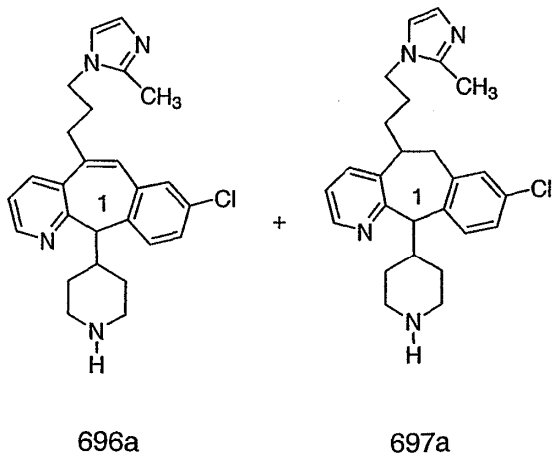
화합물(694) 및 (695)을 15% IPA/85% 헥산/0.2% DEA로 용출시키면서 조제적 HPLC함으로써 추가로 정제하여, 유형 B 화합물(695a)(이성체 1; 0.58g, MH⁺=535.4) 및 유형 A 화합물(694a)(이성체 1; 0.61g, MH⁺=533), 및 화합물(694b)와 (695b)의 혼합물(이성체 2 생성물; 0.84g)을 수득한다.

단계 B: 화합물(696b) 및 (697b)의 제조



4N HCl/디옥산(40ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물의 혼합물(694b/695b)을 실온에서 3시간 동안 교반시키고 건조 농축시켜 탈보호된 화합물의 혼합물을 생성물로서 수득한다. 생성물을 15% IPA/85% 헥산/0.2% DEA로 용출시키면서 HPLC함으로써 추가로 정제하여 순수한 화합물(696b) 유형 A(이성체 2; 0.29g) 및 순수한 화합물(697b) 유형 B(이성체 2; 0.19g)을 수득한다.

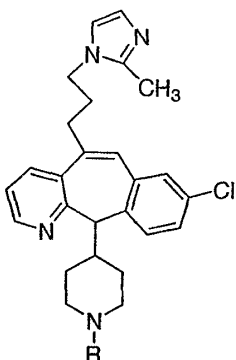
단계 C: 화합물(696a) 및 (697a)의 제조



상기 언급된 이성체 2 생성물에 대한 것과 본질적으로 동일한 방법으로 4N HCl/디옥산을 사용하여, 화합물(694a) 및 (695a)(순수한 이성체 1)를 개별적으로 탈보호시켜 상응하는 N-H 생성물(696a) 유형 A(이성체 1) 및 (697a) 유형 B(이성체 1)을 수득한다.

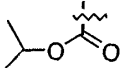
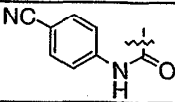
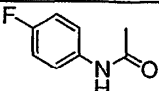
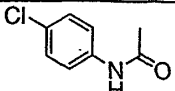
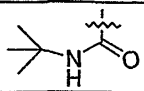
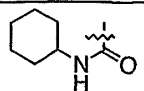
실시예 432 내지 437

적당한 클로로포르메이트 또는 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(696a)(이성체 1)을 반응시켜, 다음 표 13에 제 시된 화합물을 제조한다:



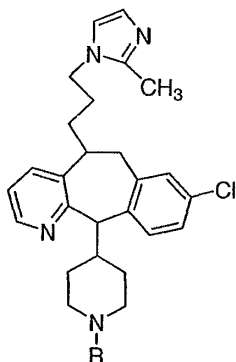
[표 13]

2-메틸프로필이미다졸-5-치환된 브릿지헤드 이중 결합 동족체

실시예 번호	R	화합물 번호	물리적 데이터
432		698	MH+=519.1
433		699	MH+=577.1
434		700	MH+=570.1
435		701	MH+=585.1
436		702	
437		703	MH+=558.1

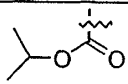
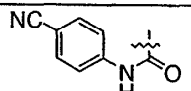
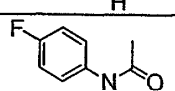
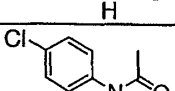
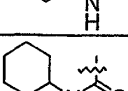
실시예 438 내지 442

적당한 클로로포르메이트 또는 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(69 7a)(이성체 1)을 반응시켜, 다음 표 14에 제 시된 화합물을 제조한다:



[표 14]

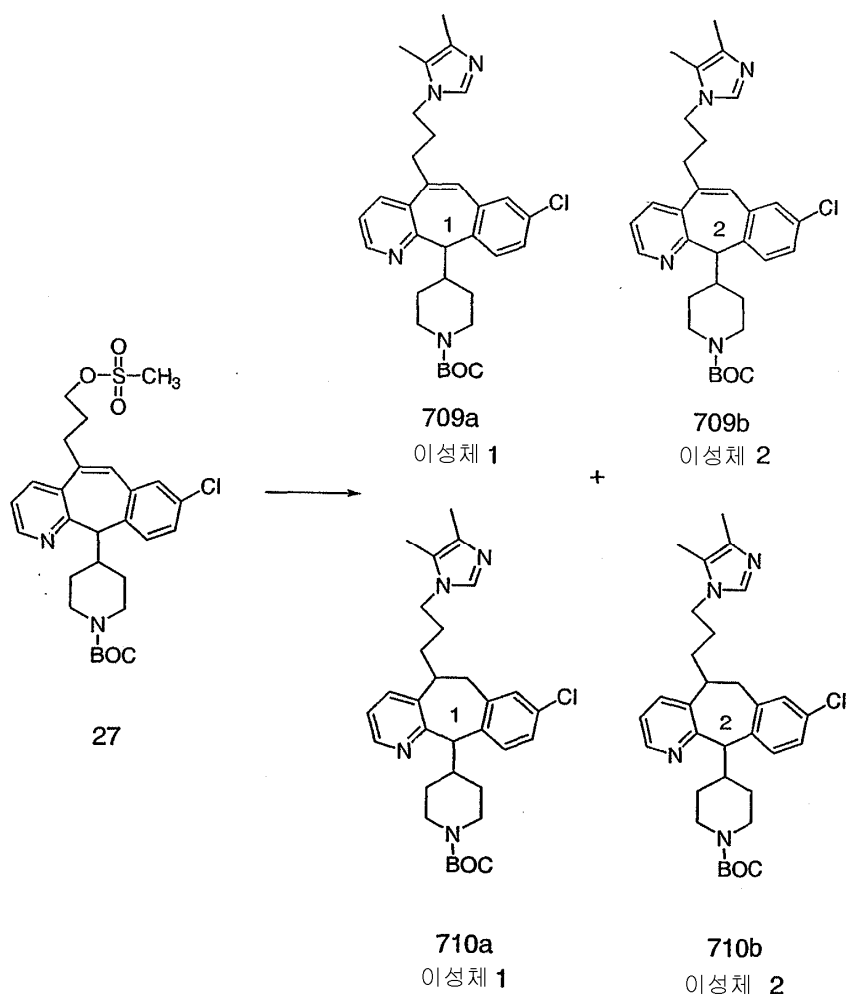
2-메틸프로필이미다졸-5-치환된 브릿지헤드 단일 결합 동족체

실시예 번호	R	화합물 번호	물리적 데이터
438		704	MH+=521.1
439		705	MH+=579.1
440		706	MH+=572.1
441		707	MH+=587.1
442		708	MH+=560.1

제조 실시예 60

화합물 (711a), (711b), (712a) 및 (712b)

단계 A: 화합물(709a), (709b), (710a) 및 (710b)의 제조



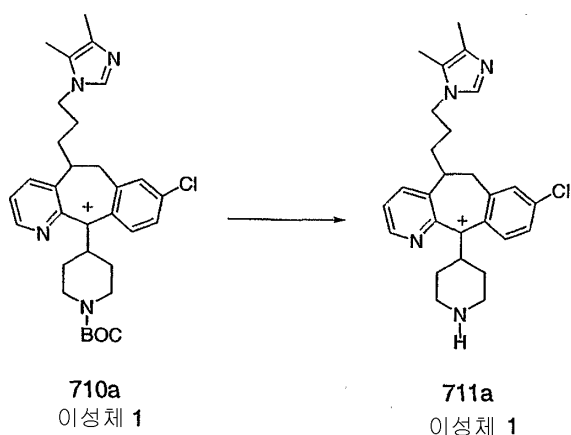
실온에서 무수 DMF(35ml) 중의 4,5-디메틸이미다졸(1.08g, 11.25mmol)의 교반된 용액에 NaH(0.27g, 11.2mmol)을 가하고, 10분 동안 교반시킨 다음, 제조 실시예 4, 단계 E로부터의 화합물(27)(4.0g, 7.32mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 이 용액에 DMF(5ml) 중의 4,5-디메틸이미다졸(0.35g, 3.65mmol) 및 NaH(0.08g, 3.67mmol)의 용액을 가한다. 생성된 용액을 4시간 동안 80 내지 90°C로 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시킨다

음, 50% EtOH/50% 헥산 내지 5% MeOH/CH₂Cl₂ 로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물 화합물(709) 유형 A 및 화합물(710) 유형 B의 혼합물(1.2g, MH+=547.3)을 수득한다. 이 생성물을 15% IPA/85% 헥산/0.2% DEA로 용출시키면서 키랄 AD 칼럼 상에서 조제적 HPLC함으로써 추가로 정제하여, 4개의 별개의 화합물을 수득한다:

화합물 (709a) 이성체 1, 유형 A (0.291 g, MH+=547.3), 화합물 (710a) 이성체 1, 유형 B (0.305 g, MH+=549.3) 및

화합물 (709b) 이성체 2, 유형 A (0.280 g, MH+=547.3), 화합물 (710b) 이성체 2, 유형 B (0.2 g, MH+=549.3)

단계 B: 화합물(711a), (711b), (712a) 및 (712b)의 제조



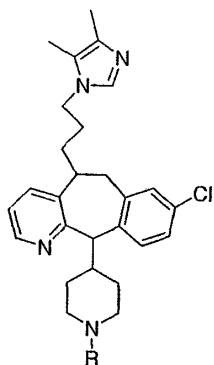
4N HCl/디옥산(2ml) 중의 화합물(710a), 이성체 1 유형 B(0.245g, 0.45mmol) 을 실온에서 3시간 동안 교반시키고 건조 농축시켜 화합물(711a) 이성체 1, 유형 B 생성물(0.184g, 98% 수율)(MH+=455.1)을 수득한다.

상기 단계 B에서 화합물(711a) 이성체 1 유형 B에 대해서와 유사한 방식으로, 화합물(711b)(이성체 2; 유형 B); (712a)(이성체 1; 유형 A) 및 (712b)(이성체 2; 유형 A)를 모두 제조한다:

(711b) (0.085 g, 75% 수율),
 (712a) (0.141 g, 75% 수율),
 (712b) (0.106 g, 59% 수율),

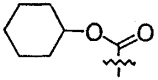
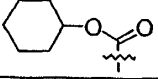
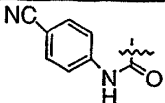
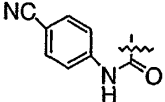
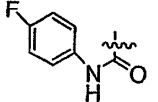
실시예 443 내지 447

적당한 클로로포르메이트 또는 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에 기재된 과정을 별개로 수행함으로써 화합물 (711a) 및 (711b)을 반응시켜, 다음 표 15에 제시된 화합물을 제조한다:



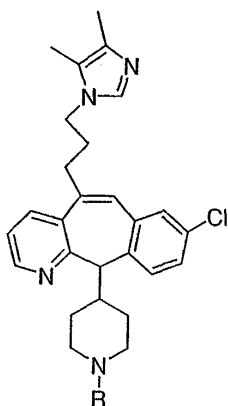
[표 15]

4,5- 디메틸프로필이미다졸 -5- 치환된 브릿지헤드 단일 결합 동족체

실시예 번호	R	화합물 번호	물리적 데이터
443		713	MH+=575.1
444		714	MH+=575.1
445		715	MH+=593.2
446		716	MH+=593.2
447		717	MH+=586.1

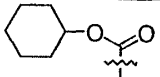
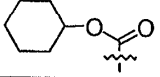
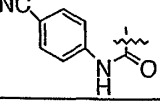
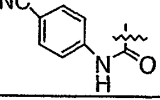
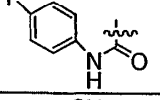
실시예 448 내지 454

적당한 클로로포르메이트 또는 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에 기재된 과정을 별개로 수행함으로써 화합물 (712a) 및 (712b)을 반응시켜, 다음 표 16에 제시된 화합물을 제조한다:

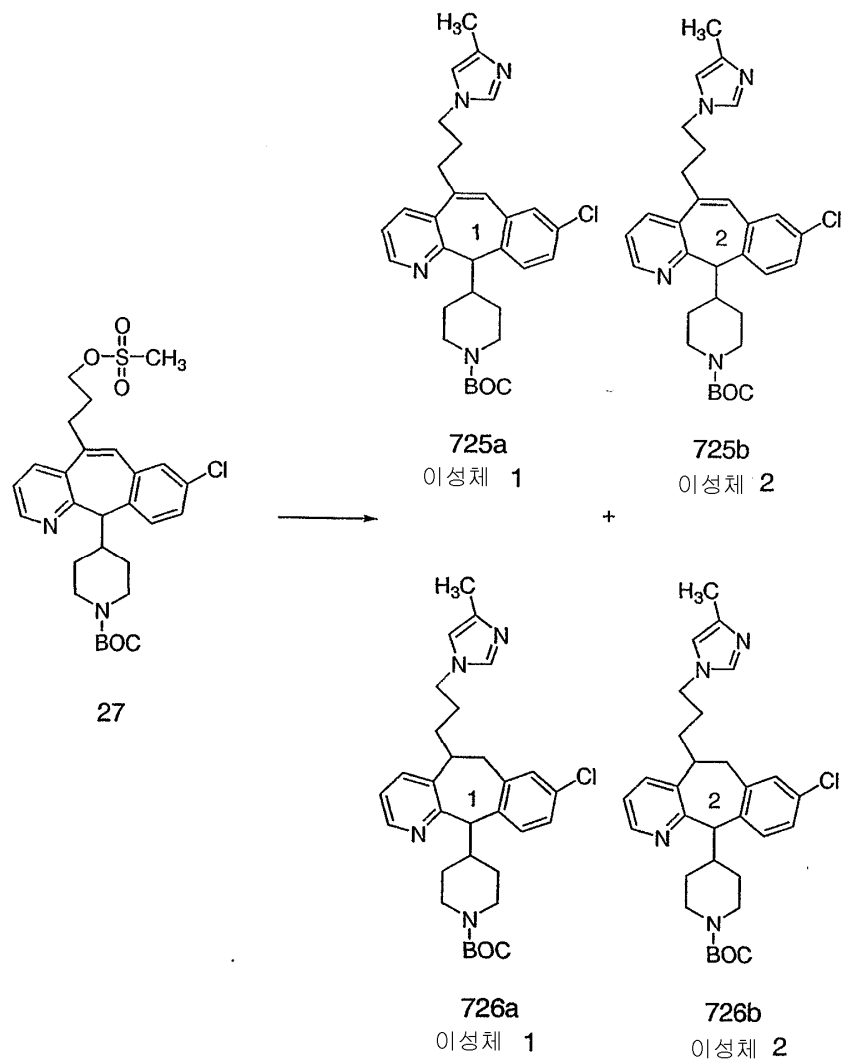


[표 16]

4,5-디메틸프로필이미다졸-5-치환된 브릿지헤드 이중 결합 동족체

실시예 번호	R	화합물 번호	물리적 데이터
448		718	MH+=573.1
449		719	MH+=573.1
450		720	MH+=591.1
451		721	MH+=591.1
452		722	MH+=584.1
453		723	MH+=525.1
454		724	MH+=525.1

제조 실시예 61화합물 (727a), (727b), (728a) 및 (728b)의 제조단계 A: 화합물(725a), (725b), (726a) 및 (726b)의 제조



4,5-디메틸이미다졸을 4-메틸이미다졸로 대체하면서 상기 제조 실시예 60, 단계 A에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방식으로 제조 실시예 4, 단계 E로부터의 화합물(27)을 반응시켜, 4가지 별개의 화합물을 생성물로서 수득한다:

BOC 유도체

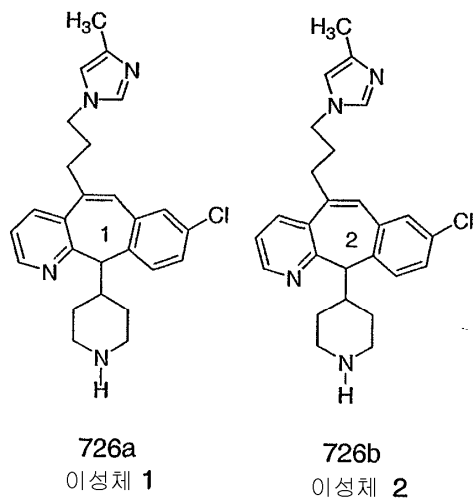
화합물 (725a) 이성체 1, 유형 A (0.69 g, $MH^+ = 533.1$)

화합물 (725b) 이성체 2, 유형 A (0.10 g, $MH^+ = 533.1$)

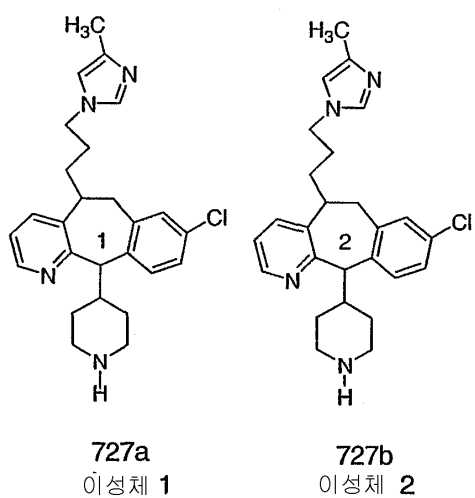
화합물 (726a) 이성체 1, 유형 B (0.35 g, $MH^+ = 535.1$)

화합물 (726b) 이성체 2, 유형 B, (0.22 g, $MH^+ = 535.1$)

단계 B: 화합물(727a), (727b), (728a) 및 (728b)의 제조



+



제조 실시예 60, 단계 B에서와 본질적으로 동일한 방식으로, -NH 유도체를 제조한다:

화합물 :

(727a) 이성체 1 유형 B (0.3 g, 100% 수율, $MH^+=435.1$),

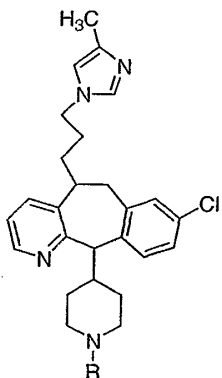
(727b) 이성체 2, 유형 B;

(728a) 이성체 1, 유형 A 및

(728b) 이성체 2, 유형 A.

실시예 455 내지 459

적당한 클로로포르메이트 또는 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에 기재된 과정을 별개로 수행함으로써 화합물 (727a) 및 (727b)을 반응시켜, 다음 표 17에 제시된 화합물을 제조한다:



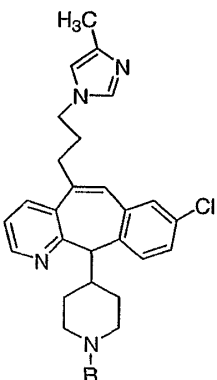
[표 17]

4-메틸프로필이미다졸-5-치환된 브릿지헤드 단일 결합 동족체

실시예 번호	R	화합물 번호	물리적 데이터
455		729	MH+=561.1
456		730	MH+=581.1
457		731	MH+=572.1
458		732	MH+=560.1
459		733	MH+=513.1

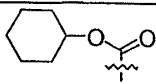
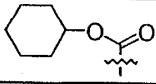
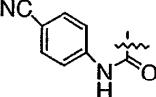
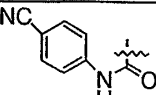
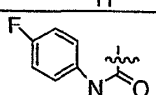
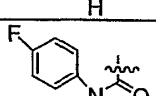
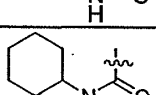
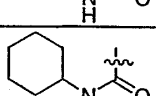
실시예 460 내지 469

적당한 클로로포르메이트 또는 이소시아네이트를 사용하여 실시예 13에 기재된 과정을 별개로 수행함으로써 화합물 (728a) 및 (728b)을 반응시켜, 다음 표 18에 제시된 화합물을 제조한다:



[표 18]

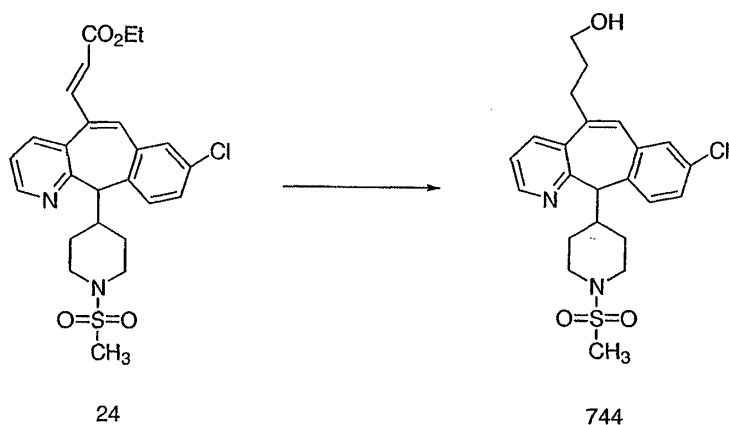
4-메틸프로필이미다졸-5-치환된 브릿지헤드 이중 결합 동족체

실시예 번호	R	화합물 번호	물리적 데이터
460		734	MH+=559.1
461		735	MH+=559.1
462		736	MH+=579.1
463		737	MH+=579.1
464		738	MH+=570.1
465		739	MH+=570.1
466		740	MH+=558.1
467		741	MH+=558.1
468		742	MH+=511.1
469		743	MH+=511.1

실시예 470

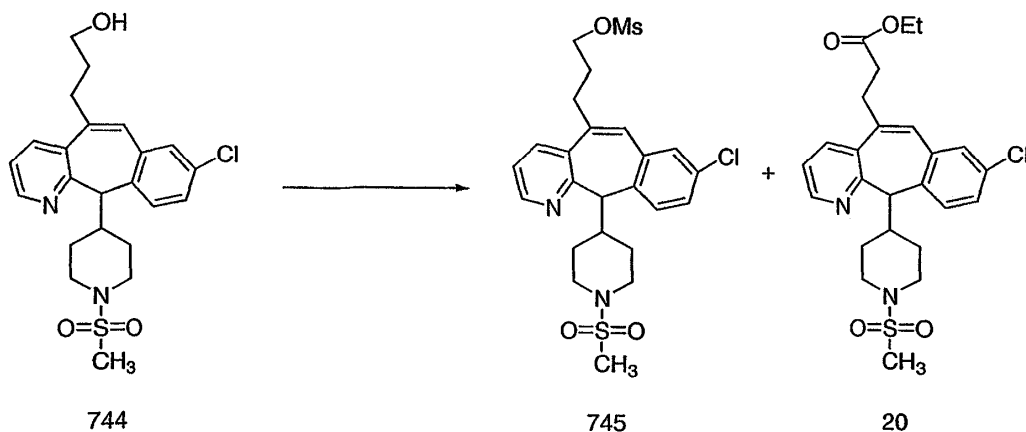
화합물 (748)의 제조

단계 A: 화합물(744)의 제조



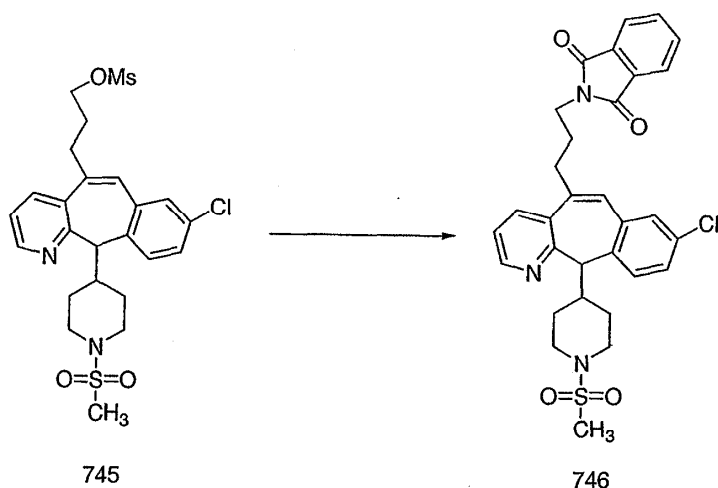
실온에서 질소 하에 제조 실시예 4, 단계 D로부터의 화합물(24)(4.0g, 8.2mmol)의 교반된 용액에 CuCl(0.7g, 8.2mmol)을 가한다. 이어서, 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, NaBH₄ (4.66g, 123.2mmol)을 나누어 가한다. 생성된 용액을 0°C에서 6시간 동안 교반시키고, 건조 농축시킨 다음, CH₂Cl₂-포화 NaHCO₃로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며, 농축시키고, 20% EtOAc/CH₂Cl₂로 용출시키면서 정상 상 실리카 겔 200 ml 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 화합물(744)(3.62g, 99% 수율, MH+=447)을 수득한다.

단계 B: 화합물(745) 및 (20)의 제조



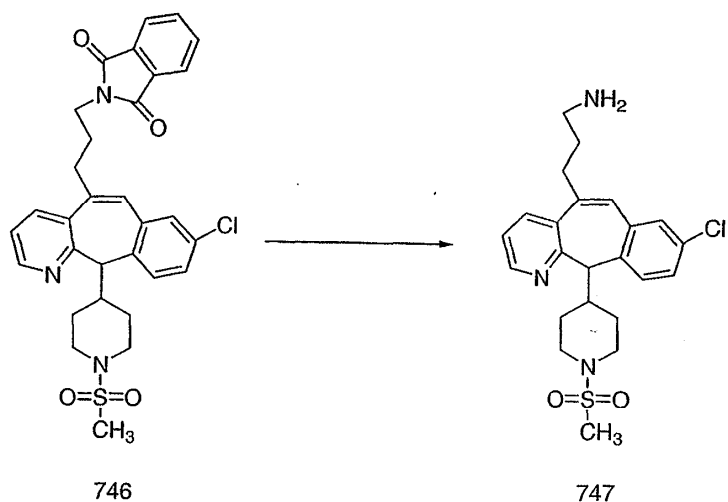
실온에서 질소 하에 CH_2Cl_2 (100ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(744)(3.0g, 5.7mmol)의 교반된 용액에 트리에틸 아민(2.4ml, 17.1mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드(0.98g, 8.7mmol)를 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 포화 NaHCO_3 용액으로 세척한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시키고, 30% EtOAc/70% CH_2Cl_2 로 용출시키면서 바이오타지 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 백색 고체로서의 화합물(745)(1.19g, $\text{MH}^+=525.1$) 및 화합물(20)(1.31g, $\text{MH}^+=489.1$)을 수득한다.

단계 C: 화합물(746)의 제조



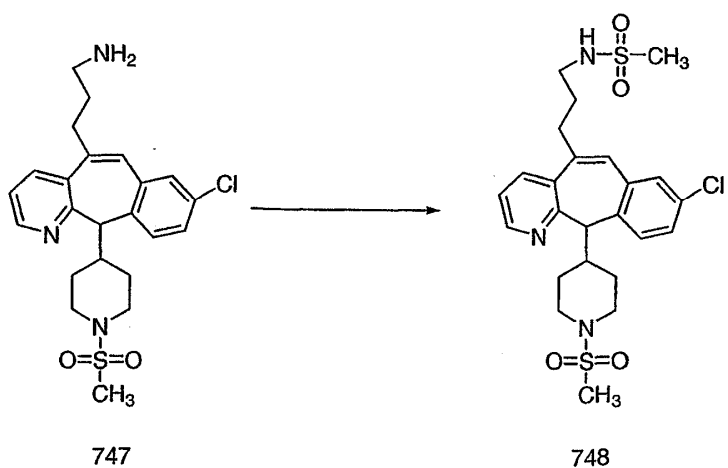
실온에서 질소 하에 DMF(50ml) 중의 상기 단계 B로부터의 화합물(745)(2.17g, 4.3mmol)의 교반된 용액에 프탈이미드 칼륨 유도체(1.20g, 0.5mmol)를 가한다. 생성된 용액을 90°C 로 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고 건조 농축시킨 다음, CH_2Cl_2 -포화 NaHCO_3 로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시키며, 50% 내지 70% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 백색 고체로서의 화합물(746)(1.76g, 71% 수율, $\text{MH}^+=577.0$)을 수득한다.

단계 D: 화합물(747)의 제조



실온에서 EtOH(50ml) 중의 상기 단계 C로부터의 화합물(746)(1.67g, 2.9mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 모노하이드레이트(0.29g, 5.8mmol)를 가한다. 생성된 용액을 4시간 동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각시키며, 건조 농축시키고, CH_2Cl_2 - H_2O 로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 백색 고체로서의 화합물(747)(1.23g, 95% 수율, $\text{MH}^+=446.1$)을 수득한다.

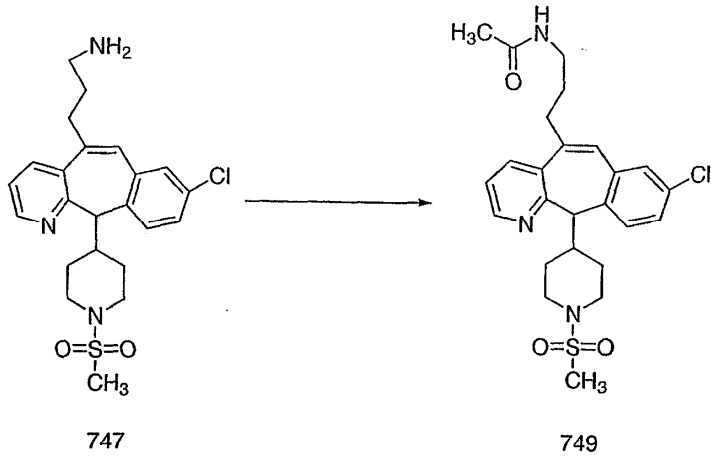
단계 E: 화합물(748)의 제조



실온에서 질소 하에 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 상기 단계 D로부터의 화합물(747)(0.1g, 0.22mmol)의 교반된 용액에 TEA(0.06ml, 0.45mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드(0.038g, 0.34mmol)를 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 포화 NaHCO_3 용액으로 세척한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 여과시키고, 3% $\text{MeOH-NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 백색 고체로서의 화합물(748)(0.087g, 76% 수율, $\text{MH}^+=524.0$)을 수득한다.

실시예 471

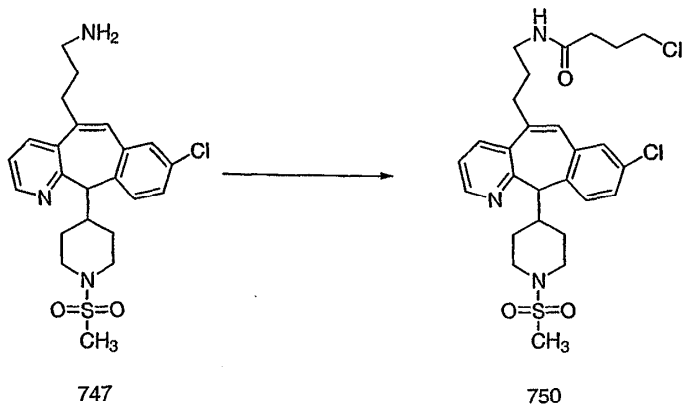
화합물(749)의 제조



아세틸클로라이드로 대체하면서 실시예 470의 단계 E에서와 본질적으로 동일한 방식으로 상기 실시예 470, 단계 D로부터의 화합물(747)을 반응시켜, 화합물(749)(0.048g, 45% 수율, MH+=488.2)을 제조한다.

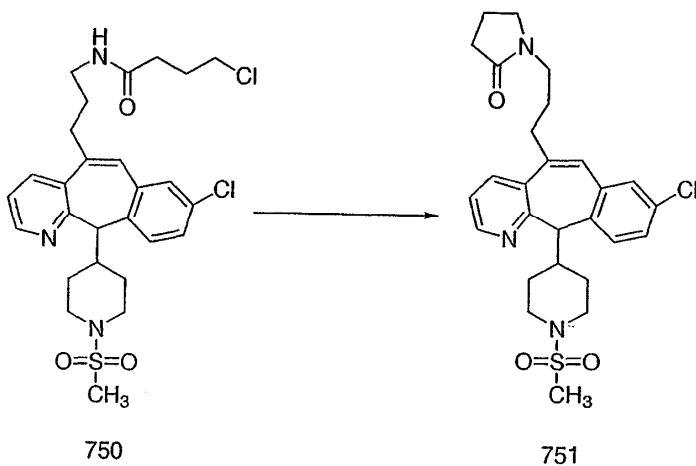
실시예 472

단계 A: 화합물(750)의 제조



4-클로로부틸릴 클로라이드(ACROS)로 대체하면서 실시예 470의 단계 E에서와 본질적으로 동일한 방식으로 상기 실시예 470, 단계 D로부터의 화합물(747)을 반응시켜, 화합물(750)(0.67g, 100% 수율, MH+=514.1)을 제조한다.

단계 B: 화합물(751)의 제조

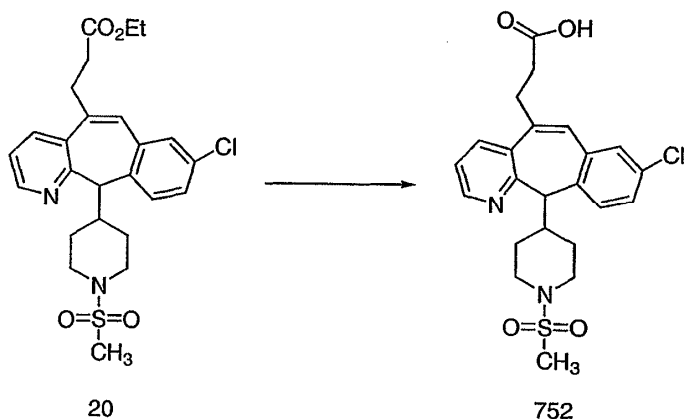


실온에서 질소 하에 톨루엔(15ml) 중의 단계 A로부터의 화합물(750)(0.575g, 1.11mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3 (0.55g, 4.01mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 주말 내내 교반시킨 다음, 7시간 동안 55°C로 가열한다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 건조 농축시키고, 1.5% MeOH-NH₃/98.5% CH₂Cl₂으로 용출

시키면서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 화합물(751)을 백색 고체로서 수득한다(0.15g, 26% 수율, $MH^+ = 524.1$).

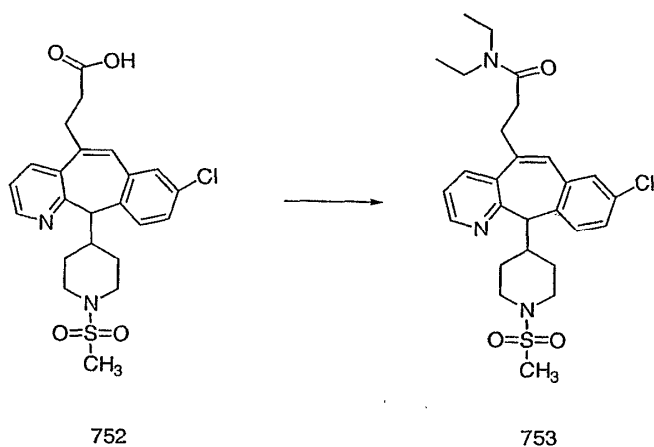
실시예 473

단계 A: 화합물(752)의 제조



THF(5ml) 중의 실시예 470, 단계 B로부터의 화합물(20)(0.67g, 1.37mmol)의 교반된 용액에 1N NaOH 용액(6.9ml, 6.88mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시키고 건조 농축시킨다. 이어서, 상기 용액을 10% 시트르산으로 산성화한 다음, CH_2Cl_2 로 추출한다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 화합물(752)을 연황색 생성물로서 수득한다(0.33g, 52% 수율, $MH^+ = 461.1$).

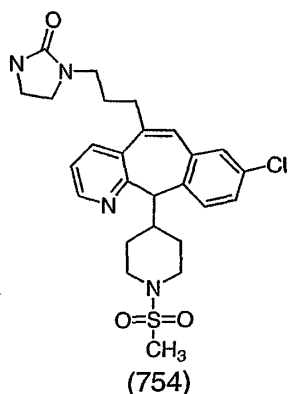
단계 B: 화합물(753)의 제조



실온에서 질소 하에 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(752)(0.1g, 0.23mmol)의 교반된 용액에 옥살릴 클로라이드(0.97g, 7.62mmol) 및 디에틸 아민(0.47g, 6.43mmol)를 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반시킨 다음, 건조 농축시킨다. 이어서, 조 생성물을 2% MeOH- NH_3 / 98% CH_2Cl_2 로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 백색 고체로서의 화합물(753)(0.051g, 49.5% 수율, $MH^+ = 516.1$)을 수득한다.

실시예 474

화합물(754)의 제조

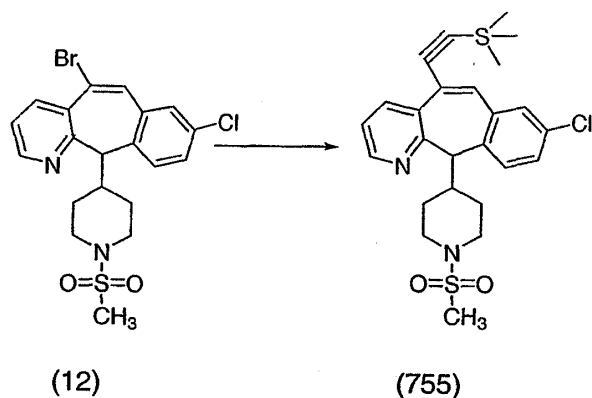


DMF(10ml) 중의 2-이미다졸리돈(0.22g, 2.0mmol)의 교반된 용액에 NaH(0.28g, 2.0mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 이어서, 상기 용액을 실온에서 질소 유입 하에 DMF(20ml) 중의 제조 실시예 3, 단계 C로부터의 화합물(22)(0.67g, 1.3mmol)의 용액에 가한다. 생성된 용액을 90°C로 2시간 동안 가열하고, 건조 농축시킨 다음, CH₂Cl₂-포화 NaHCO₃로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시키며, 3% MeOH-NH₃/97% CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 연황색 고체(754)(0.17g, 25% 수율, MH⁺=515.1)을 수득한다.

실시예 475

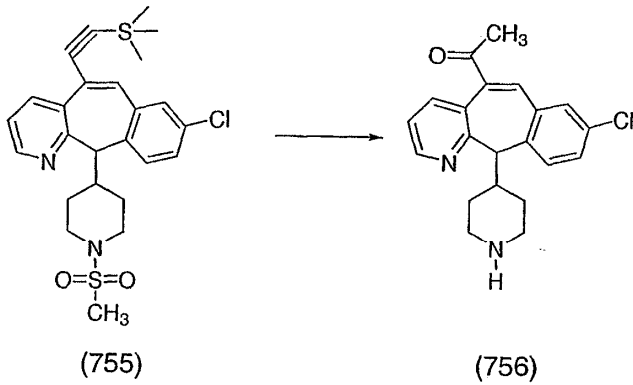
화합물(762)의 제조

단계 A: 화합물(755)의 제조



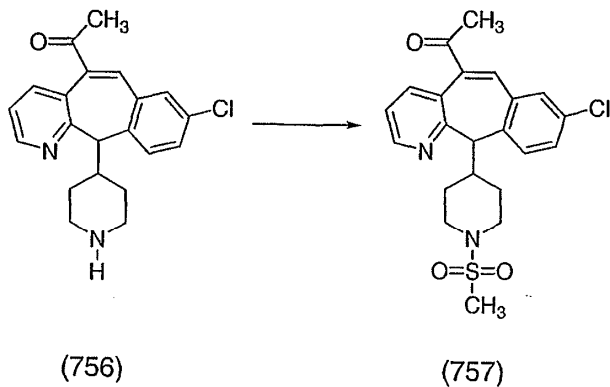
실온에서 질소 유입 하에 DMF(200ml) 중의 제조 실시예 2, 단계 B로부터의 화합물(12)(15.75g, 0.336mmol)의 교반된 용액에 트리메틸실릴아세탈렌(12.14g, 124mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(0.47g, 0.67mmol), Et₃N(13.1ml, 94mmol), CuI(0.89g, 4.7mmol) 및 NaI(1.53g, 10mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시키고, 건조 농축시킨 다음, CH₂Cl₂-H₂O로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시키며, 20% EtOAc/80% 헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물(755)(12.35g, MH⁺=485)을 수득한다.

단계 B: 화합물(756)의 제조



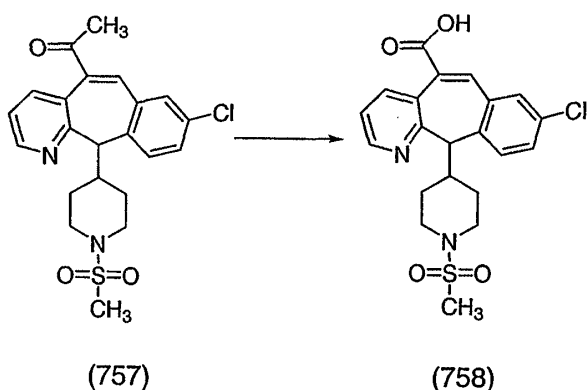
진한 HCl(100ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(755)(4.48g, 9.24mmol)의 용액을 밤새 환류 가열한다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고, 50% NaOH 용액(w/w)으로 염기성화한 다음, CH_2Cl_2 로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 회색 고체(756)(4.40g, 100% 수율, $\text{MH}^+=353.1$)를 수득한다.

단계 C: 화합물(757)의 제조



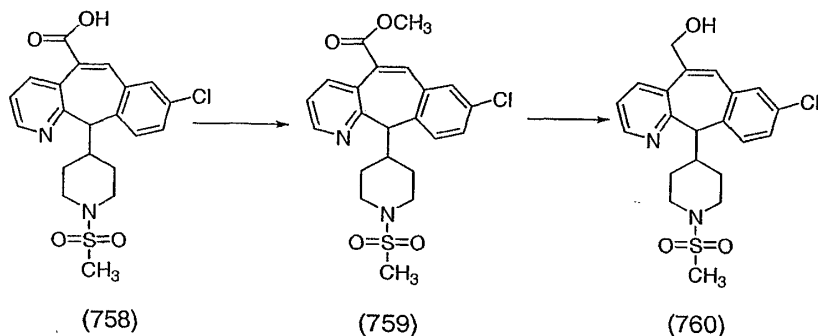
CH_2Cl_2 (100ml) 중의 상기 단계 B로부터의 화합물(756)(3.15g, 8.93mmol)의 교반된 용액에 Et_3N (2.5ml, 17.85mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드(0.51g, 4.46mmol)를 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 용액을 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하고, 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과시키고, 건조 농축시켜 조 생성물(4.31g, 100% 수율, $\text{MH}^+=431.1$)을 수득한다.

단계 D: 화합물(758)의 제조



4% NaClO(150ml) 및 45% NaOH 용액(15ml) 중의 단계 C로부터의 화합물(757)(3.84g, 8.91mmol)의 용액을 2시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 포화 중아황산나트륨 용액(150ml)을 가한다. 이어서, 이 용액을 pH 6.5로 조정하고, CH_2Cl_2 로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 연황색 고체(3.31g, 86% 수율, $\text{MH}^+=433.1$)를 수득한다.

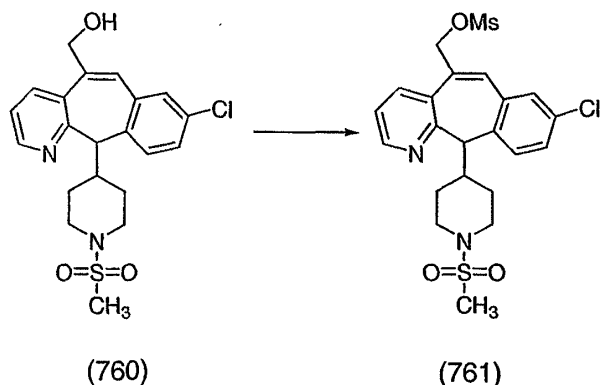
단계 E: 화합물(759)의 제조



실온에서 질소 하에 톨루엔(80ml) 및 MeOH(50ml) 중의 단계 D로부터의 화합물(758)(3.31g, 7.65mmol)의 교반된 용액에 (트리메틸실릴)디아조메탄(헥산 중의 2.0M)(3.4ml, 68.8mmol)을 0°C에서, 무색 용액이 황색 용액으로 변할 때까지 가한다. 생성된 용액을 0°C에서 30분 동안 교반시키고 건조 농축시켜 조 생성물(759)을 수득한다.

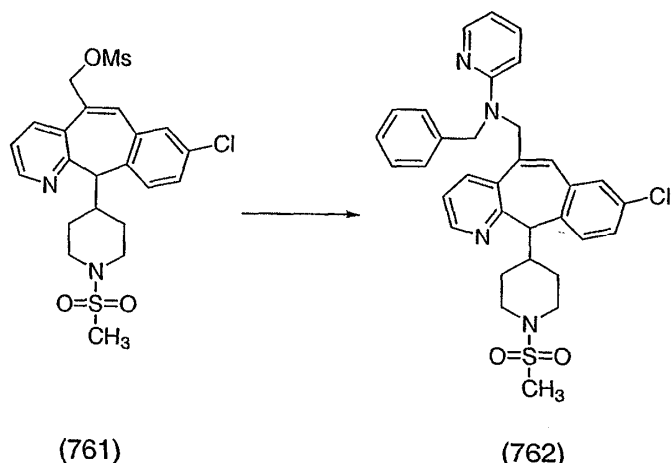
0°C에서 THF(30ml) 중의 상기로부터의 조 생성물(759)의 교반된 냉각 용액에 DIBAL(15.3ml, 15.3mmol)을 가한다. 생성된 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 10% 시트르산 및 1N NaOH 용액으로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시켜 연황색 고체(760)(2.90g, 90% 수율, $\text{MH}^+=419.1$)를 수득한다.

단계 F: 화합물(761)의 제조



상기 단계 C와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(760)을 반응시켜 화합물(761)을 제조한다.

단계 G: 화합물(762)의 제조

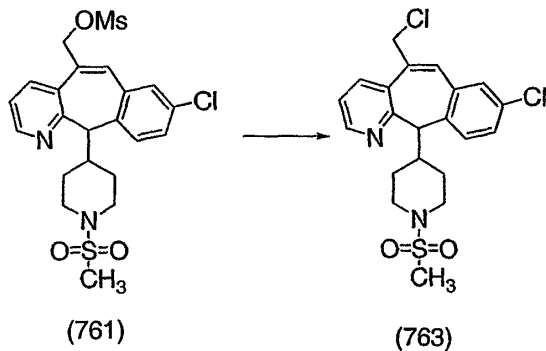


실온에서 DMF(10ml) 중의 2-벤질아미노피리딘(0.115g, 0.624mmol)의 교반된 용액에 NaH(9.81g, 0.41mmol)을 가하고, 0.5시간 동안 교반시킨다. 질소 유입 하에 DMF(10ml) 중의 단계 F로부터의 메실레이트 화합물(0.2g, 0.41mmol)의 교반된 용액에 상기 DMF 중의 2-벤질아미노피리딘의 용액을 가한다. 생성된 용액을 90°C로 3시간 동안 가열하고, 건조 농축시킨 다음, CH_2Cl_2 -포화 NaHCO_3 로 추출한 다음, MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시키며, 5% MeOH- NH_3 / CH_2Cl_2 로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 연황색 고체(762)(0.03g, 13% 수율, $\text{MH}^+=585.1$)를 수득한다.

실시예 476

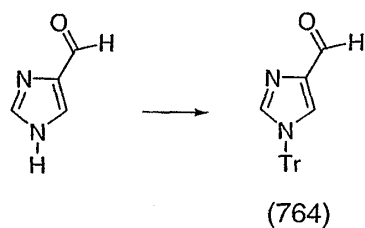
화합물(768)의 제조

단계 A: 화합물(763)의 제조



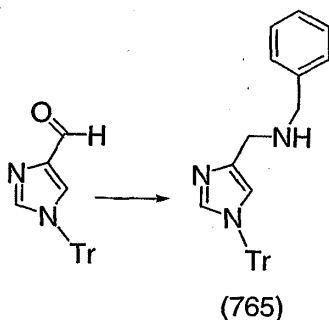
실시예 475, 단계 E와 본질적으로 동일한 방식으로, 화합물(763)을 제조한다.

단계 B: 화합물(764)의 제조



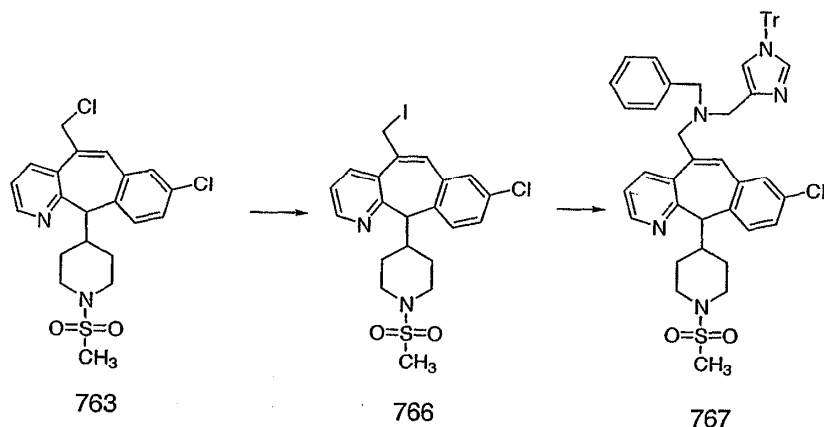
CH_2Cl_2 (200ml) 중의 4(5)-이미다졸카복스알데히드(20.0g, 0.208mmol)의 교반된 용액에 Et_3N (29.0ml, 0.208mmol)을 가한다. 이어서, 이 용액을 0°C 로 냉각시킨 다음, 트리페닐메틸클로라이드(52.8g, 0.18mmol)를 0°C 에서 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 이를 염수, 물로 세척하고, 건조 농축시켜 백색 고체(63.0g, 98% 수율, $\text{MH}^+=339.1$)를 수득한다.

단계 C: 화합물(765)의 제조



실온에서 질소 유입 하에 MeOH(50ml) 중의 출발 물질 벤질 아민(0.99g, 8.87mmol)의 교반된 용액에 나트륨 아세테이트(0.73g, 8.87mmol), 3 Å 분자체(3.0g) 및 알데히드(3.0g, 8.87mmol)를 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시키고, NaBH_4 (0.67g, 17.74mmol)을 가한 다음, 4시간 동안 교반시키고 건조 농축시킨 후, CH_2Cl_2 -1N NaOH로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과시키며, 건조 농축시키고, 2% MeOH- NH_3 /98% CH_2Cl_2 로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 연황색 오일(3.75g, 98% 수율, $\text{MH}^+=430.2$)을 수득한다.

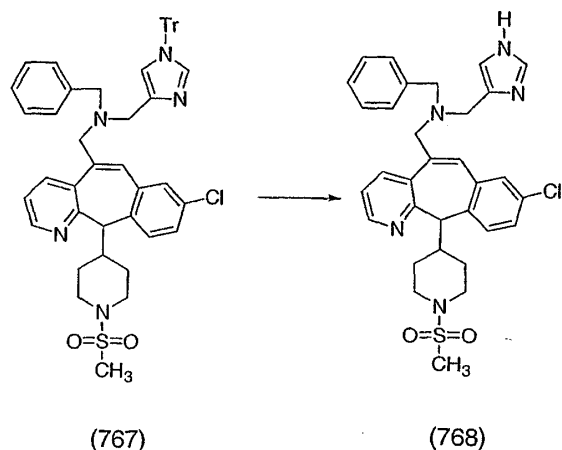
단계 D: 화합물(767)의 제조



실온에서 질소 하에 DMF(10ml) 중의 단계 B로부터의 화합물(764)(0.41g, 1.14mmol)의 교반된 용액에 NaH(0.02g, 0.84mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다.

실온에서 질소 유입 하에 아세톤(30ml) 중의 단계 A로부터의 화합물(763)(0.4g, 0.84mmol)의 교반된 용액에 NaI(0.12g, 0.84mmol)을 가한다. 생성된 용액을 1시간 동안 환류 가열하고, 건조 농축시켜 화합물(766)을 수득한다. 조 화합물(766)에 DMF(10ml), 및 상기로부터의 화합물(764) 및 NaH(0.02g, 0.84mmol)의 용액을 가한다. 생성된 용액을 밤새 90°C로 가열한 다음, 건조 농축시키고, 2% MeOH-NH₃/98% CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 화합물(767)을 황색 고체(0.23g, 33% 수율, MH⁺=830.4)을 수득한다.

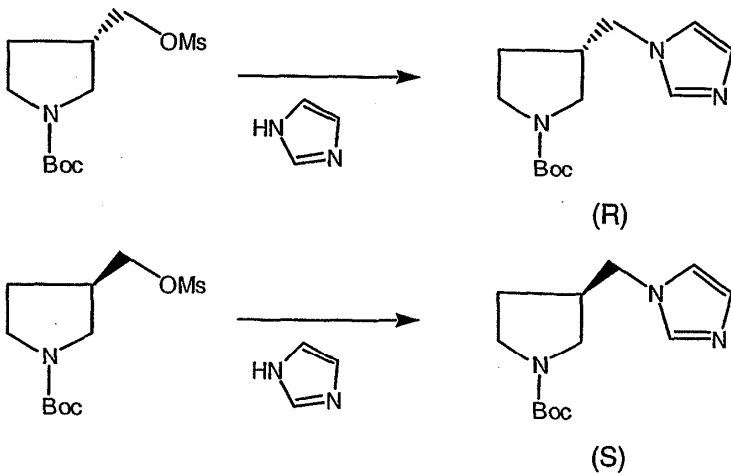
단계 E: 화합물(768)의 제조



H₂O 중 80% 아세트산 중의 단계 C로부터의 화합물(767)(0.238g, 0.29mmol)의 용액을 2시간 동안 환류 가열한 다음 건조 농축시킨 후, CH₂Cl₂-1N NaOH로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며, 건조 농축시키고, 3% MeOH-NH₃/97% CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 백색 고체(0.10g, 62% 수율, M=588.2)을 수득한다.

제조 실시예 62

단계 A: 1N-3급-부톡시카보닐-3(R) 및 3(S)-(1H-이미다졸-1-일)메틸)피롤리딘

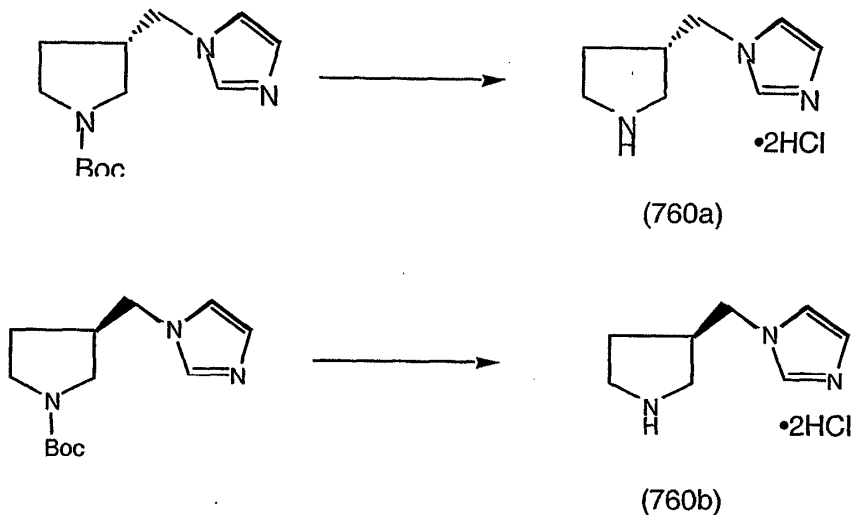


3(R) - (3 - 메탄설포닐옥시메틸)피롤리돈 [참조: J. Med. Chem. 1990, 33, 77 - 77] (0.993g, 3.56mmol)을 무수 DMF (25ml)에 용해시키고, 나트륨 이미다졸 (0.60g, 10mmol)을 가한다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열한 다음 건조 증발시킨다. 생성물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 염수로 세척한다. CH_2Cl_2 추출물을 건조 증발시켜 표제 화합물 (1.1409g, 100%)을 수득한다:

ESMS: FABMS ($M+1$) = 252; δ_{H} (CDCl_3) 1.45 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.9 - 2.1 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.3- 3.6 (m, 2H), 3.9 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1(s, 1H), 7.45 (s, 1H)

유사한 방식으로, 3(S) - (3 - 메탄설포닐옥시메틸)피롤리돈 (0.993g, 3.56mmol)으로부터 (S) 이성체를 제조하여 표제 화합물 (1.1409g, 100%)을 수득한다.

단계 B: 3(R) 및 3(S) - (1H - 이미다졸 - 1 - 일)메틸]피롤리딘



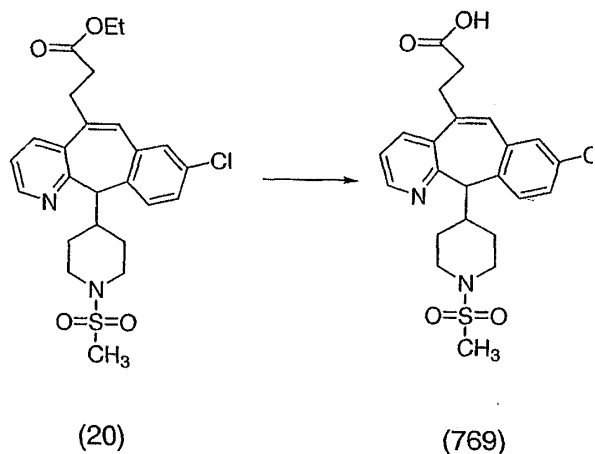
단계 A로부터의 표제 화합물 (0.48g, 1.91mmol)을 디옥산 중의 4N HCl (10ml)에서 2시간 동안 교반시킨 다음 건조 증발시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 트리실산과 커플링하는데 사용한다.

유사한 방식으로, (S) 이성체를 제조한다.

실시예 477

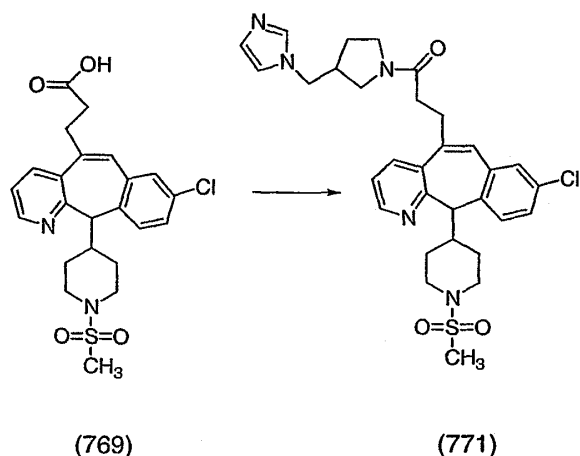
화합물(771)의 제조

단계 A: 화합물(769)의 제조



EtOH(100ml) 중의 제조 실시예 3, 단계 B로부터의 화합물(20)(4.86g, 9.94mmol)의 교반된 용액에 1N LiOH(80ml)을 가한다. 이어서, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시키고 건조 농축시킨 다음, CH_2Cl_2 에 용해시킨다. 이어서, 용액을 1N HCl을 사용하여 pH 6.5 내지 7.0으로 조정한다. 이어서, 수성 층을 분리시키고, 건조 농축시킨 다음, THF에 용해시켜 리튬 염(4.86g, 100% 수율, $M + \text{Li} = 467.1$)을 수득한다.

단계 B: 화합물(771)의 제조

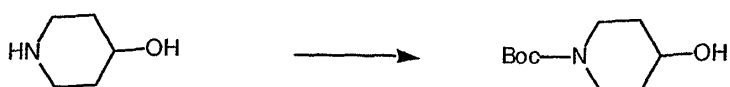


실온에서 질소 유입 하에 DMF(10ml) 중의 상기 단계 A로부터의 화합물(769)(0.38g, 0.84mmol)의 교반된 용액에 제조 실시예 62로부터의 화합물(770)(0.163g, 1.09mmol), 벤조트리아졸릴 - N - 옥스트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로 포스페이트(0.44g, 1.01mmol) 및 Et_3N (0.5ml, 3.36mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시키고, 건조 농축시킨 다음, CH_2Cl_2 - 10% 시트르산으로 추출한다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시키며, 3% MeOH - NH_3 / CH_2Cl_2 로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 연황색 고체(0.12g, $M = 594.2$)를 수득한다.

제조 실시예 63

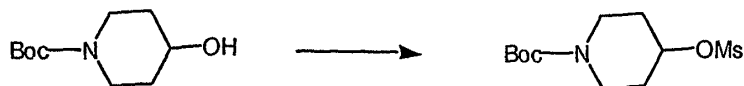
화합물(772)

단계 A: 1N-3급-부톡시카보닐-4-하이드록시-피페리딘



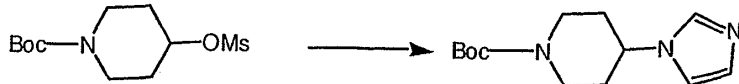
CH_2Cl_2 (20ml) 중의 4-하이드록시-피페리딘(2g, 19.78mmol) 및 트리에틸아민(4.16ml, 29.67mmol)의 용액에 디-3급-부틸디카보네이트(5.18g, 23.72mmol)를 가하고 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 용액을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 물로 세척하며, 건조시키고(MgSO_4), 여과 및 증발시켜 표제 화합물(3.95g, 99%)을 수득한다: FABMS ($M + 1$) = 202.

단계 B: 1N-3급-부톡시카보닐-4-메탄설폰닐옥시-피페리딘



상기 단계 A로부터의 표제 화합물(3.5g, 17.39mmol) 및 트리에틸아민(4.85ml, 34.79mmol)을 CH_2Cl_2 (30ml)에 용해시키고 혼합물을 0°C에서 질소 하에 교반시킨다. 메탄설폰닐클로라이드(1.62ml, 20.88mmol)를 가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 용액을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물로 세척하고, 건조시키며(MgSO_4), 여과 및 건조 증발시켜 표제 화합물(4.68g, 96.4%)을 수득한다: ESMS: $m/z=280(\text{MH}^+)$.

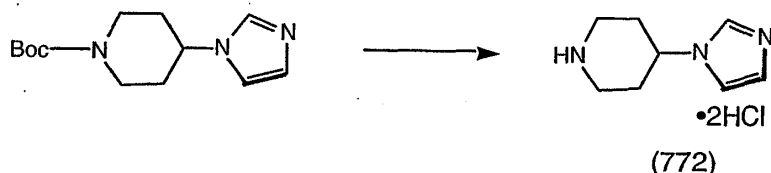
단계 C: 1N-3급-부톡시카보닐-4-(1H-이미다졸-1-일)-피페리딘



DMF(120ml) 중의 상기 단계 B로부터의 표제 화합물(4.0g, 14.32mmol)의 용액을, 질소 하에 DMF(20ml) 중의 NaH (0.52g, 21.66mmol) 및 이미다졸(1.46g, 21.47mmol)의 교반된 용액에 가한다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반시킨다. DMF를 진공 하에 증발시킨다. 생성된 조 생성물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 추출물을 물 및 염수로 연속해서 세척하며 CH_2Cl_2 을 증발시켜 표제 잔사를 수득하고, 이를 용출제로서 3% (메탄올 중의 10% 진한 NH_4OH) - CH_2Cl_2 를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(0.94g, 26%)을 수득한다:

FABMS ($M+1$) = 252; ^1H (CDCl_3) 1.4 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.0 (dd, 2H), 2.8 (dt, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.2 m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

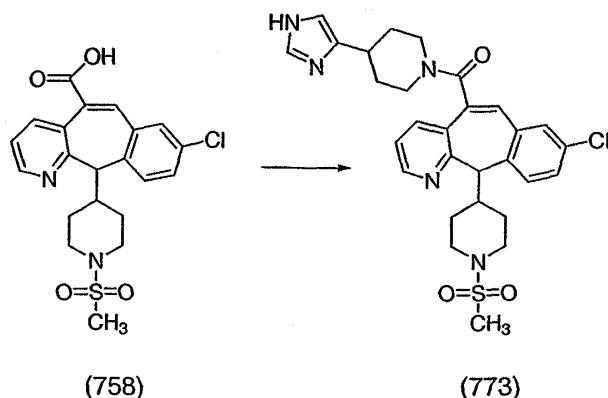
단계 D: 4-(1H-이미다졸-1-일)-피페리딘



단계 C로부터의 표제 화합물(0.21g, 0.836mmol)을 디옥산 중의 4N HCl(5ml)에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 건조 증발시켜 표제 화합물(772)을 수득하고, 이를 트리실산과 커플링하기 위해 사용한다.

실시예 478

화합물(773)의 제조

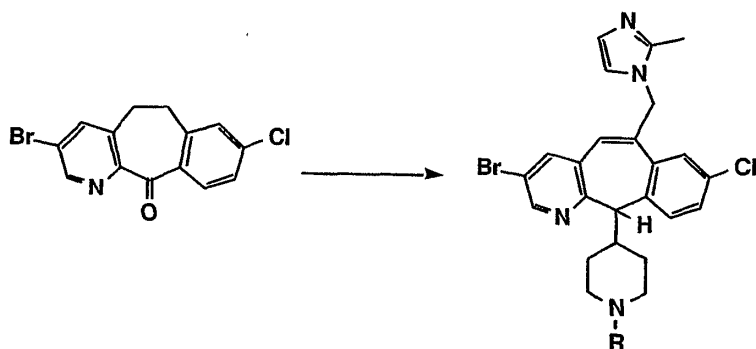


실온에서 질소 하에 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 실시예 475, 단계 D로부터의 화합물(758)(0.2g, 0.46mmol)의 교반된 용액에 제조 실시예 63, 단계 D로부터의 화합물(772)(0.19g, 0.55mmol), 벤조트리아졸릴-N-옥스트리스(디메틸아미

노)포스포늄헥사플루오로 포스페이트(0.25g, 0.55mmol) 및 Et_3N (0.3ml, 1.85mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반시키고, 건조 농축시킨 다음, CH_2Cl_2 -10% 시트르산으로 추출한다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과 및 건조 농축시키며, 3% $\text{MeOH-NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 백색 고체(773)(0.013g, 5% 수율, $M=566.2$)을 수득한다.

실시예 479

화합물(774 내지 777)의 제조



$R = \text{N-BOC}$

(774) (에난티오머 1), ($M+1 = 584$)

(775) (에난티오머 2) ($M+1 = 584$)

$R = \text{H}$

(776) (에난티오머 1)

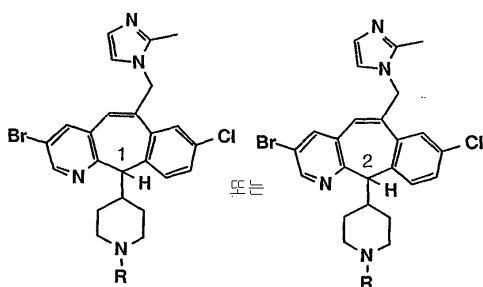
(777) (에난티오머 2)

3-브로모-8-클로로아자케톤[미국 특허 제5,977,128호, 제조 실시예 11, 단계 A(1999)]을 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜 N-Boc 유도체(774) 및 (775)를 수득한다. 이어서, 화합물(774) 및 (775)을 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(776) 및 (777)를 수득한다.

실시예 480

화합물(778) 및 (779)의 제조

실시예 (420) 및 (421)에서와 본질적으로 동일한 방식으로, 화합물(778) 및 (779)를 제조한다:



화합물 번호	R=	에난티오머	FABMS(M+1)
778		1	628
779		2	628

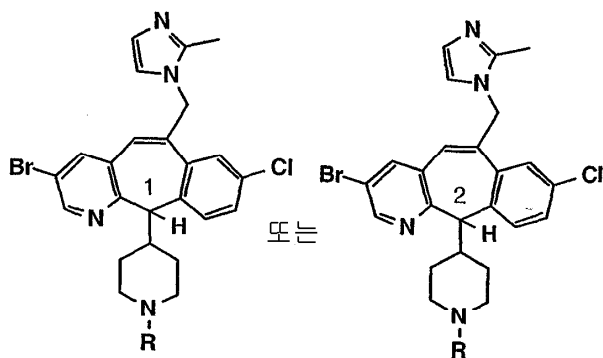
물리적 데이터

(778): $^1\text{H-NMR}$ (변수 400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta=8.564$ (1H, d, $J=2$ Hz), 7.784 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.624 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.51-7.37 (5H, m), 7.305 (1H, s), 7.267 (1H, s), 6.870 (1H, s), 6.867 (1H, s), 6.579 (1H, s), 5.282 (1H, d, $J=16$ Hz), 5.031 (1H, d, $J=17$ Hz), 4.576 (1H, s), 3.176 (4H, br ddd, $J=6, 14$ and 58 Hz), 2.485 (3H, s), 1.950 (4H, dd, $J=6$ and 9 Hz); MS (m/e) 630 ($M+H$), 340, 327, 293, 263, 249; HRMS (Jeol JMS-HX110A) 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{BrClN}_7\text{O}$ 628.1227 ($M+1$), 실측치 628.1229.

실시예 481

화합물(780) 및 (781)의 제조

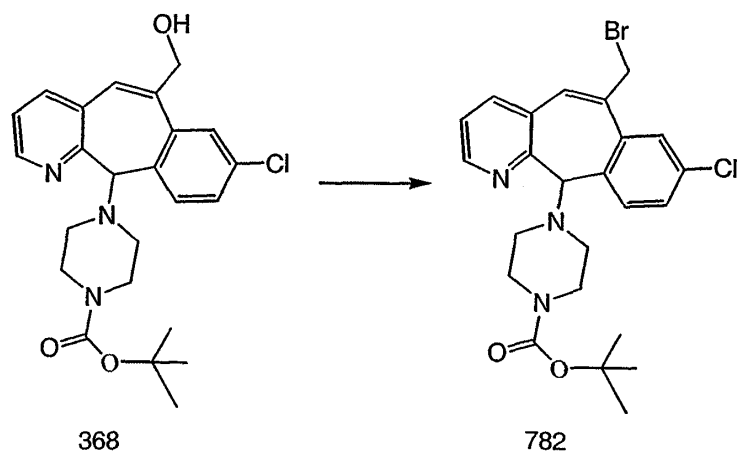
실시예 70에서와 본질적으로 동일한 방식으로, 화합물(780) 및 (781)를 제조 한다:



화합물 번호	R=	에난티오머	FABMS(M+1)
780		1	562
781		2	562

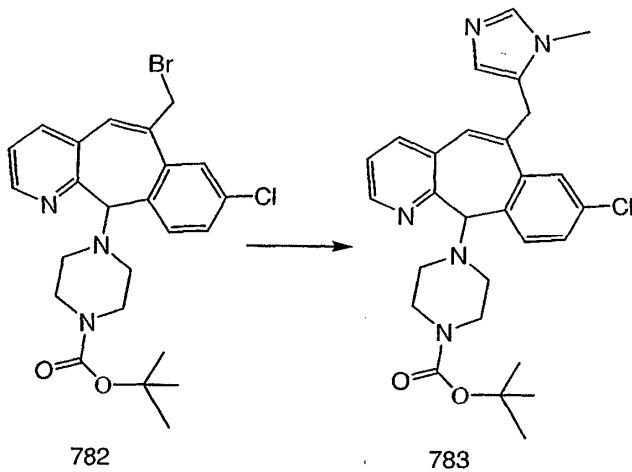
제조 실시예 64

단계 A: 화합물(782)



실시예 42, 단계 C로부터의 화합물(368)(2.34g, 5.29mmol)을 0°C에서 25ml CH₂Cl₂에 용해시킨다. PPh₃ (1.66g, 6.34mmol) 및 NBS(1.03g, 5.82mmol)을 가한다. 90분 후, 반응물을 CH₂Cl₂ (20ml)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하며, MgSO₄ 상으로 건조시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼(4:1 헥산/EtOAc 내지 2:1) 상에서 정제하여 화합물(782) 1.8g을 연황색 고체로서 수득한다: MS M+1 504.

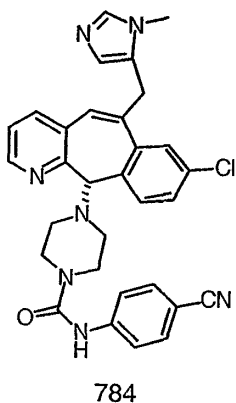
단계 B: 화합물(783)



5-요오도-1N-메틸 이미다졸(455mg, 2.18mmol)을 실온에서 10ml THF에 용해시킨다. EtMgBr(2.4ml, THF 중의 1.0M)을 적가한다. 30분 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨다. CuCN(175mg, 1.96mmol) 및 LiCl(166mg, 3.9mmol)의 10ml THF 용액을 가한다. 10분 후, 상기 단계 A로부터의 화합물(782)(989mg, 1.96mmol, THF 10ml 중)을 가한다. 반응물을 밤새 교반시킨다. 포화 NH₄Cl 용액을 가하여 반응물을 급냉시킨다. 생성된 에멀션을 소결 깔대기를 통해 여과시키고 여액을 EtOAc로 2회 추출한다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상으로 건조 시키며, 여과 및 진공 하에 증발시킨다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 칼럼(1:1 헥산/EtOAc에 이어 10:1 CH₂Cl₂/MeOH를 사용함) 상에서 크로마토그래피하여 표제 생성물 330mg을 수득한다. MS M+1=506. 에난티오머를 키랄 AD 칼럼 상에서 분리시킨다.

실시예 482

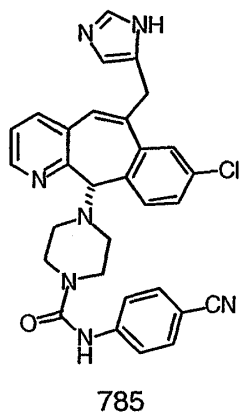
화합물(784)의 제조



상기 제조 실시예 64, 단계 B로부터의 화합물(783)(40mg)을 실온에서 CH₂Cl₂ (5ml)에 용해시킨 다음, TFA(0.5 ml)를 가한다. 2시간 후, 용매를 진공 하에 증발시키고, PhCH₃와 함께 2회 공증발시킨다. 조 혼합물을 CH₂Cl₂ (4ml)에 용해시키고, 상기 용액이 pH 종이에 의해 염기성으로 될 때까지 Et₃N을 적가한다. 4-시아노페닐 이소시아네이트(14mg)를 가한다. 5분 후, 반응 혼합물을 진공 하에 건조 증발시킨다. 이어서, 조 물질을 조제적 TLC 판(10:1 CH₂Cl₂/MeOH)를 사용하여 정제하여 화합물(784) 23mg을 백색 고체로서 수득한다: MS M+1 550.

실시예 483

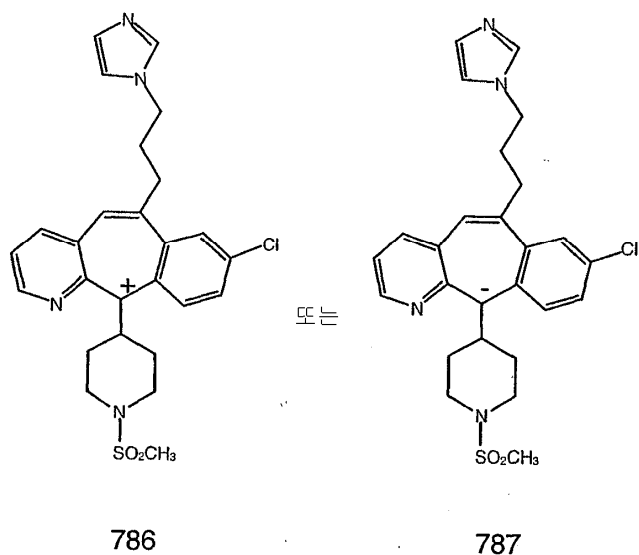
화합물(785)의 제조



5-요오도-1N-메틸 이미다졸을 4-요오도-1-트리틸 이미다졸로 대체하면서 제조 실시예 64 및 실시예 482에서와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여, 화합물(785)을 제조한다.

실시예 484

화합물(786) 및 (787)의 제조



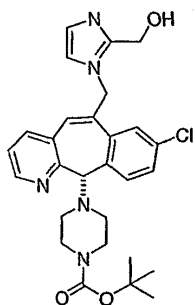
케톤(9) 및 (10)을 제조 실시예 2, 단계 D로부터의 케톤(15) 및 (16)으로 대체하면서 제조 실시예 7에서와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여, 화합물(786) 및 (787)을 제조한다:

화합물 (786) $MH^+ = 497$; $[\alpha]_D^{20} = +15.3$;

화합물 (787) $MH^+ = 497$; $[\alpha]_D^{20} = -13.4$.

실시예 485

화합물(788)의 제조

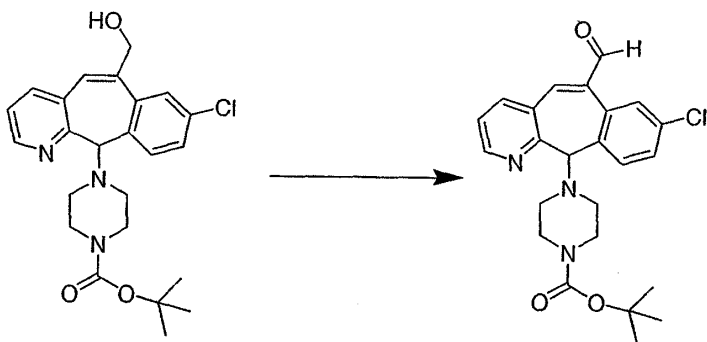


화합물(281)을 화합물(365)로 대체하고 1-메틸 이미다졸을 2-하이드록시메틸 이미다졸로 대체하는 것을 제외하고는, 제조 실시예 33, 단계 E 내지 H에서와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여, 화합물(788)을 제조한다:

(788): $^1\text{H-NMR}$ (Varian 400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta=8.5$ (1H, dd), 7.34 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.4 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.04 (1H, s), 6.9 (1H, s), 6.6 (1H, s), 5.37 (2H, dd), 4.8 (2H, dd), 4.6 (1H, s), 3.2 (5H, br s), 2.0 (2H, br s), 1.9 (2H, br s), 1.4 (9H, s).

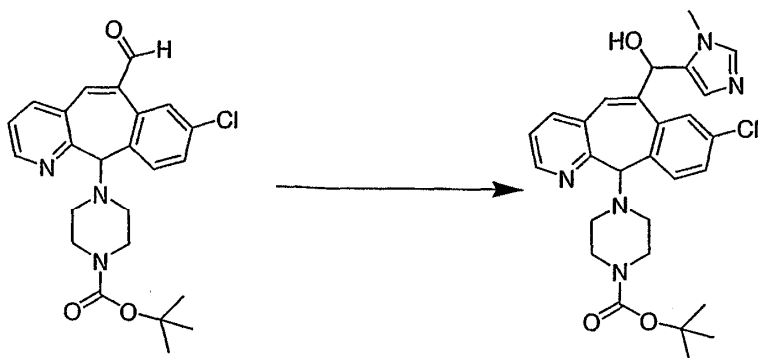
제조 실시예 65

단계 A: 화합물(789)



질소 하에 CH_2Cl_2 (100ml) 중의 알코올(3.8g, 8.6mmol)의 용액에 MnO_2 (40g)을 가한다. 생성된 용액을 실온에서 4일 동안 교반시킨다. 이어서, 혼합물을 용출제로서 에틸 아세테이트(500ml)를 사용하여 셀라이트 패드를 통해 여과시킨다. 여액을 농축시켜 황색 액체(4.0g, MH+ 440.1)를 수득한다. 조 물질을, 20% IPA/80% 헥산/0.2% DEA로 용출시키면서 키랄 AD 칼럼을 사용하여 HPLC함으로써 이의 순수한 이성체로 분리시킨다(이성체 1, 810mg; 이성체 2, 806mg).

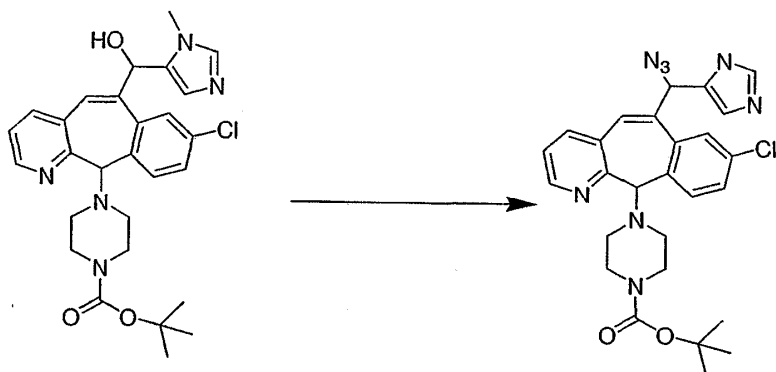
단계 B: 화합물(790)



5-요오도-1N-메틸 이미다졸로부터 제조된 이미다졸 그리나드(312mg, 1.5mmol, 제조 실시예 64, 단계 B)의 용액에 CH_2Cl_2 (10ml) 중의 알데히드(791)(380mg, 0.86mmol)의 용액을 가한다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 혼합물을 1시간 동안 40°C 로 가열한다. 실온으로 다시 냉각시킨 후, 포화 NH_4Cl 용액을 가하여 반응물을 급냉시킨다. 유

기 층을 건조시키고 용매를 증발시킨다. 이어서, 잔사를 실리카 겔 칼럼(CH_2Cl_2 중의 2% 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 생성물을 갈색 오일(207mg, 46% 수율, $\text{MH}^+ = 522.1$)로서 수득한다. 이어서, 부분입체이성체를 20% IPA/80% 헥산/0.2% DEA로 용출시키면서 키랄 AD 칼럼을 사용하여 HPLC함으로써 분리시킨다.

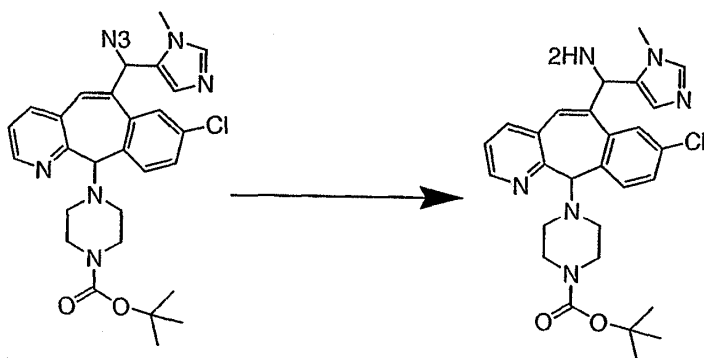
단계 C: 화합물(791)



실온에서 (790)(200mg, 0.38mmol)의 THF 용액(5ml)에 DPPA(210mg, 0.76mmol)을 가한 다음 DBU(120mg, 0.76mmol)을 가한다. 이 혼합물을 밤새 교반시킨 다음, 에틸 아세테이트(30ml)로 희석시키며, 물로 2회 세척한 다음 염수로 1회 세척한다. 유기 층을 건조시키고 용매를 증발시킨다. 잔사를 조제적 TLC(0.2% NH_3 를 갖는 CH_2Cl_2 중의 10% MeOH)함으로써 정제하여 생성물(791)(102.8mg, $\text{MH}^+ = 547.1$)을 수득한다. 출발 물질(790)(58mg)을 회수한다. (791)의 부분입체이성체를 키랄 AD 칼럼 상에서 분리시킨다.

실시예 486

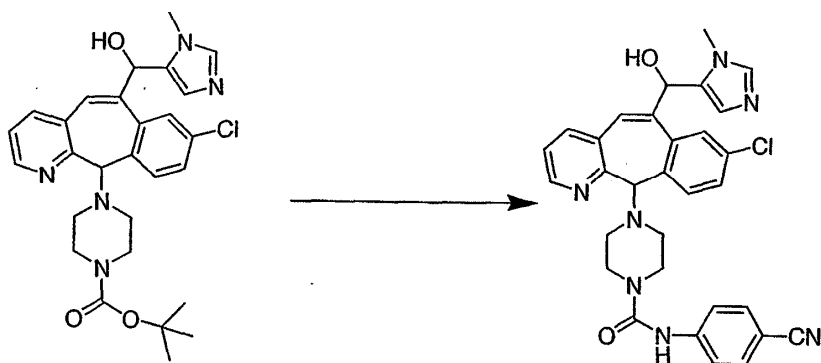
화합물(792)의 제조



(791)(48mg, 0.09mmol)의 젖은 THF 용액(3ml)에 PPh_3 (32mg, 0.12mmol)을 실온에서 가한다. 밤새 교반시킨 후, 반응 혼합물을 농축시키고 잔사를 조제적 TLC(0.2% NH_3 를 갖는 CH_2Cl_2 중의 10% MeOH)함으로써 정제하여 백색 고체(24.3mg)를 수득한다. 이어서, 이 백색 고체를 THF/ H_2O (5ml/0.5ml)에 재용해시키고 혼합물을 밤새 환류 가열한다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 분별시킨다. 유기 층을 건조 및 농축시킨다. 잔사를 조제적 TLC(0.2% NH_3 를 갖는 CH_2Cl_2 중의 5% MeOH)함으로써 정제하여 황색 고체(792)(8.3mg, $\text{MH}^+ = 521.1$)를 수득한다.

실시예 487

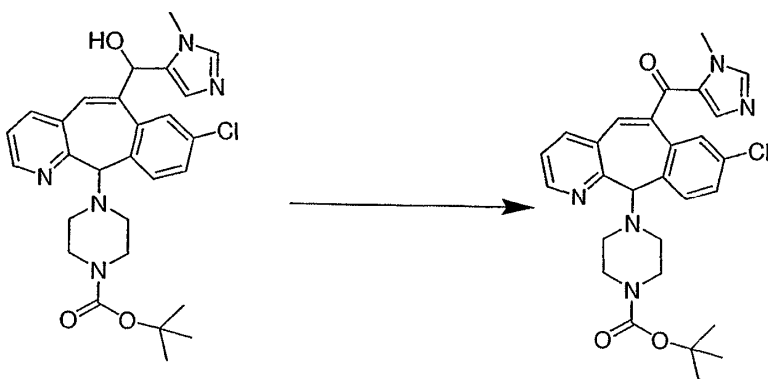
화합물(793)의 제조



실시에 482에 기재된 바와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여, 화합물(790)을 화합물(793)으로 전환시킨다: MS M +1 566.1.

실시에 488

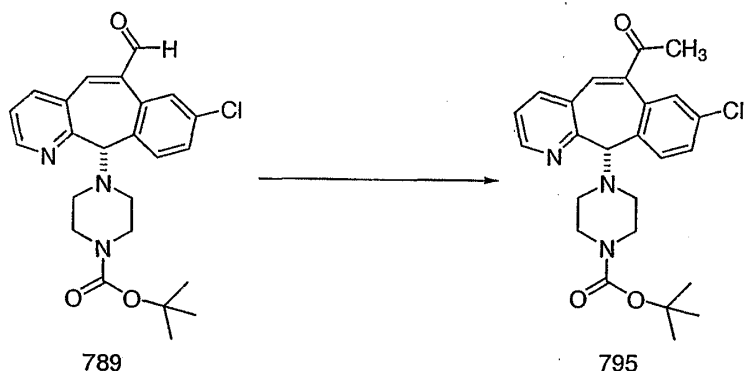
화합물(794)의 제조



제조 실시에 65, 단계 A에 기재된 바와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여, 화합물(790)을 화합물(794)으로 전환시킨다: MS M +1 520.1.

실시에 489

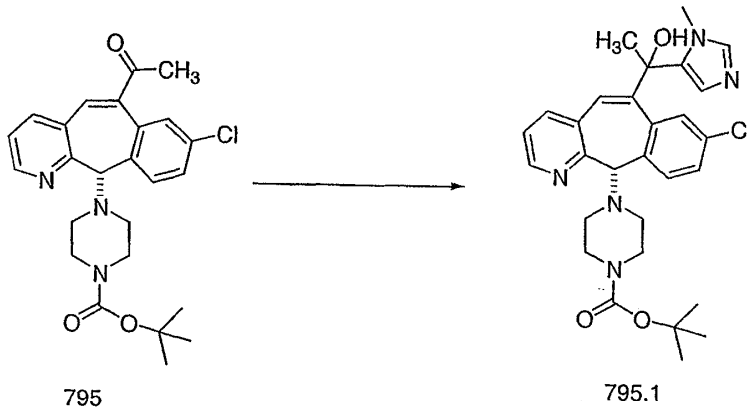
단계 A: 화합물(795)



제조 실시에 65, 단계 A로부터의 알데히드(789)(150mg, 0.34mmol)을 THF(6ml)에 용해시킨다. 이 용액에 MeMgBr(0.3ml, Et₂O 중의 3.0M)을 첨가한다. 실온에서 4시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜 황색 고체(150mg)를 수득한다. 이어서, 조 생성물을 CH₂Cl₂ (5ml)에 용해시킨다. 이 용액에 데스-마틴 퍼요오디난(210mg)을 가하고 물 1방울을 가한다. 1시간 후, 수성 Na₂S₂O₃ 용액(4ml, 10%)을 가한다. 혼합물을 10분 동안 교반시키고, CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 층을 NaHCO₃로 세척하고, 건조 및 농축시킨다. 조 물질을 조제적 TLC(CH₂Cl₂ 중의 5% 메

탄올)을 사용하여 정제하여 메틸 케톤 생성물(795)을 황색 고체(70mg)로서 수득한다.

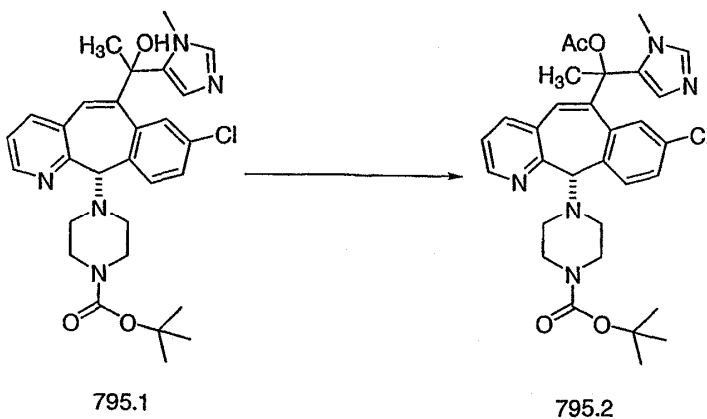
단계 B: 화합물(795.1)



5-요오도-1N-메틸 이미다졸로부터 제조된 이미다졸 그리나드(624mg, 3mmol, THF 대신 용매로서 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 를 사용하는 제조 실시예 64, 단계 B 참조)의 용액에 메틸 케톤(795)(272mg, 0.6mmol)의 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (6ml) 용액을 가한다. 혼합물을 1.5시간 동안 60°C 로 가열한다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화 NH_4Cl 용액을 가하여 반응물을 급냉시킨다. 유기 층을 건조시키고 증발시킨다. 이어서, 잔사를 실리카 겔 칼럼(CH_2Cl_2 중의 2% 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 생성물(795.1)을 갈색 고체(63mg, 10:1 부분입체이성체적 선택도, $\text{MH}^+=536.1$)로서 수득한다. 주요 부분입체이성체:

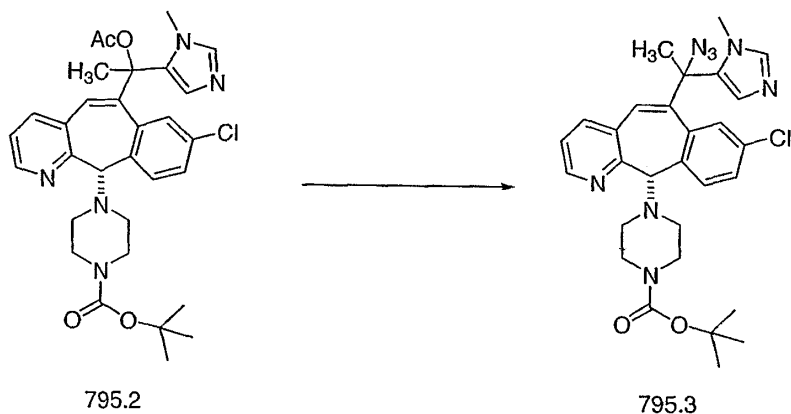
(CDCl_3 , 300 MHz) 8.47 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 (br s, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

단계 C: 화합물(795.2)



화합물(795.1)을 1당량의 아세트산 무수물 및 2당량의 피리딘과 반응시킴으로써, 이를 아세테이트 화합물(795.2)로 전환시킨다.

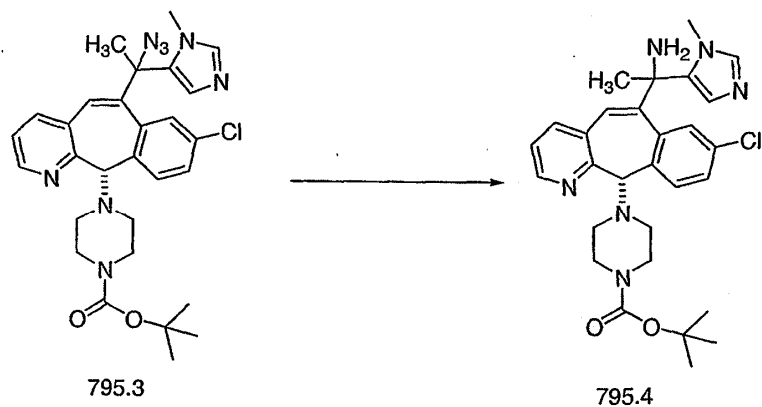
단계 D: 화합물(795.3)



화합물(795.2)을 1.5당량의 NaN_3 , 15-크라운-5 및 촉매 량의 $\text{Pd}(\text{dba})_2 / \text{PPh}_3$ 과 반응시킴으로써, 이를 화합물(795.3)로 전환시킬 수 있다.

또 다른 한편, (795.1)을 NaN_3 , TFA로 처리한 다음 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 및 트리에틸 아민 으로 처리함으로써 (795.3)을 합성할 수 있다.

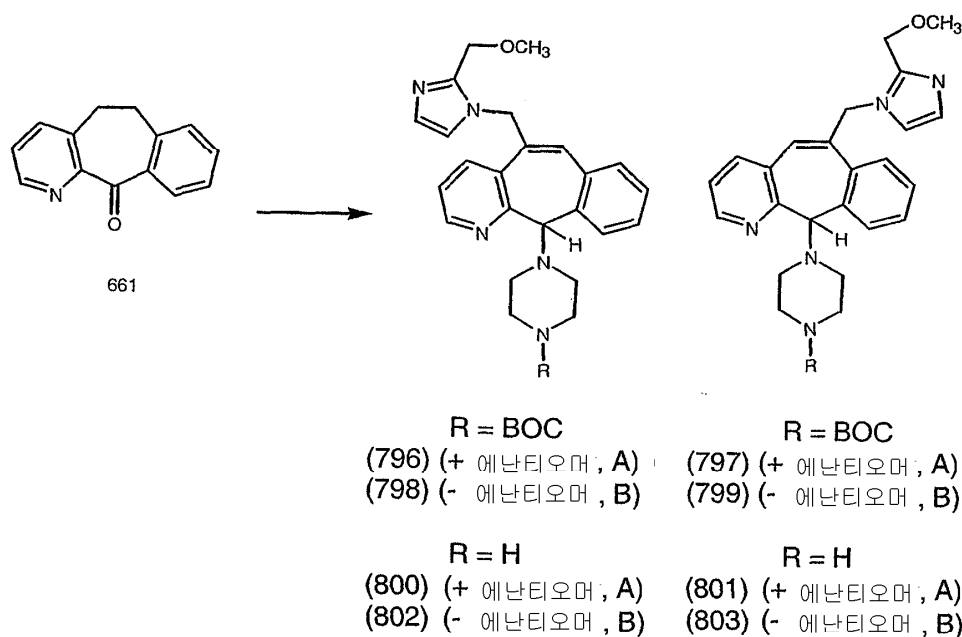
단계 E: 화합물 795.4



(795.3)을 $\text{P}(\text{CH}_3)_3 / \text{H}_2\text{O}$ 와 반응시킴으로써 화합물(795.4)을 제조할 수 있다.

제조 실시예 66

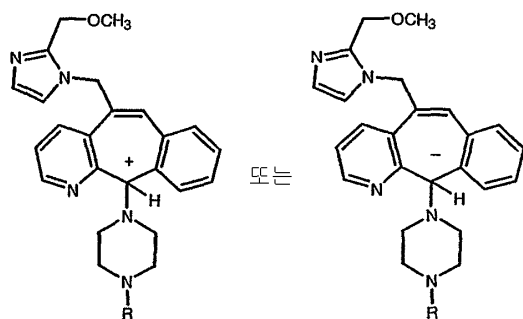
화합물(796) 내지 (803)



화합물(661)을 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜, N-BOC 유도체(796), (797), (798) 및 (799)를 수득한다. 이어서, 화합물(796), (797), (798) 및 (799)를 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(800) 및 (801)(+ 에난티오머, 이성체 A) 및 (802) 및 (803)(- 에난티오머, 이성체 B)를 수득한다. C5 및 C6 비닐 브로마이드 중간체를, 제조 실시예 23, 단계 B에 기재된 바와 같이 헥산:에틸 아세테이트(80:20)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 분리시킨다.

실시예 490 내지 491

화합물(804) 및 (805)의 제조

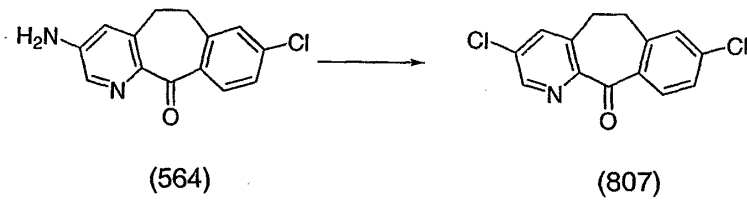


상기 제조 실시예 66으로부터의 적당한 (+) 에난티오머(800) 또는 (-) 에난티오머(802)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 상응하는 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

실시예 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
490		+	(804)	Mp = 160-165°C [α] _D ²⁵ = +84° (0.84 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 546
491		-	(805)	Mp = 158-163°C [α] _D ²⁵ = -91.6° (0.84 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 546

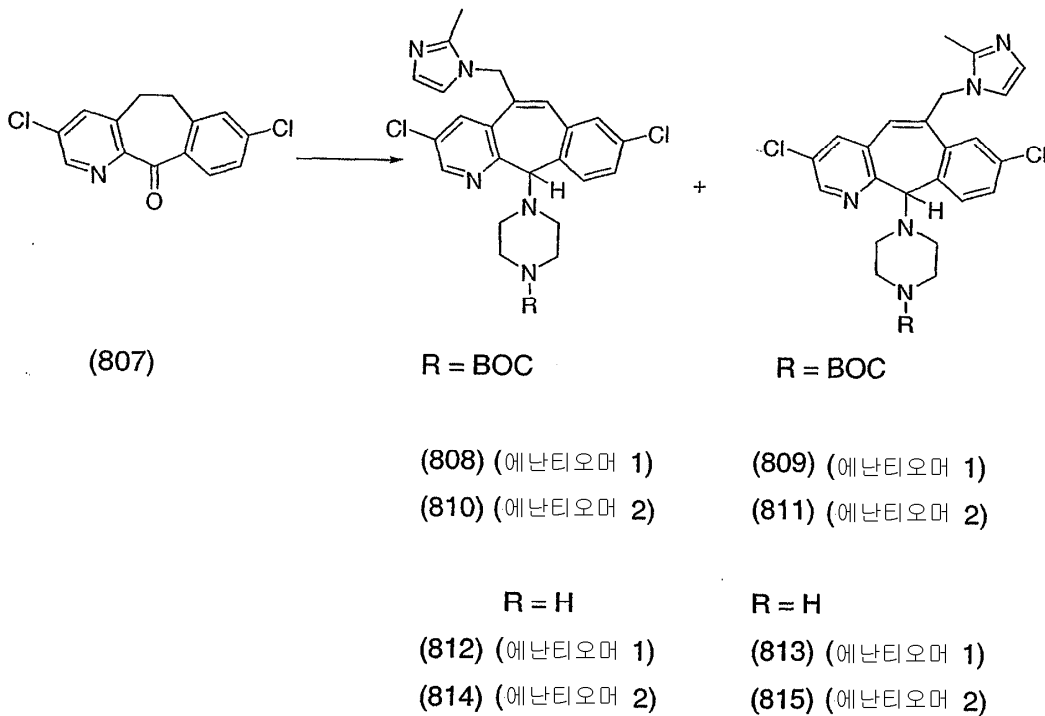
제조 실시예 67

단계 A: 화합물(807)



CuCl₂ 15.4g(115mmol) 및 t-부틸 니트라이트 17ml(144mmol)을 무수 CH₃CN 400ml에 가한다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 케톤(564) 20g을 가한다. 반응물을 실온으로 가온시키고 2일 동안 교반시킨다. 혼합물을 진공 하에 농축시킨다. 이어서, pH가 중성이 될 때까지 1N HCl을 상기 잔사에 가한 다음, pH가 염기성이 될 때까지 NH₄OH를 가한다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 화합물(807)을 수득한다. 또 다른 한편, 상응하는 564의 알코올을 상기과 같이 반응시킨 다음 CH₂Cl₂ 중의 MnO₂로 산화시켜 화합물(807)을 수득한다.

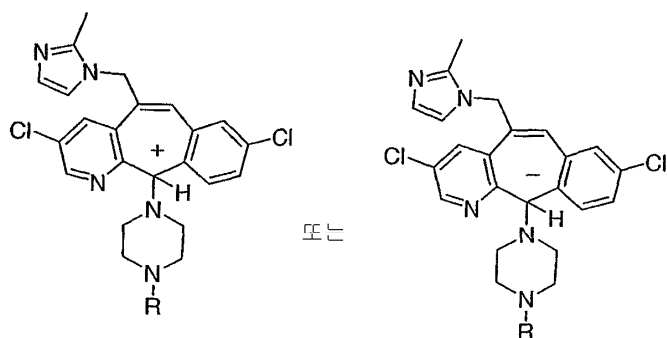
단계 B: 화합물(808) 내지 (815)



상기 단계 B로부터의 화합물(807)을 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜, N-BOC 유도체(808), (809), (810) 및 (811)를 수득한다. 이어서, 이들 화합물을 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(812) 및 (814) 뿐만 아니라 (813) 및 (815)를 수득한다. C5 및 C6 비닐 브로마이드 중간체를, 제조 실시예 23, 단계 B에 기재된 바와 같이 헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 분리시킨다.

실시예 493

화합물(816) 및 (817)의 제조

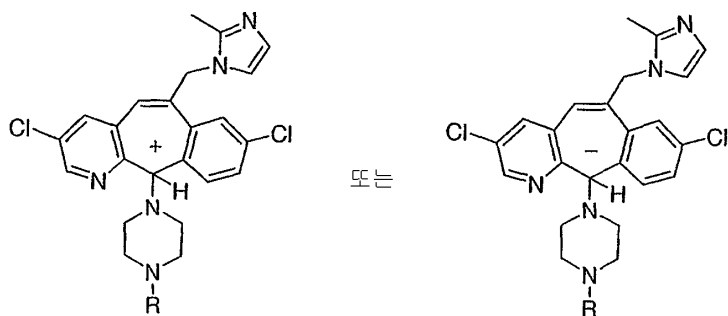


상기 제조 실시예 67, 단계 B로부터의 적당한 에난티오머(812)(에난티오머 1) 또는 (814)(에난티오머 2)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 4-시아노페닐 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

출발 화합물 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
(812)		+	816	Mp = 175 - 181°C [α] _D ²⁵ = +94.2° (1 mg/ 1 mL MeOH)
(814)		-	(817)	Mp = 182 - 186°C [α] _D ²⁵ = -120.3° (1 mg/ 1 mL MeOH)

실시예 494

화합물(818) 및 (819)의 제조

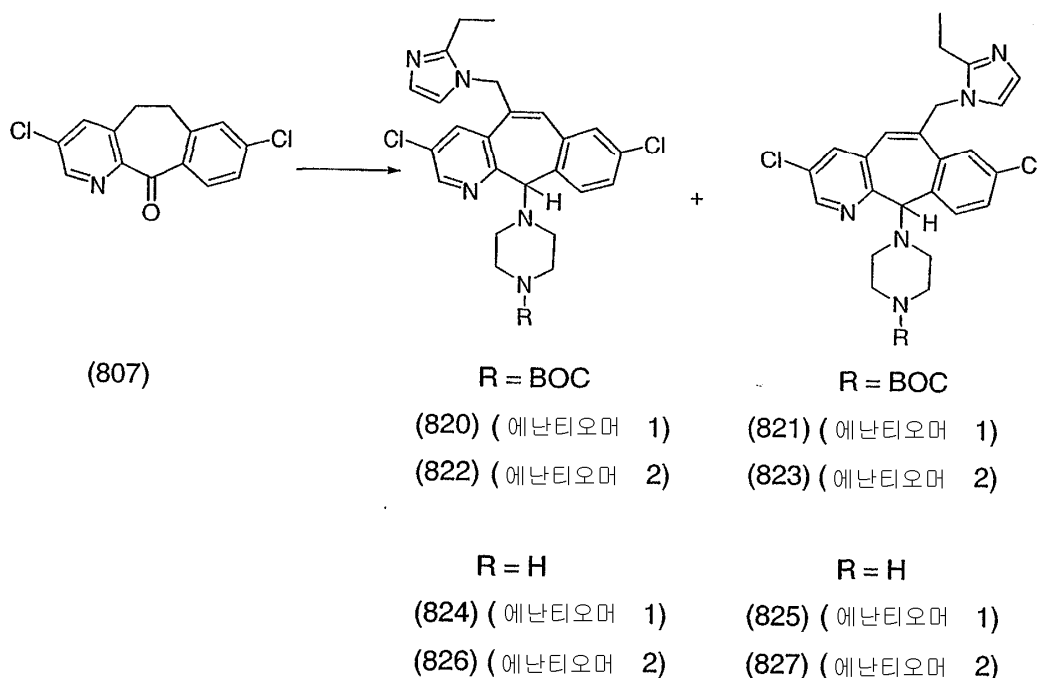


상기 제조 실시예 67, 단계 B로부터의 적당한 에난티오머(813)(에난티오머 1) 또는 (815)(에난티오머 2)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 4-시아노페닐 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

출발 화합물 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
(813)		+	(818)	Mp = 176 - 181°C [α] _D ²⁵ = +46.3° (0.79 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 584
(815)		-	(819)	Mp = 174 - 180°C [α] _D ²⁵ = -43.3° (0.94 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 584

제조 실시예 68

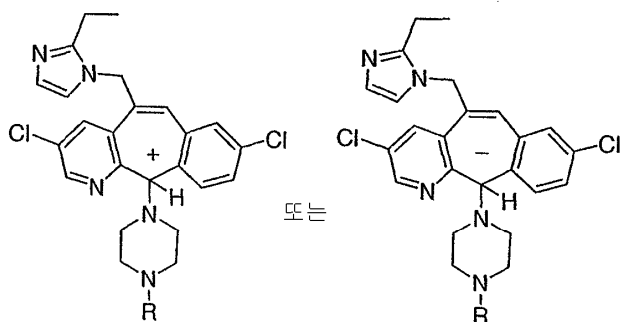
화합물(820) 내지 (827)



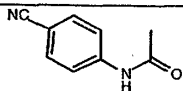
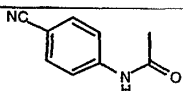
제조 실시예 67, 단계 A로부터의 화합물(807)을, 2-메틸이미다졸을 2-에틸이미다졸로 대체하면서 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜, N-BOC 유도체(820), (821), (822) 및 (823)를 수득한다. 이어서, 이들 화합물을 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(824) 및 (826) 뿐만 아니라 (825) 및 (827)를 수득한다. C5 및 C6 비닐 브로마이드 중간체를, 제조 실시예 23, 단계 B에 기재된 바와 같이 헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 분리시킨다.

실시예 495

화합물(828) 및 (829)의 제조

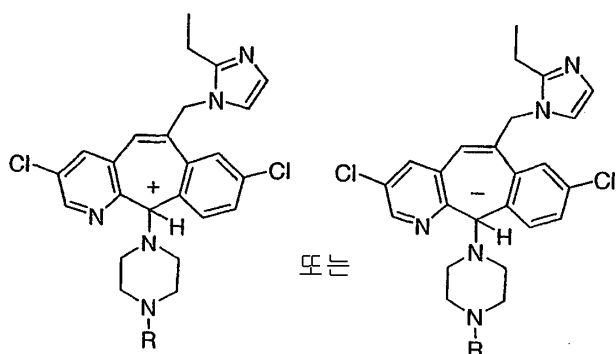


상기 제조 실시예 68로부터의 적당한 에난티오머(824)(에난티오머 1) 또는 (826)(에난티오머 2)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 4-시아노페닐 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

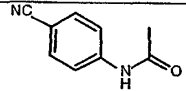
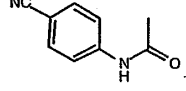
출발 혼합물 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
(824)		+	(828)	Mp = 176 - 182°C [α] _D ²⁵ = +84.5° (1.3 mg/ 1 mL MeOH) MH+ = 598
(826)		-	(829)	Mp = 175 - 182°C [α] _D ²⁵ = -88.8° (1.14 mg/ 1 mL MeOH) MH+ = 598

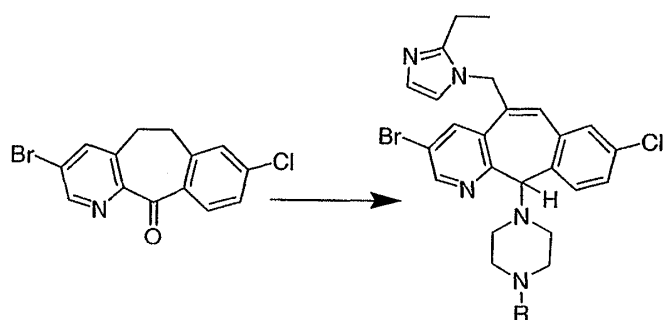
실시예 496

화합물(830) 및 (831)의 제조



상기 제조 실시예 68로부터의 적당한 에난티오머(825)(에난티오머 1) 또는 (827)(에난티오머 2)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 4-시아노페닐 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

출발 화합물 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
(825)		+	(830)	Mp = 170 - 174°C [α] _D ²⁵ = +39.1° (0.81 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 598
(827)		-	(831)	Mp = 170 - 175°C [α] _D ²⁵ = -36.4° (0.96 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 598

제조 실시예 69화합물(832) 내지 (835)

R = BOC

(832) (에난티오머 , A)

(833) (에난티오머 , B)

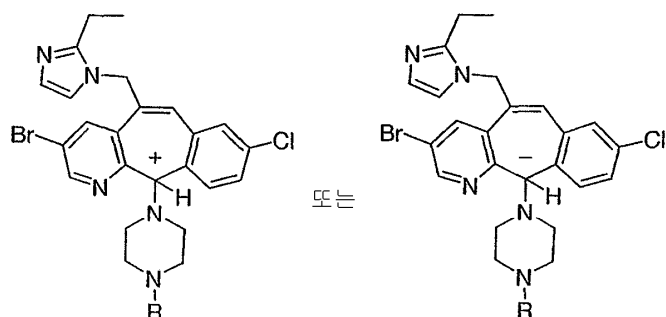
R = H

(834) (에난티오머 , A)

(835) (에난티오머 , B)

3-브로모-8-클로로아자케톤[미국 특허 제5,977,128호, 제조 실시예 11, 단계 A(1999)]을, 2-메틸이미다졸을 2-에틸아미다졸로 대체하면서 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜 N-Boc 유도체 (832) 및 (833)를 수득한다. 이어서, 이들 화합물을 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(834) 및 (835)를 수득한다.

실시예 497화합물(836) 및 (837)의 제조

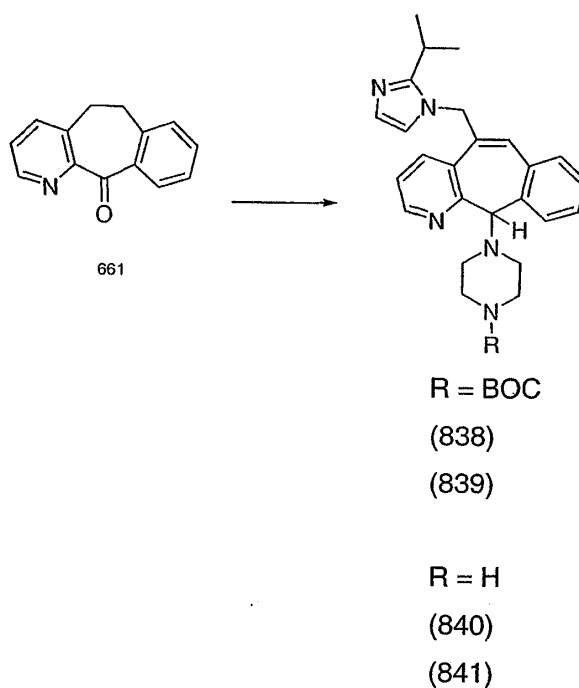


상기 제조 실시예 69로부터의 적당한 에난티오머(834)(에난티오머 1) 또는 (835)(에난티오머 2)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 4-시아노페닐 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

출발 화합물 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
(834)		A	(836)	Mp = 172 - 179°C (d) MH+ = 643
(835)		B	(837)	Mp = 171.9 - 178.3°C MH+ = 643

제조 실시예 70

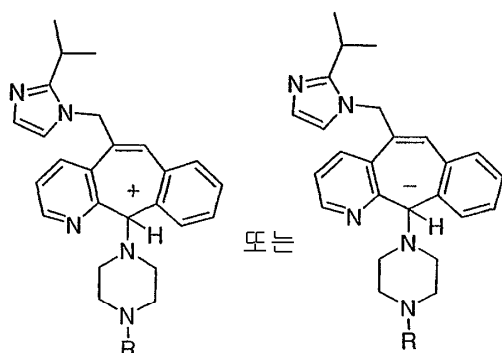
화합물(838) 내지 (841)



화합물(661)을, 2-메틸이미다졸을 2-이소프로필아미다졸로 대체하면서 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 본질적으로 동일한 방식으로 반응시켜 N-Boc 유도체(838) 및 (839)를 수득한다. 이어서, 이들 화합물을 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(840) 및 (841)를 수득한다.

실시예 498

화합물(842) 및 (843)의 제조

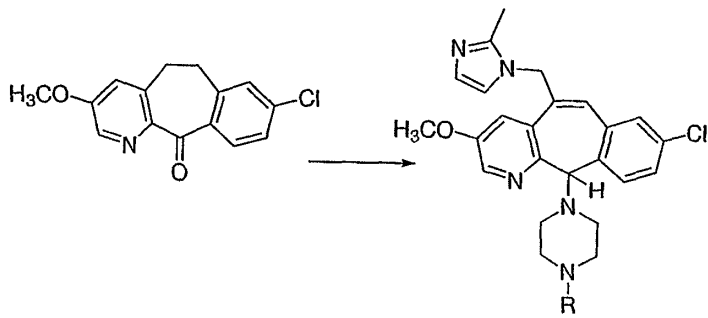


상기 제조 실시예 70으로부터의 적당한 에난티오머(840)(에난티오머 1) 또는 (841)(에난티오머 2)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 4-시아노페닐 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

출발 화합물 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
(840)		A	(842)	Mp = 168 - 170°C (d) [α] _D ²⁵ = +64.1° (0.66 mg/ 1 mL MeOH)
(841)		B	(843)	Mp = 166 - 171°C [α] _D ²⁵ = -80.9° (0.85 mg/ 1 mL MeOH)

제조 실시예 71

화합물(844) 내지 (847)



R = BOC

(844)

(845)

R = H

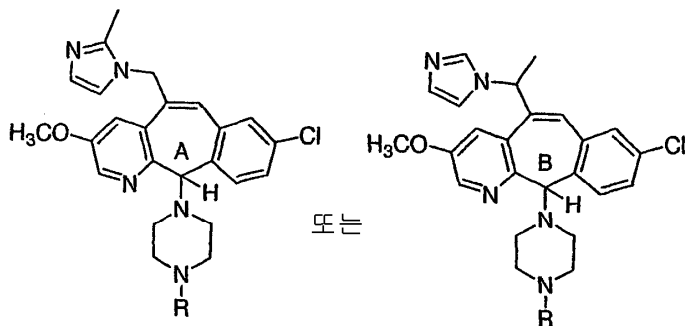
(846) (에난티오머 A)

(847) (에난티오머 B)

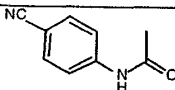
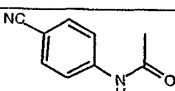
3-메톡시-8-클로로아자케톤[미국 특허 제5,977,128호(1999), 실시예 2, 단계 D]을 제조 실시예 23 및 실시예 91에서와 동일한 방식으로 반응시켜 N-Boc 유도체(844) 및 (845)를 수득한다. 이어서, 이들 화합물을 제조 실시예 19, 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 별개로 반응시켜 에난티오머(846)(A) 및 (847)(B)를 수득한다.

실시예 499

화합물(848) 및 (849)의 제조

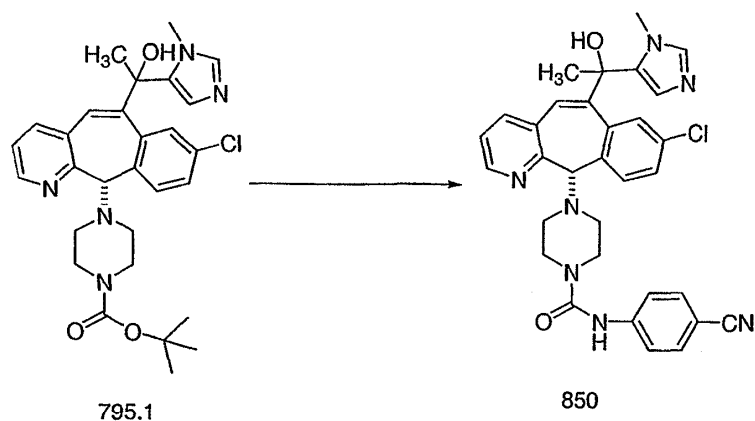


상기 제조 실시예 71로부터의 적당한 에난티오머(846)(에난티오머 A) 또는 (847)(에난티오머 B)를 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 4-시아노페닐 이소시아네이트로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 조제적 박층 크로마토그래피 또는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피함으로써 직접 정제하여 다음 표에 제시된 화합물을 수득한다:

출발 물질 화합물 번호	R	에난티오머	화합물 번호	물리적 데이터
(846)		A	(848)	Mp = 174.2 – 189.3°C (d) MH ⁺ = 580
(847)		B	(849)	Mp = 174.4 – 189.8°C MH ⁺ = 580

실시예 500

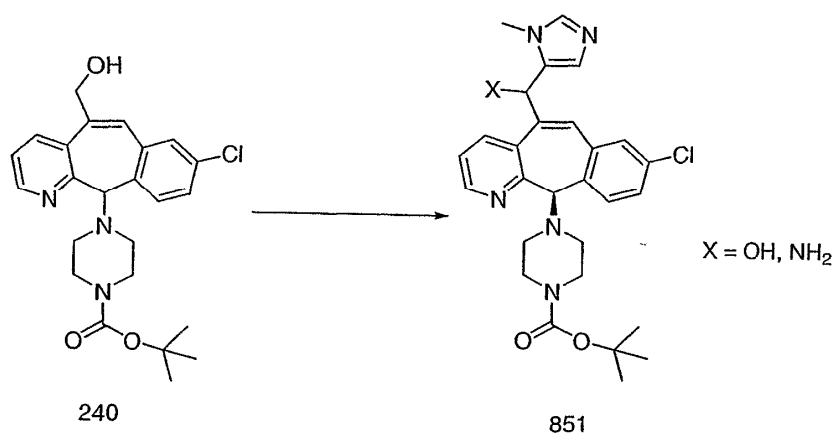
화합물(850)의 제조



실시예 482에 기재된 바와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여, 화합물(850)을 제조할 수 있다.

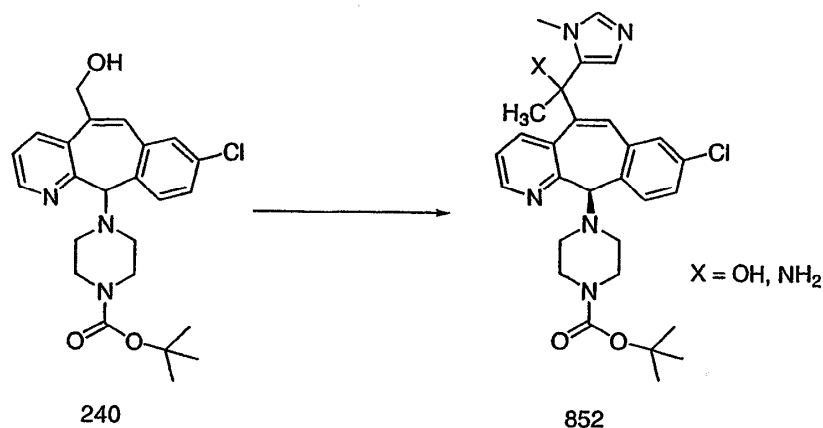
실시예 501

화합물(851)의 제조

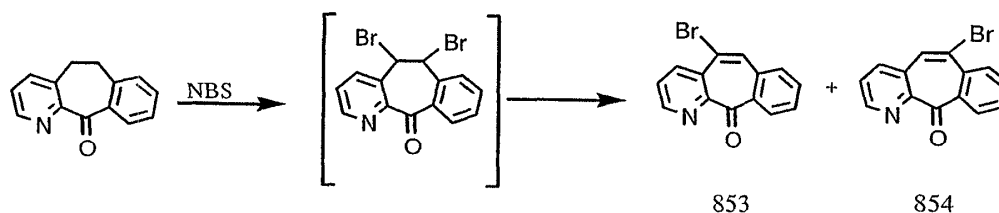


제조 실시예 23, 단계 H로부터의 화합물(240)로 출발하여, 제조 실시예 65, 단계 A 및 B에 기재된 바와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여 화합물(851)을 제조할 수 있다.

실시예 502

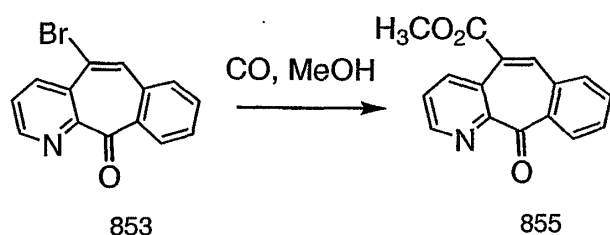
화합물(852)의 제조

제조 실시예 23, 단계 H로부터의 화합물(240)로 출발하여, 제조 실시예 65, 단계 A 및 실시예 489, 단계 A 내지 E에 기재된 바와 본질적으로 동일한 과정을 수행하여 화합물(852)을 제조할 수 있다.

제조 실시예 72단계 A: 화합물(853) 및 (854)의 제조

출발 트리사이클릭 케토 화합물(미국 특허 제5,151,423호에 기재됨)(56.5g; 270mmol)을 CCl_4 중의 NBS(105g; 590mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.92g)와 합한다. 반응물을 80°C에서 5시간 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고 생성된 침전물을 여과시키며, THF(300ml) 중의 DBU(25.59ml)로 처리한다. 이로써 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시킨 다음, 증발시키고, $CH_2Cl_2-H_2O$ 로 추출한다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 증발시켜 2개 화합물의 혼합물을 수득하고, 이를 헥산-50% EtOAc로 용출시키면서 섬광 실리카 겔 칼럼 상에서 분리시켜 표제 화합물(853)을 수득한다:

δ_H ($CDCl_3$) 8.8 (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H) and (854) δ_H ($CDCl_3$) 8.19 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.25-7.65(m, 4H), 7.22 (s, 1H)

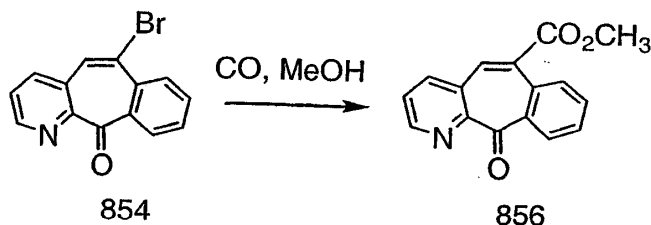
단계 B: 화합물(855)의 제조

화합물(853)(25g), 트리페닐 포스핀(13.75g) 및 염화팔라듐(1.5g)을 MeOH(30ml) 및 톨루엔(200ml)에서 합한다. 이 혼합물에 DBU(18ml)을 가하고, 혼합물을 파르 봄브에 밀봉시킨다. 혼합물을 교반시키고, 80°C에서 5시간 동안 CO

100psi를 적용한다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 물로 세척한다. 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과시키며 CH_2Cl_2 -10% EtOAc로 용출시키면서 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(855)을 수득한다:

δ_{H} (CDCl_3) 8.8 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.2 (s 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.59-7.64 (m, 4H), 3.95 (s, 3H).

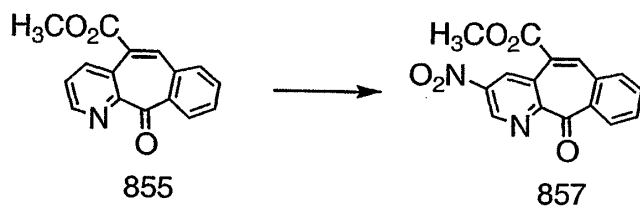
단계 C: 화합물(856)의 제조



상기 단계 B에 기재된 바와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(854)을 반응시켜, 표제 화합물(856)을 수득한다:

δ_{H} (CDCl_3) 8.85 (dd, 1H), 7.85-8.0 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 4H)

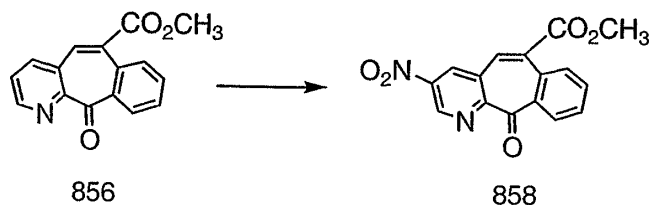
단계 D: 화합물(857)의 제조



화합물(855)(19.5g, 73.5mmol)을 CH_2Cl_2 (100ml)에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 테트라부틸 암모늄 니트레이트(31.36g, 103mmol) 및 트리플루오로 아세트산 무수물(18.52g, 88mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 건조 농축시킨 다음, CH_2Cl_2 - NaHCO_3 로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 건조 농축시킨 다음, 잔사를 CH_2Cl_2 -EtOAc(25%)를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(857)(12.4g)을 수득한다:

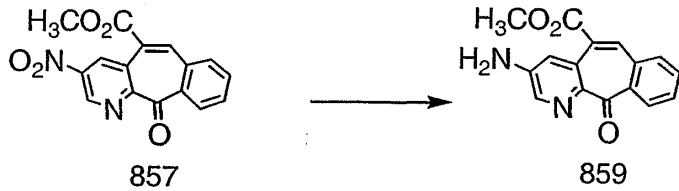
δ_{H} (CDCl_3) 9.45 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.28 (s 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.65 (m, 3H), 3.98 (s, 3H).

단계 E: 화합물(858)의 제조



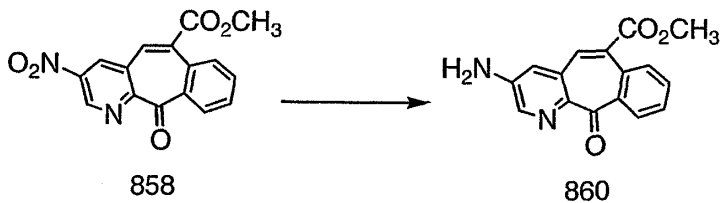
상기 단계 D에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(856)을 반응시켜, 표제 화합물(858)을 수득한다: $\text{MH}^+=311$.

단계 F: 화합물(859)의 제조



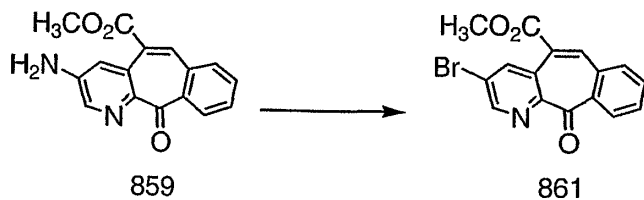
화합물(857)(6g)을 실온에서 밤새 라니-Ni(4.2g) 상의 MeOH(100ml) 중에서 발룬 수소화한다. 촉매를 여과 제거하고, 여액을 건조 증발시켜 표제 화합물(859)(4.66g)을 수득한다: MH+=281.

단계 G: 화합물(860)의 제조



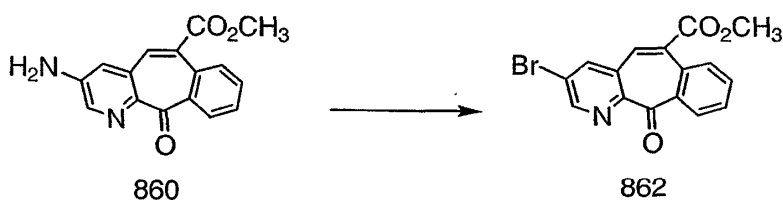
상기 단계 F에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(858)을 반응시켜, 표제 화합물(860)을 수득한다: MH+=281.

단계 H: 화합물(861)의 제조



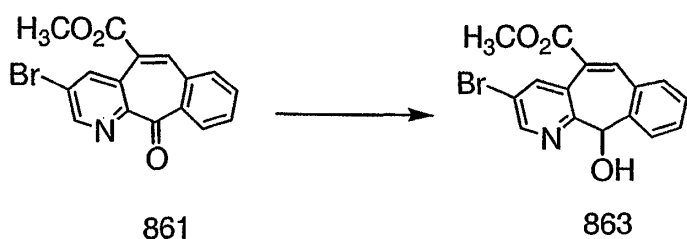
48% HBr 중의 화합물(859)(2.1g)의 현탁액에, 0°C에서 아질산나트륨(1.55g)을 가한 다음 브롬(2.11ml)을 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 이어서, (리트머스 종이에 대해) 염기성 pH로 될 때까지 진한 NH₄OH를 적가한다. 반응물을 CH₂Cl₂로 추출하고, 염수로 세척하며, MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시킨 다음 용매를 증발시켜 표제 화합물(861)(1.75g)을 수득한다: MH+=345.

단계 I: 화합물(862)의 제조



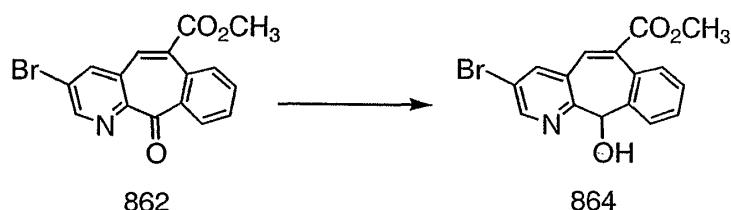
상기 단계 H에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(861)을 반응시켜, 표제 화합물(862)을 수득한다: MH+=345.

단계 J: 화합물(863)의 제조



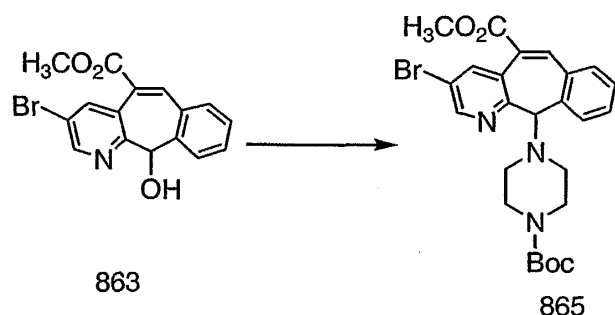
0°C에서 질소 하에 MeOH(30ml) 중의 화합물(861)(1.6g, 4.64mmol)의 교반된 용액에 NaBH₄ (0.3g, 7.9mmol)을 가한다. 이로써 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시킨 다음, 증발시킨 후, CH₂Cl₂-H₂O로 추출한다. 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시킨 다음 건조 증발시켜 표제 화합물(863)(1.58g)을 수득한다: MH⁺=347.

단계 K: 화합물(864)의 제조



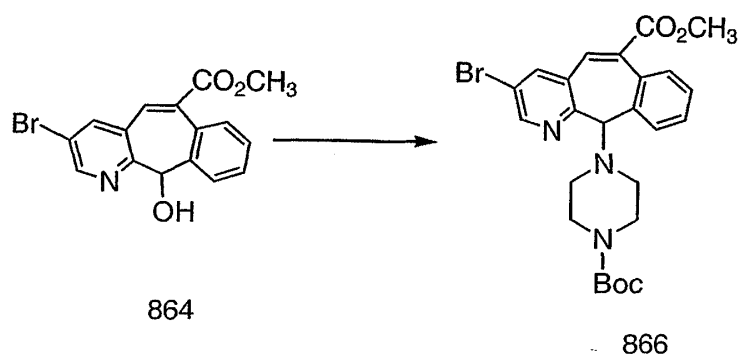
상기 단계 J에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(862)을 반응시켜, 표제 화합물(864)을 수득한다: MH⁺=347.

단계 L: 화합물(865)의 제조



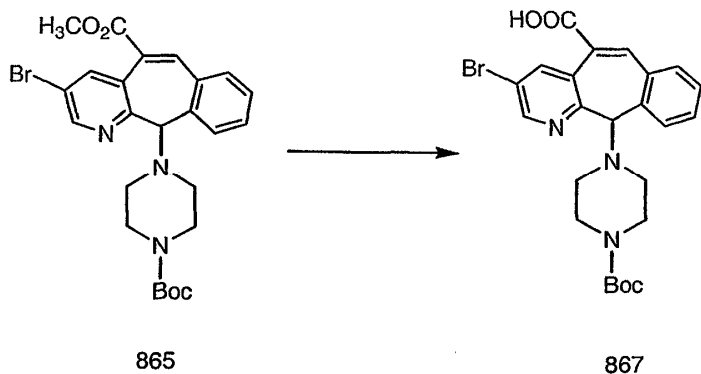
화합물(863)(1.57g)을 실온 하에 4시간 동안 티오닐 클로라이드(10ml)에서 교반시킨 다음, 건조 증발시킨다. 생성된 조 오일을 아세트니트릴(50ml)에 흡수시키고, N-Boc-피페라진(1.41g) 및 트리에틸 아민(3.91g)과 함께 밤새 환류시킨다. 혼합물을 건조 증발시킨 다음, CH₂Cl₂-NaHCO₃로 추출한다. 유기 층을 MgSO₄ 상으로 건조시키고, 여과시키며, 건조 증발시켜 갈색 검을 수득하고, 이를 헥산-20% EtOAc로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(865)(0.69g)을 수득한다: MH⁺=515.

단계 M: 화합물(866)의 제조



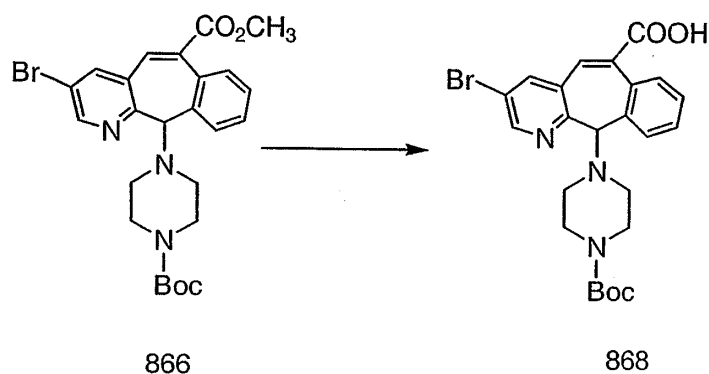
상기 단계 L에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(864)을 반응시켜, 표제 화합물(866)을 수득한다: MH⁺=515.

단계 N: 화합물(867)의 제조



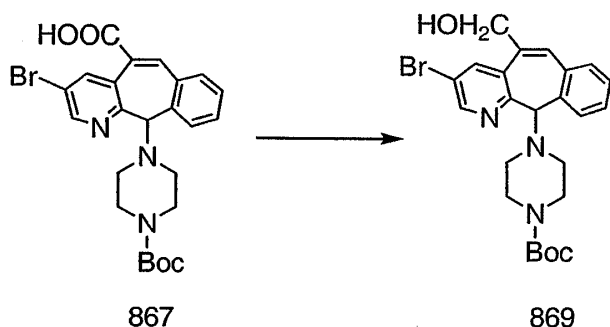
화합물(865)(0.65g, 1.26mmol)을 MeOH(15ml) 및 물(1ml) 중에서 LiOH(0.45g, 18.79mmol)와 함께 2시간 동안 환류시킨다. pH 3.5로 될 때까지 10% 수성 시트르산을 가한 다음, CH_2Cl_2 -염수로 추출한다. 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 증발시켜 백색 고체(867)(0.60g)를 수득한다: $\text{MH}^+=501$.

단계 O: 화합물(868)의 제조



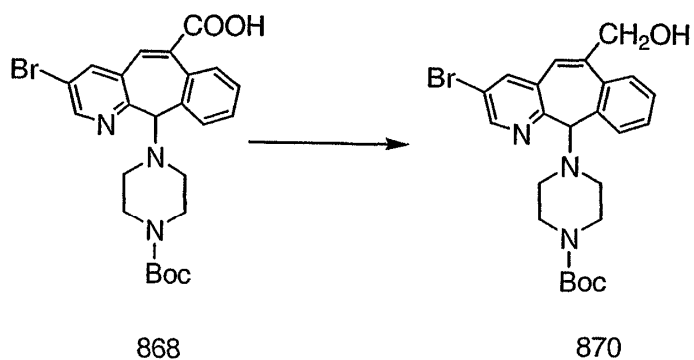
상기 단계 N에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(866)을 반응시켜, 표제 화합물(868)을 수득한다: $\text{MH}^+=501$.

단계 P: 화합물(869)의 제조



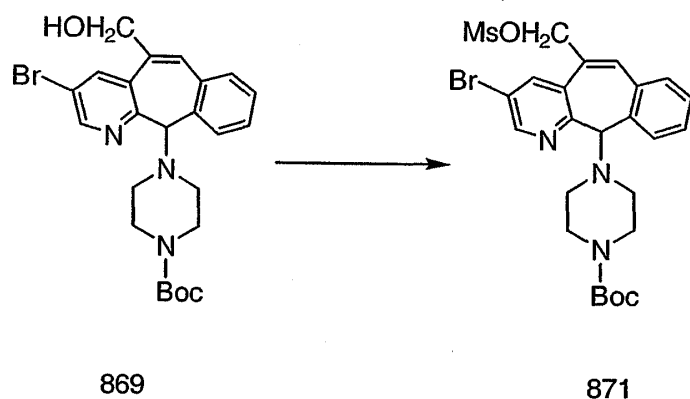
화합물(867)(0.60g, 1.21mmol)을 40°C에서 밤새 THF(15ml) 중의 카보닐 디이미다졸(0.59g, 3.63mmol)과 함께 교반시킨다. 반응 혼합물을 빙육 속에서 냉각시킨 다음 NaBH_4 (0.28g, 7.31mmol)을 가하고 실온에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 건조 증발시키고, CH_2Cl_2 -물로 추출한다. 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과시키며, 증발시켜 갈색 검을 수득하고, 이를 헥산-50% EtOAc로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(869)(0.493g)을 수득한다: $\text{MH}^+=487$.

단계 Q: 화합물(870)의 제조



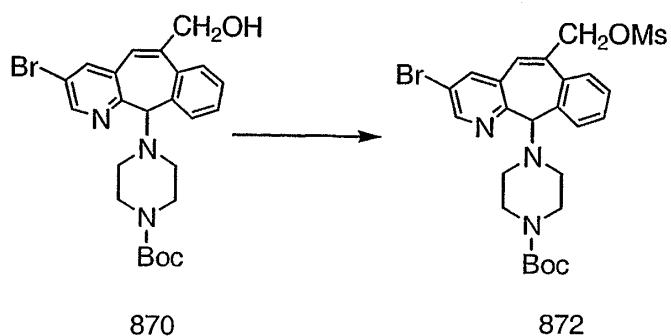
상기 단계 P에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(868)을 반응시켜, 표제 화합물(870)을 수득한다: $MH^+ = 487$.

단계 R: 화합물(871)의 제조



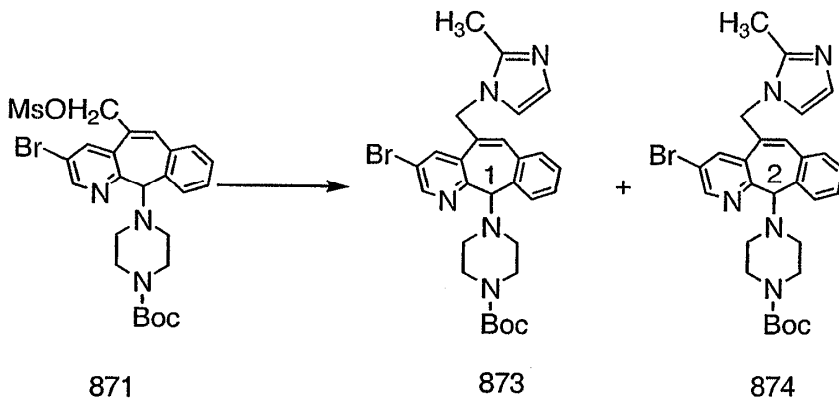
화합물(869)(0.038g, 0.78mmol)을 실온에서 밤새 THF(10ml) 중의 메탄설포닐 클로라이드(0.33g, 1.296mmol) 및 트리에틸아민(0.68g, 6.72mmol)과 함께 교반시킨다. 혼합물을 건조 증발시킨 다음, CH_2Cl_2 -물로 추출한다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 증발시켜 표제 화합물(871)(0.369g)을 수득한다: $MH^+ = 565$.

단계 S: 화합물(872)의 제조



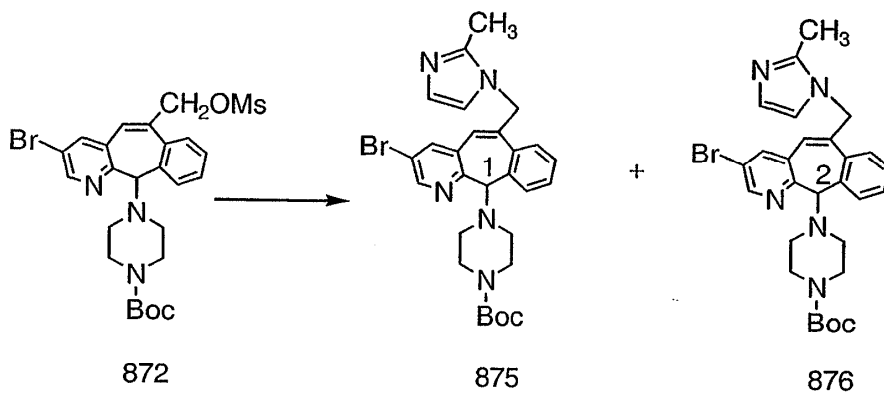
상기 단계 R에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(870)을 반응시켜, 표제 화합물(872)을 수득한다: $MH^+ = 565$.

단계 T: 화합물(873) 및 (874)의 제조



화합물(871)(0.0369g, 0.653mmol)을 실온에서 밤새 DMF(5ml) 중의 2-메틸이미다졸(0.188g, 2.28mmol)과 함께 교반시킨다. 혼합물을 건조 증발시킨 다음, CH_2Cl_2 -물로 추출한다. 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 증발시킨 다음, CH_2Cl_2 -5%(MeOH-10% NH_4OH)로 용출시키면서 실리카 겔 조제적-판 크로마토그래피 상에서 정제하여 생성물을 이성체의 혼합물(1.126g)로서 수득한다: $\text{MH}^+=551$. 이러한 생성물 혼합물을 20% IPA/80% 헥산/0.2% DEA(이소크래틱 60ml/min)로 용출시키면서 조제적 AD 칼럼을 사용하여 HPLC함으로써 분리시켜 순수한 이성체 1(873)(0.06g, $\text{MH}^+=551$) 및 이성체 2(874)(0.0061g, $\text{MH}^+=551$)를 수득한다.

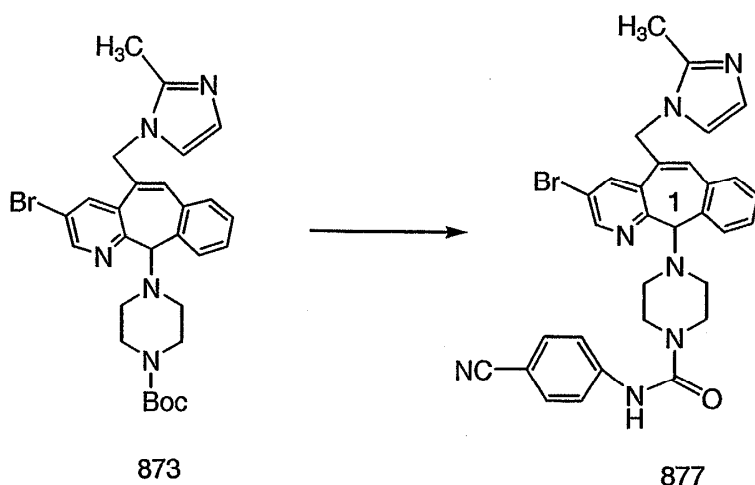
단계 U: 화합물(875) 및 (876)의 제조



상기 단계 T에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(872)을 반응시켜, 표제 화합물(875)($\text{MH}^+=551$) 및 (876)($\text{MH}^+=551$)을 수득한다.

실시예 503

화합물(877)

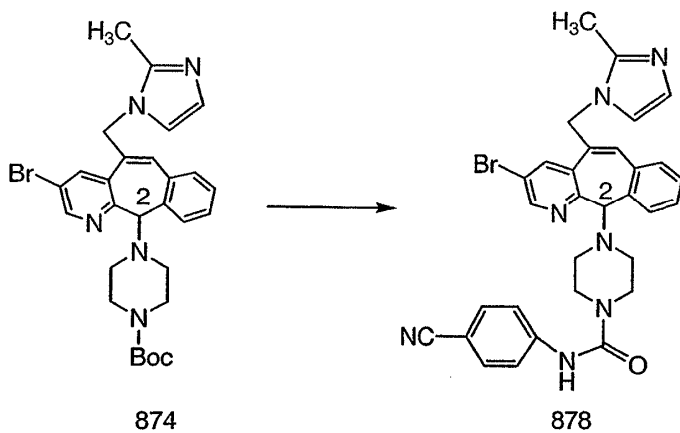


화합물(873)(0.043g, 0.078mmol)을 실온에서 4시간 동안 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 TFA(5ml)와 함께 교반시킨다. 이어서, 혼합물을 건조 증발시킨다. 이 잔사에 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 p-시아노페닐 이소시아네이트(0.0123g, 0.086mmol) 및 트리에틸아민(0.5ml)을 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 건조 증발시킨 다음, CH_2Cl_2 -염수로 추출한다. 유기 층을 MgSO_4 상으로 건조시키고, 여과시키며 건조 증발시켜 갈색 검을 수득하고, 이를 CH_2Cl_2 -5%(MeOH-10% NH_4OH)로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 조제적-판 크로마토그래피함으로써 정제하여 표제 화합물(877)(0.0394g)을 수득한다:

$\text{MH}^+ = 595$, δ_{H} (CDCl_3) 8.6 (1H); 8.05 (1H); 7.22-7.5 (8H); 6.99 (1H); 6.95 (1H); 6.93 (1H); 4.99-5.25 (2H); 4.6 (1H); 3.1-3.25 (4H); 2.25 (3H), 1.8-2.05 (4H).

실시예 504

화합물(878)

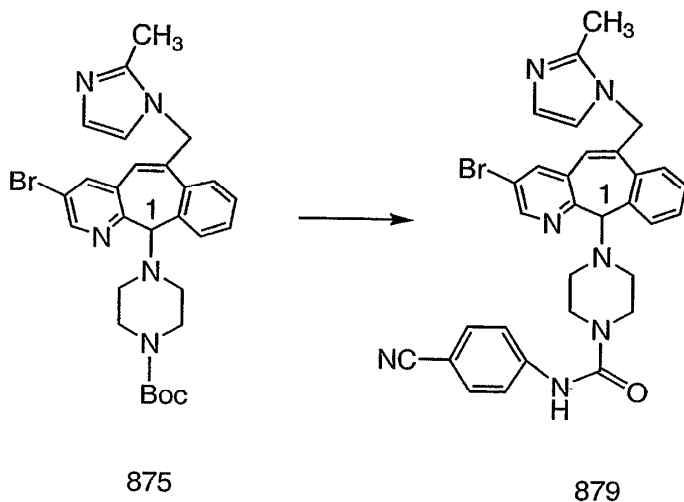


상기 실시예 503에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(874)을 반응시켜, 표제 화합물(878)을 수득한다:

$\text{MH}^+ = 595$, δ_{H} (CDCl_3) 8.6 (1H); 8.05 (1H); 7.22-7.5 (8H); 6.99 (1H); 6.95 (1H); 6.93 (1H); 4.99-5.25 (2H); 4.6 (1H); 3.1-3.25 (4H); 2.25 (3H), 1.8-2.05 (4H).

실시예 505

화합물(879)



상기 실시예 503에서와 본질적으로 동일한 방식으로 화합물(875)을 반응시켜, 표제 화합물(879)을 수득한다:

$MH^+ = 595$, δ_H ($CDCl_3$) 8.55 (1H); 7.78 (1H); 7.65 (1H); 7.4 – 7.51 (6H); 6.98 (1H); 6.9 (1H); 6.85 (1H); 5.05 – 5.3 (2H); 4.6 (1H); 3.1 – 3.25 (4H); 2.5 (3H), 1.8 – 2.00 (4H).

검정

[3H] 파르네실이 [3H] 파르네실 피로포스페이트로부터, H-ras의 C-말단으로부터 유도된 바이오티닐화 펩티드(바이오틴-CVLS)로 전이되는 것을 측정함으로써, FPT 활성을 결정한다. 이러한 반응 혼합물은 다음을 함유한다: 50 mM 트리스 pH 7.7, 5mM $MgCl_2$, $5\mu M Zn^{++}$, 5mM DTT, 0.1% 트리톤-X, $0.05\mu M$ 펩티드, 0.03nM 정제된 사람 파르네실 단백질 트랜스퍼라제, $0.180\mu M$ [3H] 파르네실 피로포스페이트, 플러스 지시된 농도의 트리사이클릭 화합물 또는 총 용적 $100\mu l$ 중의 비히클 대조군. 반응물을 $37^\circ C$, 45RPM 하의 보르템프(Vortemp) 진탕 항온 배양기에서 60분 동안 항온 배양하고, 0.5% BSA 및 1.3mg/ml 스트렙타비딘 SPA 비드를 함유하는 0.25M EDTA 150 μl 을 사용하여 중단시킨다. 왈라치(Wallach) 1450 마이크로베타 액체 신틸레이션 계수기를 사용하여 방사능을 측정한다. 비히클 대조군을 기준으로 한 억제율(%)을 계산하였다.

WO 95/10516(1995. 4. 20자로 공개됨)에 기재된 검정 과정에 의해, COS 세포 IC₅₀ (세포계 검정)을 결정하였다. GGPT IC₅₀ (시험관내 효소 검정에서 제라닐제라닐 단백질 트랜스퍼라제의 억제), 세포 매트 생화학 검정 및 항-종양 활성(생체내 항-종양 연구)을 WO 95/10516에 기재된 검정 과정에 의해 결정할 수 있다. WO 95/10516의 명세서가 본원에 참조문헌으로 삽입되어 있다.

각종 종양 세포(5×10^5 내지 8×10^6)를 5 내지 6주생의 무흉선증 nu/nu 암컷 마우스의 옆구리에 피하 접종한다. 3가지 종양 세포 모델을 사용하였다: H-Ras로 형질전환된 마우스 섬유아세포; HTB-177 사람 비-작은 세포 폐암 세포 또는 LOX 사람 흑색종 세포. 동물을 1(x1), 2(x2) 또는 3(x3)주 동안 매주 7일간 1일 2회(BID) 또는 1일 1회(QD)씩, 베타 사이클로덱스트란 비히클 만으로 처리하거나 또는 비히클 중의 화합물로 처리한다. 종양을 측정함으로써, 비히클 대조군과 비교한 종양 성장 억제율(%)을 결정한다. 그 결과가 다음 표에 보고되었다:

화합물 번호	종양	용량 (MPK)	경로 및 스케줄	종양 억제 평균 %
(372)	H-Ras 섬유아세포	40	po, BID, x2	92
"	H-Ras 섬유아세포	10	po, BID, x2	70
"	H-Ras 섬유아세포	80	po, QD, x2	91
"	H-Ras 섬유아세포	20	po, QD, x2	55
"	H-Ras 섬유아세포	60	po, BID, x2	98
"	H-Ras 섬유아세포	20	po, BID, x2	59
"	H-Ras 섬유아세포	6.6	po, BID, x2	19
"	HTB-177	60	po, BID, x3	87
"	HTB-177	20	po, BID, x3	43
"	HTB-177	120	po, QD, x3	54
"	HTB-177	40	po, QD, x3	11
"	HTB-177	80	po, BID, x3	96
"	HTB-177	40	po, BID, x3	79
"	HTB-177	20	po, BID, x3	47
"	LOX	15	po, BID, x1	20.9
"	LOX	30	po, BID, x1	54.8
"	LOX	60	po, BID, x1	90.3

(스케줄 'po, BID, x3'은, 예를 들어, 3주 동안 7일 간 1일 2회(매주 14회) 경구 투여하는 것을 의미한다).

연질 한천 검정

기반(anchorage)-독립적 성장이 종양발생적 세포주의 특징이다. 사람 종양 세포를 0.3% 아가로즈와 지시된 농도의 파르네실 트랜스퍼라제 억제제를 함유하는 성장 배지에 현탁시킨다. 이 용액을 상층으로서 동일한 농도의 파르네실 트랜스퍼라제 억제제를 함유하는 0.6% 아가로즈로 고정화된 성장 배지 위에 도말할 수 있다. 상층을 고정화한 후, 평판을 5% CO₂ 하의 37°C에서 10 내지 16일 동안 항온 배양하여 콜로니가 성장되도록 한다. 항온 배양 후, 한천에 MTT 용액(3-[4,5-디메틸-티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드, 티아졸릴 블루)(PBS 중의 1mg/ml)을 도말함으로써 상기 콜로니를 염색시킬 수 있다. 콜로니를 계수하고 IC₅₀ 값을 측정할 수 있다.

본 발명의 화합물은 0.001nM 내지 100nM 범위 내의 FPT IC₅₀ 값을 가지고, 0.01nM 내지 50nM 범위 내의 연질 한천 IC₅₀ 값을 갖는다.

본 발명의 바람직한 화합물은 <0.06nM 내지 0.44nM 범위 내의 FPT IC₅₀ 값을 가지고, <0.05nM 내지 25nM 범위 내의 연질 한천 IC₅₀ 값을 갖는다.

본 발명의 가장 바람직한 화합물은 <0.05nM 내지 3.0nM 범위 내의 FPT IC₅₀ 값을 가지고, 0.5nM 내지 5nM 범위 내의 연질 한천 IC₅₀ 값을 갖는다.

본 발명에 기재된 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위해서는, 불활성의 약제학적으로 허용되는 담체가 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형 제제로는 산제, 정제, 분산성 과립제, 캡셀제, 카셋 및 좌제가 있다. 산제 및 정제는 활성 성분을 약 5 내지 약 95% 포함할 수 있다. 적합한 고체 담체는 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당 또는 락토즈이다. 정제, 산제, 카셋 및 캡셀제는 경구 투여용으로 적합한 고형의 투여 형태로서 사용할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예 및 각종 조성물의 제조 방법이 문헌[참조: A. Gennaro(ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania]에 기재되어 있다.

액체형 제제로는 용제, 현탁제 및 유제가 있다. 한 예로서, 비경구 주사용수 또는 물-프로필렌 글리콜 용액, 또는 경구 용 용제, 현탁제 및 유제를 위한 감미제 및 유백화제의 부가물이 언급될 수 있다. 액체형 제제에는 또한 비내 투여용 용제가 포함될 수 있다.

흡입용으로 적합한 에어로졸 제제로는 불활성 압착 기체(예: 질소)와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 조합될 수 있는, 분말 형태의 고형물 및 용제가 포함될 수 있다.

또한, 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여용 액체형 제제로 전환되도록 의도된 고체형 제제가 포함된다. 이러한 액체형으로는 용제, 현탁제 또는 유제가 있다.

본 발명의 화합물은 또한 경피적으로 전달될 수 있다. 이러한 경피용 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며 이러한 목적을 위해 당해 분야에 통상적인 바와 같은 매트릭스 또는 저장기 유형의 경피용 패치에 포함될 수 있다.

바람직하게는, 당해 약제학적 제제가 단위 투여형으로 존재한다. 이러한 형태에서는, 상기 제제가 적당한 양의 활성 성분, 예를 들면, 목적하는 바를 달성하기에 유효한 양을 함유하는, 적합한 크기의 단위 용량으로 작게 나누어진다.

단위 용량 제제 내의 활성 화합물의 양은 특정 적용 분야에 따라서, 약 0.01 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 750mg, 보다 바람직하게는 약 0.01 내지 약 500mg, 가장 바람직하게는 약 0.01 내지 약 250mg으로 다양하거나 조정할 수 있다.

본 발명의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량 및 투여 횟수는 환자의 연령, 상태 및 크기 뿐만 아니라 치료받고자 하는 증상의 중증도와 같은 요인을 고려하여 담당의의 판단에 따라서 조절될 것이다. 경구 투여의 경우에 전형적으로 권장되는 1일 투여량 섭생은 약 0.04mg/일 내지 약 4000mg/일을 단일 용량으로 투여하거나, 또는 바람직하게는 2회 내지 4회분으로 나누어 투여하는 것이다.

화학요법제 및/또는 방사선 치료법을, 의사 내근 참조사항(PDR)에서, 승인된 제제의 생성물 정보 시트에 열거된 투여량 및 투여 스케줄 뿐만 아니라 당해 분야에 널리 공지된 치료 프로토콜에 따라서, 본 발명의 화합물과 연합해서 투여할 수 있다. 다음 표 1.0에는 본 발명의 방법에 유용한 몇 가지 예시적인 화학요법제의 투여량 범위와 투여 섭생이 제시되어 있다. 화학요법제 및/또는 방사선 치료법의 투여가, 치료받고자 하는 질환과 이러한 질환에 대한 화학요법제 및/또는 방사선 치료법의 공지된 효과에 따라서 다양할 수 있다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 또한, 숙련된 임상 의의 지식에 따르면, 환자에 대해 관찰된 화학요법제(즉, 항종양제 또는 방사선) 투여 효과 및 이와 같이 투여된 화학요법제에 대해 관찰된 질환 반응 관점에서 치료 프로토콜(예를 들면, 투여량 및 투여 시간)을 다양하게 할 수 있다.

췌장암을 치료하는데 있어서의 조합 치료의 바람직한 예에서는, 치료 과정 동안 4주중 3주에 대해 매주 750 내지 1350mg/m²의 투여량으로 투여되는 항종양제 젬시타빈과 연합해서, 화학식 1의 화합물을 2회분 용량으로 나누어 1일 50 내지 400mg의 범위로 경구 투여한다.

폐암을 치료하는데 있어서의 조합 치료의 바람직한 예에서는, 매 3주 동안 1회씩 65 내지 175mg/m²의 투여량으로 투여되는 항종양제 파클리탁셀과 연합해서, 화학식 1의 화합물을 2회분 용량으로 나누어 1일 50 내지 400mg의 범위로 경구 투여한다.

신경교종을 치료하는데 있어서의 조합 치료의 바람직한 예에서는, 100 내지 250mg/m²의 투여량으로 투여되는 항종양제 테모졸로미드와 연합해서, 화학식 1의 화합물을 2회분 용량으로 나누어 1일 50 내지 400mg의 범위로 경구 투여한다.

조합 치료의 또 다른 예에서는, 매 4주마다 1회씩 50 내지 100mg/m²의 투여량으로 정맥내 투여되는 항종양제 시스플라틴과 연합해서, 화학식 1의 화합물을 2회분 용량으로 나누어 1일 50 내지 400mg의 범위로 경구 투여한다.

조합 치료의 또 다른 예에서는, 매 4주마다 1회씩 300 내지 360mg/m²의 투여량으로 정맥내 투여되는 항종양제 카보플라틴과 연합해서, 화학식 1의 화합물을 2회분 용량으로 나누어 1일 50 내지 400mg의 범위로 경구 투여한다.

조합 치료의 또 다른 예에서는, 매 4주마다 1회씩 300 내지 360mg/m²의 투여량으로 정맥내 투여되는 화학요법제 카보플라틴 및 매 3주마다 1회씩 65 내지 175mg/m²의 투여량으로 투여되는 화학요법제 파클리탁셀과 연합해서, 화학식 1의 화합물을 2회분 용량으로 나누어 1일 50 내지 400mg의 범위로 경구 투여한다.

조합 치료의 또 다른 예에서는, 매 4주마다 1회씩 50 내지 100mg/m²의 투여량으로 정맥내 투여되는 화학요법제 시스플라틴 및 매 3주마다 1회씩 65 내지 175mg/m²의 투여량으로 투여되는 화학요법제 젬시타빈과 연합해서, 화학식 1의 화합물을 2회분 용량으로 나누어 1일 50 내지 400mg의 범위로 경구 투여한다.

시그널 형질도입 억제 치료법을, 의사 내근 참조사항(PDR)에서, 승인된 제제의 생성물 정보 시트에 열거된 투여량 및 투여 스케줄 뿐만 아니라 당해 분야에 널리 공지된 치료 프로토콜에 따라서 투여할 수 있다. 다음 표 2.0에는 몇 가지 예시적인 시그널 형질도입 억제제의 투여량 범위와 투여 섭생이 제시되어 있다. 시그널 형질도입 억제제의 투여가, 치료받고자 하는 질환과 이러한 질환에 대한 시그널 형질도입 억제제의 공지된 효과에 따라서 다양할 수 있다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 또한, 숙련된 임상주의 지식에 따르면, 환자에 대해 관찰된 시그널 형질도입 억제제 투여 효과 및 이와 같이 투여된 치료제에 대해 관찰된 질환 반응 관점에서 치료 프로토콜(예를 들면, 투여량 및 투여 시간)을 다양하게 할 수 있다.

조합 치료의 또 다른 예에서는, 1일 150 내지 700mg의 투여량으로 경구 투여되는 시그널 형질도입 억제제, EGF 수용체 키나제 억제제 Iressa (ZD 1839)와 연합해서, 화학식 1의 화합물을 2회분 용량으로 나누어 1일 50 내지 400mg의 범위로 경구 투여한다.

[표 1.0]

예시적인 화학요법제 투여량 및 투여 섭생

시스플라틴: 매 4주마다 50-100mg/m²(IV)*

카보플라틴: 매 4주마다 300-360mg/m²(IV)

탁소테레: 매 3주마다 60-100mg/m²(IV)

*(IV) - 정맥내

[표 2.0]

예시적인 시그널 형질도입 억제제 투여량 및 투여 섭생

이레사(ZD 1839) - EGF 수용체 키나제 억제제:150-700mg/일(경구)

OSI-774 - EGF 수용체 키나제 억제제: 100-1000mg/일(경구)

헤르셉틴 - her-2/neu 항체: 100-250mg/m²/주(IV) *

C225- EGF 수용체 항체: 200-500mg/m²/주(IV)

ABX-EGF - EGF 수용체 항체: 매 2주마다 0.2-2mg/kg(IV)

글리벡(STI-571) - bcr/abl 키나제 억제제: 300-1000mg/일(경구)

*(IV) - 정맥내

본 발명의 방법에서는, 화학식 1의 FPT 억제제 화합물을 또 다른 치료제(즉, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선)과 동시에 또는 순차적으로 투여한다. 따라서, 예를 들면, 상기 치료제와 화학식 1의 FPT 억제제 화합물을 동시에, 서로의 사용 직전 또는 직후에 투여할 필요는 없다.

또한, 일반적으로, 당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선을 동일한 약제학적 조성물로 투여할 필요는 없으며, 이는 상이한 물리적 및 화학적 특징을 지닐 수 있기 때문에, 상이한 경로에 의해 투여되어야 한다. 예를 들면, 당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물은 이의 혈중 글루코즈 수준을 발생 및 유지하기 위해 경구 투여될 수 있지만, 화학요법제는 정맥내 투여될 수 있다. 가능할 경우, 동일한 약제학적 조성물 내에서의 투여의 권고 사항과 투여 방식 결정은 숙련된 임상자에게 널리 공지된 기술 내이다. 초기 투여는 당해 분야에 공지된 정립된 프로토콜에 따라서 수행한 다음, 관찰되는 효과에 따라서, 투여량, 투여 방식 및 투여 시간을 해당 담당의에 의해 변형시킬 수 있다.

당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선에 관한 특정한 선택은 담당의의 진단, 및 환자 상태와 이에 적당한 치료 프로토콜에 대한 담당의의 판단에 좌우될 것이다.

당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선은, 증식성 질환의 종류, 환자의 상태, 및 당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물과 연계해서(즉, 단일 치료 프로토콜 내에서) 투여될 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선의 실제적인 선택에 따라서, 동시에(예를 들면, 동시에, 직전 또는 직후, 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서) 또는 순차적으로 투여할 수 있다.

당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선을 동시에 투여하지 않는 경우에는, 당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선의 초기 투여 순서가 중요하지 않을 수 있다. 따라서, 당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물을 먼저 투여한 다음, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선을 투여할 수 있거나, 또는 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선을 먼저 투여한 다음, 당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물을 투여할 수 있다. 이러한 대체 투여를 단일 치료 프로토콜 동안 반복할 수 있다. 치료 프로토콜 동안 각 치료제의 투여 반복 횟수와 투여 순서의 결정은, 치료받으자 하는 질환과 환자의 상태를 평가한 후 전문의에게는 널리 알려진 기술이다. 예를 들면, 특히 세포독성제인 경우에는, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선을 먼저 투여한 다음, 당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물을 투여하면서 치료를 지속시킨 후, 유리하다고 결정되면, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선 투여를 치료 프로토콜이 완료될 때까지 반복한다.

따라서, 경험과 지식에 따라서, 전문의는 치료가 진행됨에 따라, 개개 환자의 필요에 따라서 치료 성분(치료제 - 즉, 당해 화학식 1의 FPT 억제제 화합물, 화학요법제, 시그널 형질도입 억제제 및/또는 방사선) 투여에 대한 각 프로토콜을 변형시킬 수 있다.

투여된 투여량에서 치료가 효과적이지를 판단하는데 있어서 담당의는 환자의 일반적인 행복감 뿐만 아니라 보다 한 정적인 징후들, 예를 들면, 질병과 관련된 증상 완화, 종양 성장 억제, 종양의 실제적인 수축 또는 전이 억제를 고려할 것이다. 종양 크기는 방사성-분석적 연구(예: CAT 또는 MRI 스캔)와 같은 표준 방법에 의해 측정할 수 있고, 연속적인 측정치를 사용하여 종양 성장이 지연되었는지 아니면 심지어 반전되었는지를 판단할 수 있다. 질병과 관련된 증상, 예를 들면, 통증 완화, 및 전반적인 상태 개선을 이용하여 치료 효과를 판단하는데 도움을 줄 수도 있다.

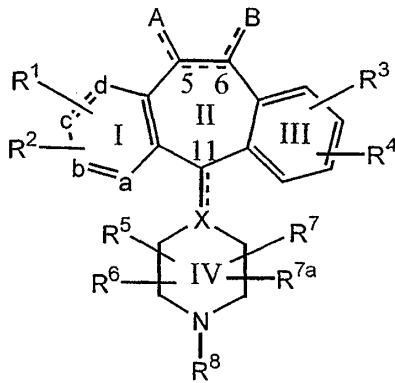
본 발명이 상기 제시된 특정한 양태와 연계하여 기재되긴 하였지만, 이의 많은 대체 방안, 변형 및 변화가 당업자에게는 명백할 것이다. 이러한 대체 방안, 변형 및 변화 역시 본 발명의 요지 및 범위 내에 속한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 1.0의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물:

화학식 1.0



상기식에서,

a, b, c 및 d 중의 하나는 N 또는 N^+O^- 이고, 나머지 a, b, c 및 d 그룹은 탄소를 나타내는데, 각 탄소는 이러한 탄소에 결합된 R^1 또는 R^2 그룹을 가지거나; 또는

a, b, c 및 d는 각각 탄소인데, 각 탄소는 이러한 탄소에 결합된 R^1 또는 R^2 그룹을 가지고;

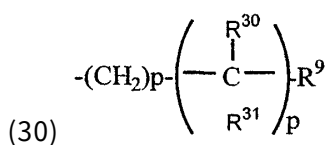
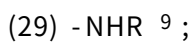
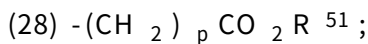
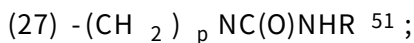
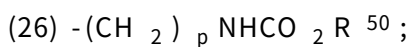
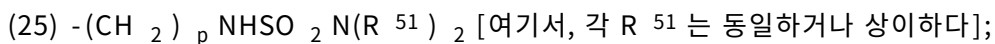
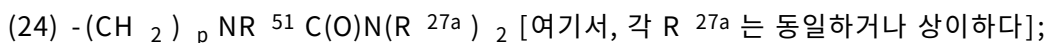
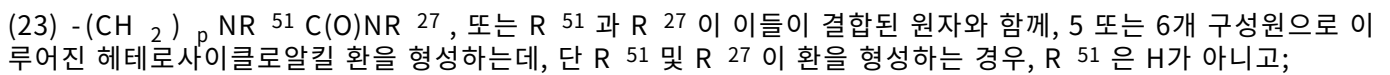
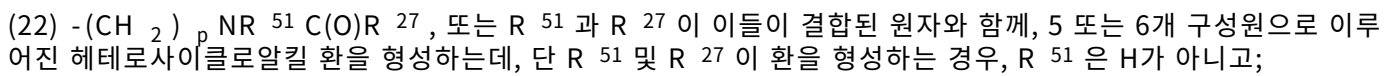
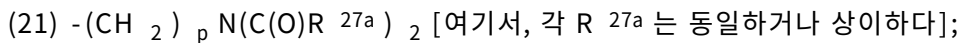
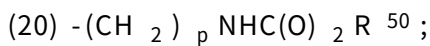
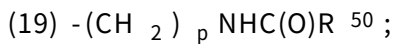
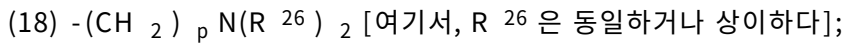
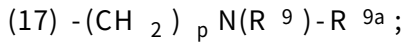
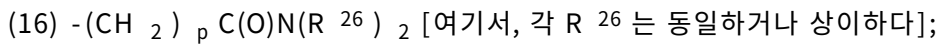
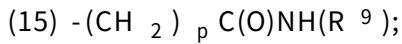
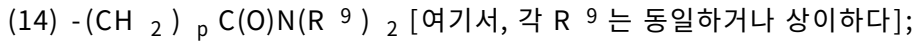
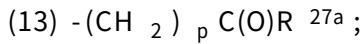
점선(---)은 임의의 결합을 나타내며;

X는 임의의 결합이 부재하는 경우에는 N 또는 CH를 나타내고, 임의의 결합이 존재하는 경우에는 C를 나타내고;

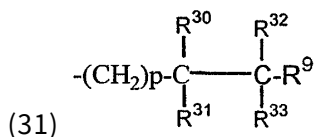
탄소 원자 5와 탄소 원자 6 사이에 임의의 결합이 존재하는 경우, 탄소원자 5에는 하나의 A 치환체 만이 결합되고 탄소원자 6에는 하나의 B 치환체 만이 결합되며, A 또는 B는 H 이외의 것이고;

탄소 원자 5와 탄소 원자 6 사이에 임의의 결합이 존재하지 않는 경우, 탄소 원자 5에는 2개의 A 치환체가 결합되고, 탄소 원자 6에는 2개의 B 치환체가 결합되는데, 각 A 및 B 치환체는

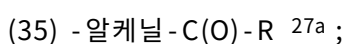
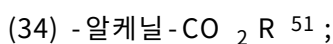
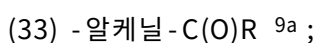
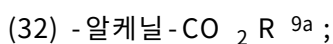
- (1) -H;
- (2) $-R^9$;
- (3) $-R^9-C(O)-R^9$;
- (4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$;
- (5) $-(CH_2)_p R^{26}$;
- (6) $-C(O)N(R^9)_2$ [여기서, 각 R^9 는 동일하거나 상이하다];
- (7) $-C(O)NHR^9$;
- (8) $-C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$;
- (9) $-C(O)NHR^{26}$;
- (10) $-(CH_2)_p C(R^9)-O-R^{9a}$;
- (11) $-(CH_2)_p (R^9)_2$ [여기서, 각 R^9 는 동일하거나 상이하다];
- (12) $-(CH_2)_p C(O)R^9$;



[여기서, R^{30} 및 R^{31} 은 동일하거나 상이하다];



[여기서, R^{30} , R^{31} , R^{32} 및 R^{33} 은 동일하거나 상이하다];



(36) $(CH_2)_p$ -알케닐-CO₂-R⁵¹ ;

(37) $-(CH_2)_p$ C=NOR⁵¹ 및

(38) $-(CH_2)_p$ -프탈이미드

중에서 독립적으로 선택되고;

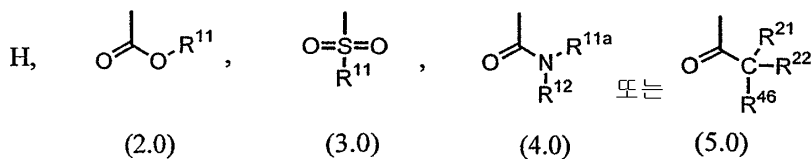
p는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

R¹ 및 R² 는 각각, H, 할로겐, -CF₃, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹⁵ (여기서, t는 0, 1 또는 2이다), -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹⁵, -CN, -NR¹⁰COOR¹⁵, -SR¹⁵C(O)OR¹⁵, -SR¹⁵N(R¹³)₂ [단, -SR¹⁵N(R¹³)₂ 중의 R¹⁵ 은 -CH₂ 가 아니고, R¹³ 는 각각 H 또는 -C(O)OR¹⁵ 중에서 독립적으로 선택된다], 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오, 알킬닐, 알케닐 또는 알킬(여기서, 상기 알킬 또는 알케닐 그룹은 할로겐, -OR¹⁰ 또는 -CO₂R¹⁰에 의해 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택되며;

R³ 및 R⁴ 는 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 H, 또는 상기 R¹ 및 R² 치환체 중의 어느 하나이고;

R⁵, R⁶, R⁷ 및 R^{7a} 은 각각 독립적으로 H, -CF₃, -COR¹⁰, 알킬 또는 아릴(여기서, 상기 알킬 또는 아릴은 -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹⁵, -NR¹⁰COOR¹⁵, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -C(O)R¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹⁵, -CO₂R¹⁰, 또는 OPO₃R¹⁰에 의해 임의로 치환된다)이거나, 또는 R⁵ 는 R⁶ 과 함께, =O 또는 =S를 나타내며;

R⁸ 은 다음 그룹



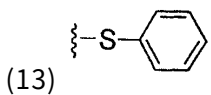
중에서 선택되고;

R⁹ 는

- (1) 헤테로아릴;
- (2) 치환된 헤테로아릴;
- (3) 아릴알콕시;
- (4) 치환된 아릴알콕시;
- (5) 헤테로사이클로알킬;
- (6) 치환된 헤테로사이클로알킬;
- (7) 헤테로사이클로알킬알킬;
- (8) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
- (9) 헤테로아릴알킬;
- (10) 치환된 헤테로아릴알킬;
- (11) 헤테로아릴알케닐;

- (12) 치환된 헤테로아릴알케닐;
- (13) 헤테로아릴알킬닐;
- (14) 치환된 헤테로아릴알킬닐;
- (15) 아릴알킬;
- (16) 치환된 아릴알킬;
- (17) 알케닐; 및
- (18) 치환된 알케닐 중에서 선택되는데,
상기 치환된 R⁹ 그룹은

- (1) -OH;
- (2) -CO₂R¹⁴;
- (3) -CH₂OR¹⁴;
- (4) 할로겐;
- (5) 알킬;
- (6) 아미노;
- (7) 트리틸;
- (8) 헤테로사이클로알킬;
- (9) 사이클로알킬;
- (10) 아릴알킬;
- (11) 헤테로아릴;
- (12) 헤테로아릴알킬; 및



중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;

R¹⁴ 는 H; 알킬; 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{9a} 는 알킬 또는 아릴알킬 중에서 선택되고;

R¹⁰ 은 H; 알킬; 아릴 또는 아릴알킬 중에서 선택되며;

R¹¹ 은

- (1) 알킬;
- (2) 치환된 알킬;

- (3) 아릴;
 - (4) 치환된 아릴;
 - (5) 사이클로알킬;
 - (6) 치환된 사이클로알킬;
 - (7) 헤테로아릴;
 - (8) 치환된 헤테로아릴;
 - (9) 헤테로사이클로알킬; 및
 - (10) 치환된 헤테로사이클로알킬
- 중에서 선택되고;

상기 치환된 R¹¹ 그룹은

- (1) -OH;
- (2) 할로겐; 및
- (3) 알킬 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 가지며;

R^{11a} 은

- (1) H;
 - (2) OH;
 - (3) 알킬;
 - (4) 치환된 알킬;
 - (5) 아릴;
 - (6) 치환된 아릴;
 - (7) 사이클로알킬;
 - (8) 치환된 사이클로알킬;
 - (9) 헤테로아릴;
 - (10) 치환된 헤테로아릴;
 - (11) 헤테로사이클로알킬; 및
 - (12) 치환된 헤테로사이클로알킬
- 중에서 선택되고;

상기 치환된 R^{11a} 그룹은

- (1) -OH;

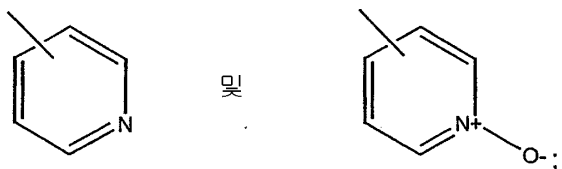
- (2) -CN;
- (3) -CF₃;
- (4) 할로겐;
- (5) 알킬;
- (6) 사이클로알킬;
- (7) 헤테로사이클로알킬;
- (8) 아릴알킬;
- (9) 헤테로아릴알킬;
- (10) 알케닐 및
- (11) 헤테로알케닐 중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며;

R¹² 은 H 또는 알킬 중에서 선택되고;

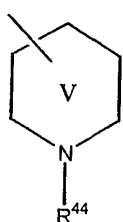
R¹⁵ 는 알킬 또는 아릴 중에서 선택되며;

R²¹, R²² 및 R⁴⁶ 은

- (1) -H;
- (2) 알킬;
- (3) 아릴;
- (4) 치환된 아릴(이는 알킬, 할로겐, CF₃ 또는 OH 중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다);
- (5) 사이클로알킬;
- (6) 치환된 사이클로알킬(이는 알킬, 할로겐, CF₃ 또는 OH 중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다);
- (7) 다음 식의 헤테로아릴



- (8) 다음 식의 헤테로사이클로알킬



중에서 독립적으로 선택되고;

R⁴⁴ 는

(1) -H;

(2) 알킬;

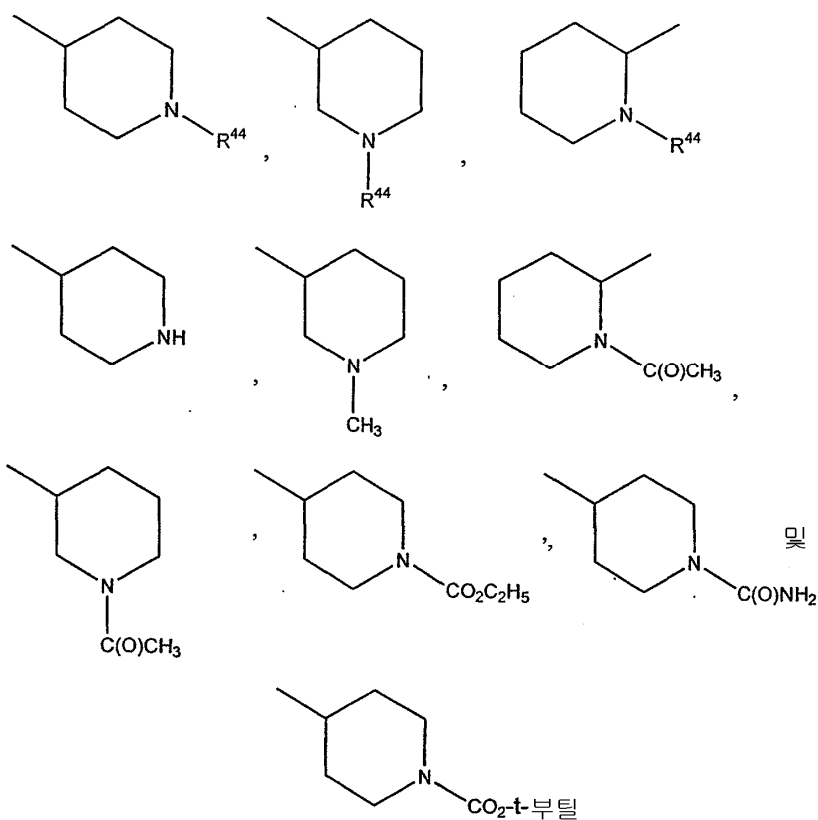
(3) 알킬카보닐;

(4) 알킬옥시 카보닐;

(5) 할로알킬 및

(6) -C(O)NH(R⁵¹) 중에서 선택되며;

R²¹, R²² 또는 R⁴⁶ 가 상기 식의 헤테로사이클로알킬인 경우, 환 V는 다음과 같고



R²⁶ 은

(1) -H;

(2) 알킬;

(3) 알콕시;

(4) -CH₂-CN;

(5) R⁹;

(6) -CH₂CO₂H;

(7) -C(O)알킬 및

(8) CH₂CO₂ 알킬 중에서 선택되고;

R²⁷ 은

(1) -H;

(2) -OH;

(3) 알킬; 및

(4) 알콕시 중에서 선택되며;

R^{27a} 은

(1) 알킬; 및

(2) 알콕시 중에서 선택되고;

R³⁰ 내지 R³³ 은

(1) -H;

(2) -OH;

(3) =O;

(4) 알킬;

(5) 아릴; 및

(6) 아릴알킬 중에서 독립적으로 선택되며;

R⁵⁰ 은

(1) 알킬;

(2) 헤테로아릴;

(3) 치환된 헤테로아릴 및

(4) 아미노 중에서 선택되고;

상기 치환된 R⁵⁰ 그룹 상의 치환체는 알킬; 할로겐; 및 -OH 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{50a} 는

(1) 헤테로아릴;

(2) 치환된 헤테로아릴; 및

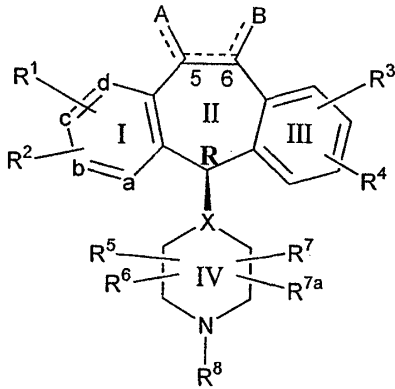
(3) 아미노 중에서 선택되고;

R⁵¹ 은 -H, 또는 알킬 중에서 선택된다.

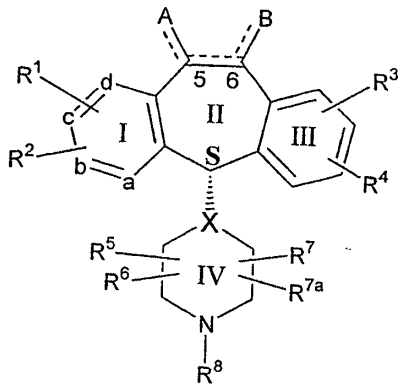
청구항 2.

제1항에 있어서, 다음 화학식 1.0A 또는 1.0B의 화합물:

화학식 1.0A



화학식 1.0B



상기식에서,

X는 CH 또는 N이고,

화학식 1.0A에서, C-5와 C-6 사이에 임의의 결합이 존재하는 경우, B는 H이고, C-5와 C-6 사이에 임의의 결합이 부재하는 경우, 각 B는 H이며;

화학식 1.0B에서, C-5와 C-6 사이에 임의의 결합이 존재하는 경우, A는 H이고, C-5와 C-6 사이의 임의의 결합이 부재하는 경우, 각 A는 H이다.

청구항 3.

제1항에 있어서,

R¹ 내지 R⁴가 각각, H 또는 할로 중에서 독립적으로 선택되고,

R⁵ 내지 R⁷이 H이며;

a가 N이고, 나머지 b, c 및 d가 탄소이거나 a, b, c 및 d가 탄소이고;

R⁸이 2.0 또는 4.0인 화합물.

청구항 4.

제2항에 있어서,

a가 N이고, 나머지 b, c 및 d가 탄소이며;

R¹ 내지 R⁴ 가 각각, H, Br 또는 Cl 중에서 독립적으로 선택되는

화학식 1.0A의 화합물.

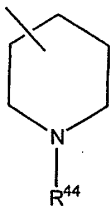
청구항 5.

제1항에 있어서,

- (1) R¹¹ 이 알킬, 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬 중에서 선택되고, 상기 치환된 그룹이 할로, 알킬 또는 아미노에 의해 치환되며;
- (2) R^{11a} 가 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬 중에서 선택되고, 상기 치환된 그룹이 할로, -CN 또는 CF₃에 의해 치환되며;
- (3) R¹², R²¹ 및 R²² 가 H이고;
- (4) R⁴⁶ 이 아릴, 치환된 아릴, 다음 식의 헤테로아릴



또는 다음 식의 헤테로사이클로알킬

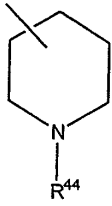


중에서 선택되며, 상기 치환된 그룹이 알킬, 알킬카보닐 또는 할로알킬에 의해 치환되고;

- (5) R⁴⁴ 가 H 또는 -C(O)NH₂ 중에서 선택되며;
- (6) R⁸ 이
 - (a) 그룹 2.0[여기서, R¹¹ 은 t-부틸 또는 사이클로헥실 중에서 선택된다];
 - (b) 그룹 3.0[여기서, R¹¹ 은 메틸 또는 t-부틸 중에서 선택된다];
 - (c) 그룹 4.0[여기서, R¹² 는 H이고 R^{11a} 은 t-부틸, 시아노페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐 또는 사이클로헥실 중에서 선택된다];
 - (d) 그룹 5.0[여기서, R²¹ 및 R²² 은 H이고 R⁴⁶ 은
 - (1) 다음 식의 헤테로아릴



또는 (2) 다음 식의 헤테로사이클로알킬



(여기서, R^{44} 는 $-C(O)NH_2$ 이다) 중에서 선택된다] 중에서 선택되는 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, R^8 이 그룹 4.0인 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, A 및 B 중의 하나가 H이고 다른 하나가 R^9 인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, R^9 가

- (1) 식 $-(CH)_n$ -헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알킬알킬;
 - (2) 식 $-(CH)_n$ -치환된 헤테로사이클로알킬의 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
 - (3) 식 $-(CH)_n$ -헤테로아릴의 헤테로아릴알킬; 및
 - (4) 식 $-(CH)_n$ -치환된 헤테로아릴의 치환된 헤테로아릴알킬 중에서 선택되는데, n 이 1, 2 또는 3이고, 상기 치환된 R^9 그룹에 대한 치환체가 각각,
 - (1) $-OH$;
 - (2) $-CO_2R^{14}$;
 - (3) $-CH_2OR^{14}$;
 - (4) 할로;
 - (5) 알킬;
 - (6) 아미노;
 - (7) 트리틸;
 - (8) 헤테로사이클로알킬;
 - (9) 아릴알킬;
 - (10) 헤테로아릴; 및
 - (11) 헤테로아릴알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- R^{14} 가 H 또는 알킬 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 9.

제8항에 있어서, R^9 가

- (1) $-(CH)_n$ -이미다졸릴;

(2) $-(CH)_n$ - 치환된 이미다졸릴;

(3) $-(CH)_n$ - 모르폴리닐;

(4) $-(CH)_n$ - 치환된 모르폴리닐;

(5) $-(CH)_n$ - 피페라지닐; 또는

(6) $-(CH)_n$ - 치환된 피페라지닐

[여기서, n 은 1, 2 또는 3이다]인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, C-5와 C-6 사이에 임의의 결합이 존재하고 A가 H이며 B가 R^9 이거나 또는 A가 R^9 이고 B가 H 이거나; 또는 C-5와 C-6 사이에 임의의 결합이 부재하고 각 A가 H이며, 하나의 B가 H이고 다른 B가 R^9 이거나 또는 하나의 A가 H이고, 다른 A가 R^9 이며 각 B가 H이고; R^1 내지 R^4 가 독립적으로 H 또는 할로이며; R^5 내지 R^{7a} 가 H이고; a가 N이고 나머지 b, c 및 d 치환체가 탄소이며; X가 N 또는 CH이고; R^8 이 그룹 2.0 또는 4.0인 화합물.

청구항 11.

제10항에 있어서, R^9 가

(1) 헤테로아릴;

(2) 치환된 헤테로아릴;

(3) 아릴알킬;

(4) 치환된 아릴알킬;

(5) 아릴알콕시;

(6) 치환된 아릴알콕시;

(7) 헤테로사이클로알킬;

(8) 치환된 헤테로사이클로알킬;

(9) 헤테로사이클로알킬알킬;

(10) 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;

(11) 헤테로아릴알킬;

(12) 치환된 헤테로아릴알킬;

(13) 알케닐;

(14) 치환된 알케닐;

(15) 헤테로아릴알케닐; 및

(16) 치환된 헤테로아릴알케닐 중에서 선택되는데,

상기 치환된 R^9 그룹에 대한 치환체가 각각

(1) $-OH$;

- (2) $-CO_2R^{14}$;
- (3) $-CH_2OR^{14}$;
- (4) 할로;
- (5) 알킬;
- (6) 아미노;
- (7) 트리틸;
- (8) 헤테로사이클로알킬;
- (9) 아릴알킬;
- (10) 헤테로아릴; 및
- (11) 헤테로아릴알킬 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{14} 가 H 또는 알킬 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 12.

제11항에 있어서, R^9 가

- (1) 식 $-(CH)_n$ -헤테로사이클로알킬의 헤테로사이클로알킬알킬;
- (2) 식 $-(CH)_n$ -치환된 헤테로사이클로알킬의 치환된 헤테로사이클로알킬알킬;
- (3) 식 $-(CH)_n$ -헤테로아릴의 헤테로아릴알킬; 및
- (4) 식 $-(CH)_n$ -치환된 헤테로아릴의 치환된 헤테로아릴알킬 중에서 선택되는데, 상기 치환된 R^9 그룹에 대한 치환체가 각각

- (1) $-OH$;
- (2) $-CO_2R^{14}$;
- (3) $-CH_2OR^{14}$;
- (4) 할로;
- (5) 알킬;
- (6) 아미노;
- (7) 트리틸;
- (8) 헤테로사이클로알킬;
- (9) 아릴알킬;
- (10) 헤테로아릴; 및
- (11) 헤테로아릴알킬 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 13.

제12항에 있어서, R⁸ 이 그룹 4.0이고 R¹² 가 H이며 R^{11a} 가

- (1) 알킬;
 - (2) 아릴;
 - (3) 치환된 아릴;
 - (4) 사이클로알킬 및
 - (5) 치환된 사이클로알킬 중에서 선택되는데,
- 상기 치환된 그룹에 대한 치환체가

- (1) 할로;
- (2) -CN; 또는
- (3) -CF₃ 중에서 선택되는 화합물.

청구항 14.

제12항에 있어서, R⁹ 가

- (1) -(CH₂)_n -이미다졸릴;
 - (2) -(CH₂)_n -치환된 이미다졸릴;
 - (3) -(CH₂)_n -모르폴리닐;
 - (4) -(CH₂)_n -치환된 모르폴리닐;
 - (5) -(CH₂)_n -피페라지닐; 또는
 - (6) -(CH₂)_n -치환된 피페라지닐
- [여기서, n은 1, 2 또는 3이다]인 화합물.

청구항 15.

제14항에 있어서, 임의의 결합이 존재하는 화합물.

청구항 16.

제15항에 있어서, R⁸ 이 그룹 4.0이고 R¹² 가 H이며 R^{11a} 가

- (1) 알킬;
 - (2) 아릴;
 - (3) 치환된 아릴;
 - (4) 사이클로알킬 및
 - (5) 치환된 사이클로알킬 중에서 선택되는데,
- 상기 치환된 그룹에 대한 치환체가

- (1) 할로;

(2) 시아노; 및

(3) CF₃ 중에서 선택되는 화합물.

청구항 17.

제16항에 있어서, R⁸ 이 그룹 4.0이고 R¹² 가 H이며 R^{11a} 가 치환된 페닐이고, 상기 치환된 그룹에 대한 치환체가

(1) -CN; 또는

(2) CF₃ 중에서 선택되는 화합물.

청구항 18.

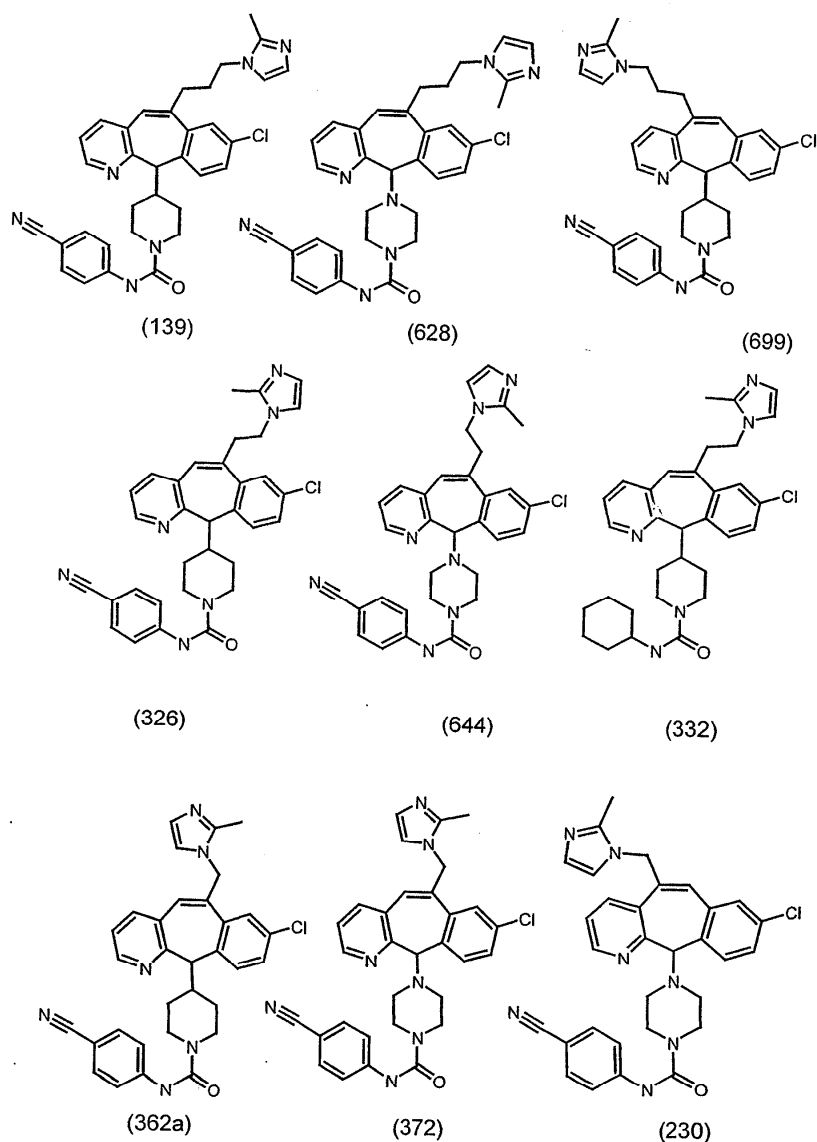
제14항에 있어서, 임의의 결합이 부재하는 화합물.

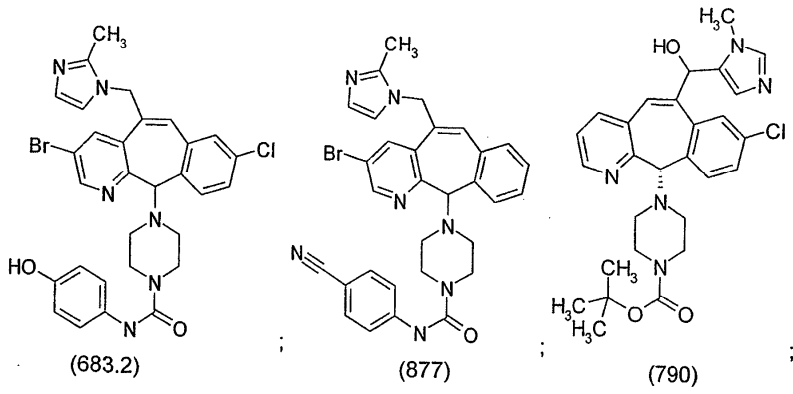
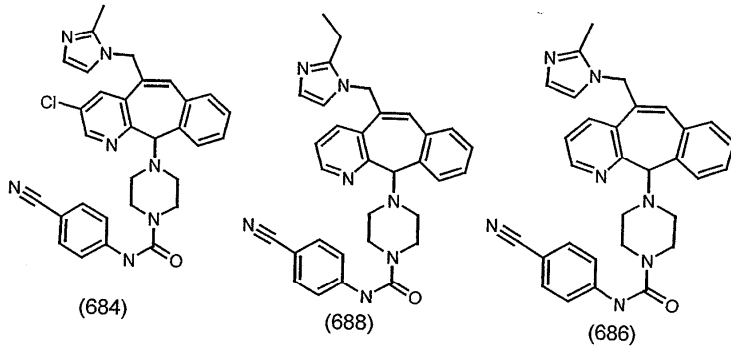
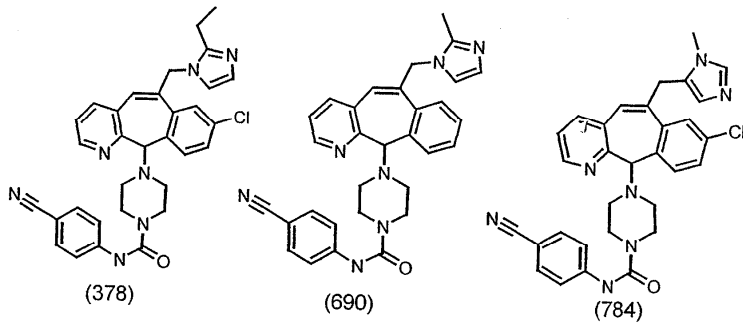
청구항 19.

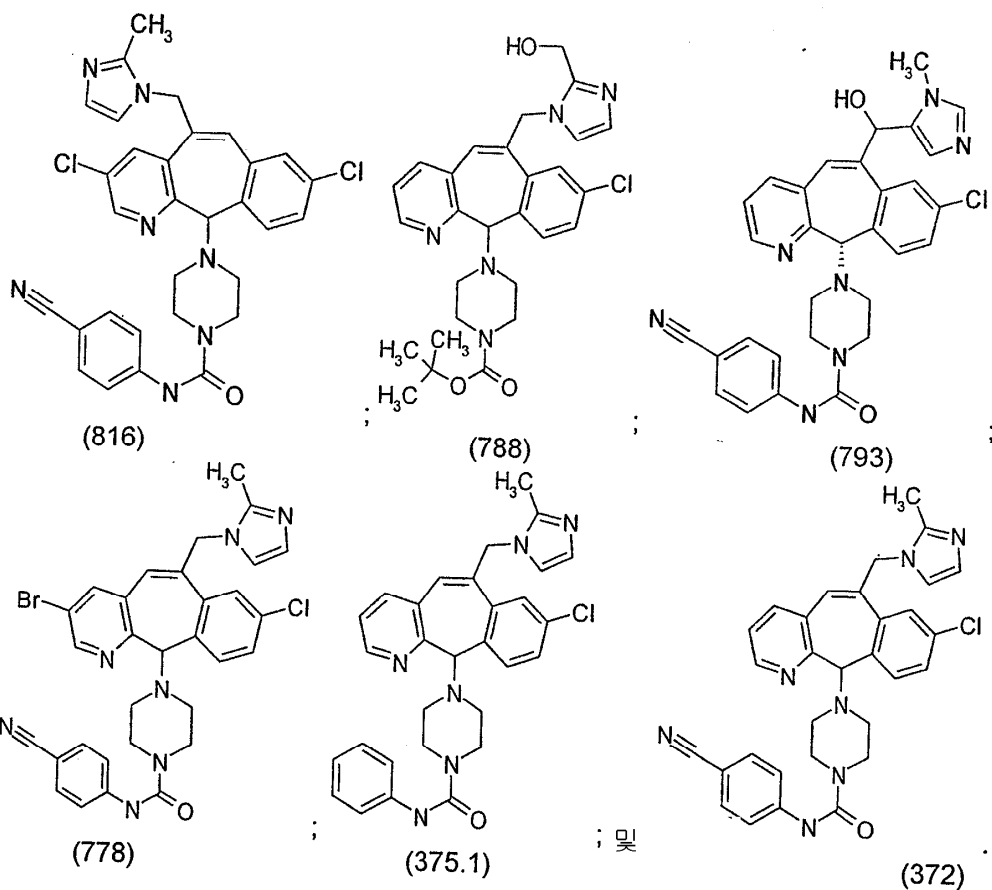
제1항에 있어서, 실시예 1 내지 505 중의 어느 하나로부터 선택되는 화합물.

청구항 20.

제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

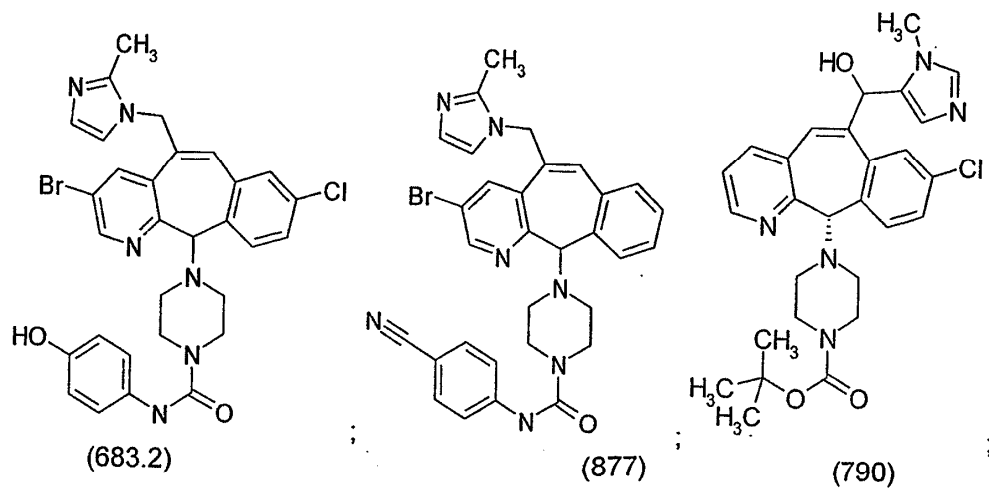


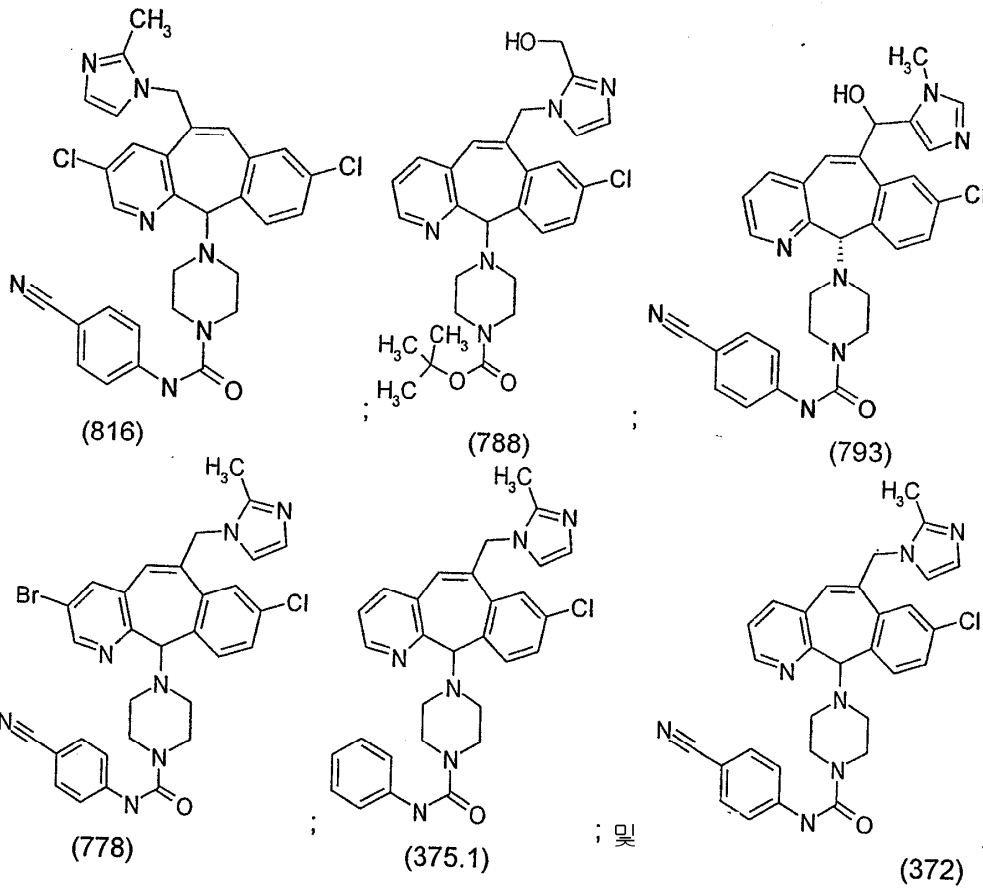




청구항 21.

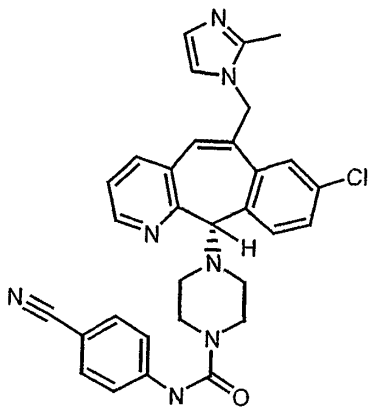
제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:





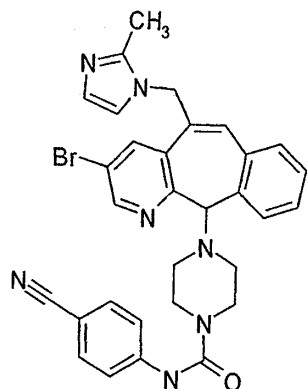
청구항 22.

제1항에 있어서, 다음 구조의 화합물:



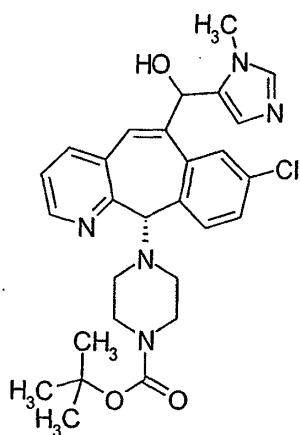
청구항 23.

제1항에 있어서, 다음 구조의 화합물:



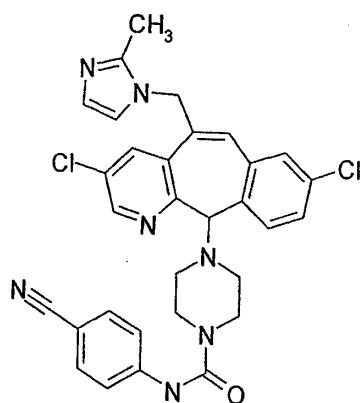
청구항 24.

제1항에 있어서, 다음 구조의 화합물:



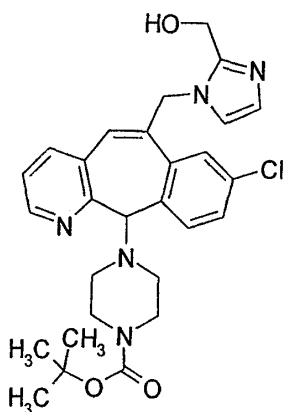
청구항 25.

제1항에 있어서, 다음 구조의 화합물:



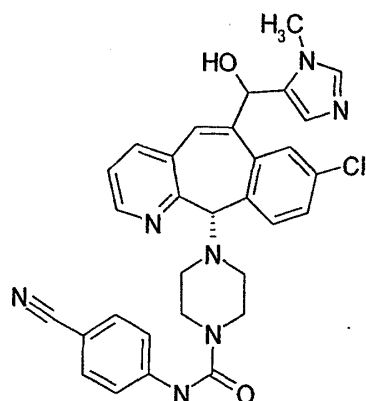
청구항 26.

제1항에 있어서, 다음 구조의 화합물:



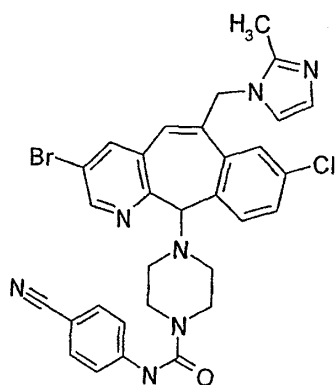
청구항 27.

제1항에 있어서, 다음 구조의 화합물:



청구항 28.

제1항에 있어서, 다음 구조의 화합물:



청구항 29.

유효량의 제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 30.

유효량의 제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 세포의 비정상적인 성장을 억제하는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 억제된 세포가 활성화 ras 온코진을 발현하는 종양 세포인 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 억제된 종양 세포가 췌장 종양 세포, 폐 종양 세포, 골수성 백혈병 종양 세포, 갑상선 포상 종양 세포, 척수이형성 종양 세포, 두부 및 목 종양 세포, 흑색종 종양 세포, 유방 종양 세포, 전립선 종양 세포, 난소 종양 세포, 방광 종양 세포, 신경교종 종양 세포 또는 결장 종양 세포인 방법.

청구항 33.

제30항에 있어서, 세포의 비정상적인 성장 억제가 ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제에 의해 유발되는 방법.

청구항 34.

제30항에 있어서, 억제제, Ras 단백질이 Ras 유전자 이외의 유전자에서의 온코진성 돌연변이의 결과로서 활성화되는 종양 세포의 억제인 방법.

청구항 35.

유효량의 제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항의 화합물을 유효량의 하나 이상의 화학요법제 및/또는 방사선과 조합하여 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하여, 증식성 질환 치료를 필요로 하는 환자에게서 증식성 질환을 치료하는 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 상기 증식성 질환이 폐암, 췌장암, 결장암, 골수성 백혈병, 흑색종, 갑상선 포상암, 두부 및 목 암, 난소암, 방광 암종, 신경교종, 척수이형성 증상, 유방암 및 전립선암 중에서 선택되는 방법.

청구항 37.

제36항에 있어서, 상기 증식성 질환이 폐암, 두부 및 목 암, 방광암, 유방암, 전립선암 및 골수성 백혈병 중에서 선택되는 방법.

청구항 38.

제35항 내지 제37항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화학요법제가 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토소진, 다카르바진, 테모졸로미드, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 젬시타빈, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 파클리탁셀(탁솔), 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스프라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드, 17 α -에티닐에스트라디올, 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메게스트롤아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 레우프로리드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 드롤록사핀 및 헥사메틸멜라민 중에서 선택된 항종양제인 방법.

청구항 39.

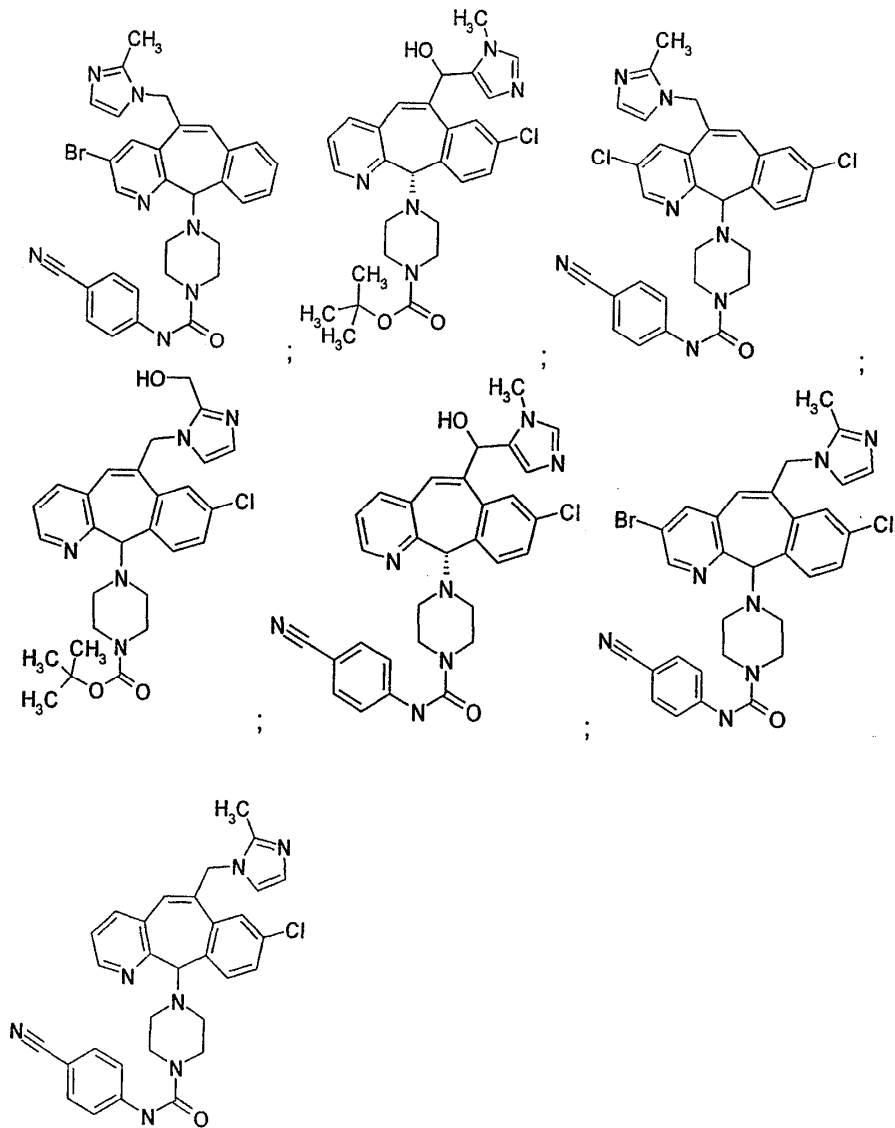
제35항 내지 제37항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화학요법제가 알로콜키신, 할리콘드린 B, 콜키신, 콜키티 유도체, 돌라스타틴 10, 마이탄신, 리족신, 파클리탁셀, 파클리탁셀 유도체, 티오콜키신, 트리틸 시스테인, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 설페이트, 에포틸론 A, 에포틸론, 디스코더몰리드, 에스트라무스틴, 노코다졸 및 MAP4 중에서 선택된, 미세소관에 영향을 미치는 제제인 방법.

청구항 40.

제35항 내지 제37항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화학요법제가 젬시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴, 탁소테레, 파클리탁셀 및 파클리탁셀 유도체 중에서 선택되는 방법.

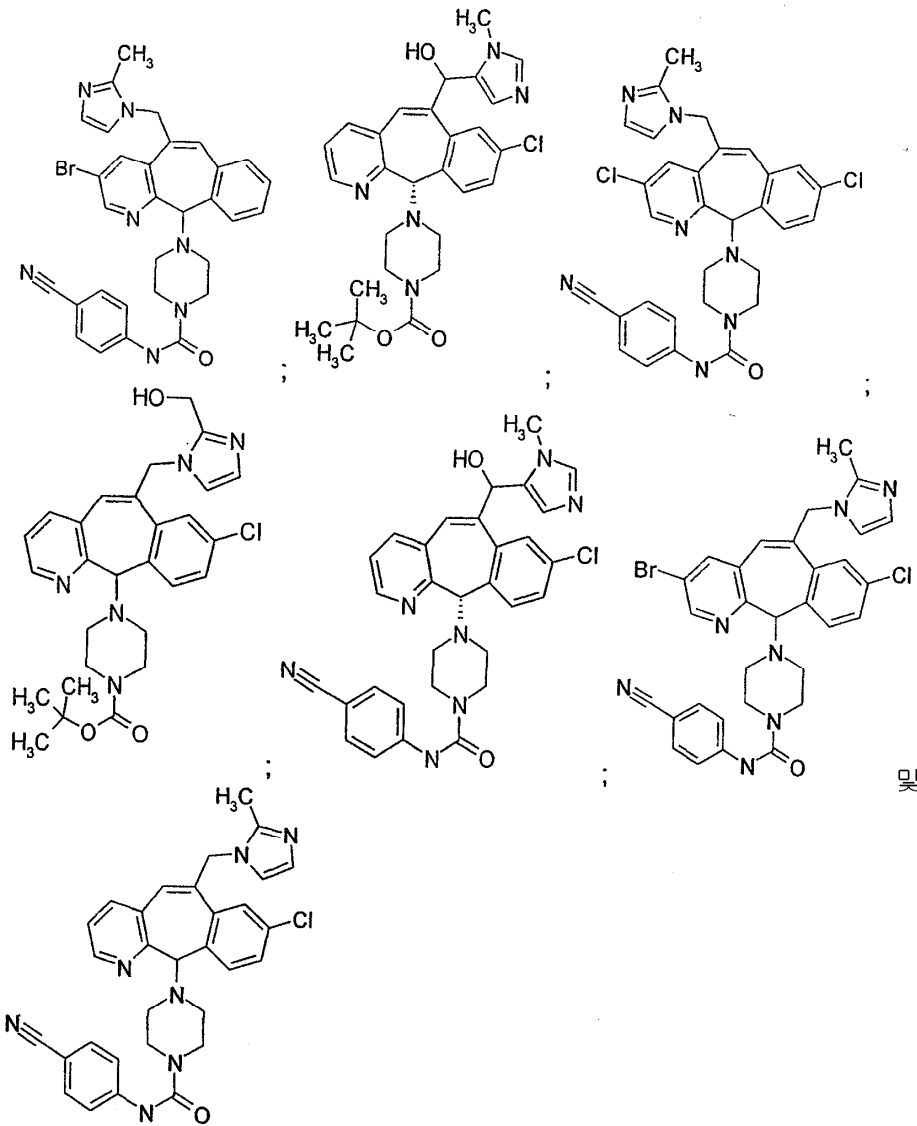
청구항 41.

제35항에 있어서, 제1항의 화합물이 다음 구조 중에서 선택되는 방법:



청구항 42.

제35항에 있어서, 치료된 증식성 질환이 폐암, 췌장암, 전립선암 및 골수성 백혈병 중에서 선택되고; 화학요법제가 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부선판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로미드, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 젬시타빈, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 파클리탁셀(탁셀), 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스프라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드, 17 α -에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메게스트롤아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 레우프로리드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡크산트론, 레바미솔, 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 드롤록사핀 및 헥사메틸멜라민 중에서 선택된 항종양제 및/또는 알로쿨키신, 할리콘드린 B, 쿨키신, 쿨키틴 유도체, 돌라스타틴 10, 마이탄신, 리족신, 파클리탁셀, 파클리탁셀 유도체, 티오킨, 트리틸 시스테인, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 설페이트, 에포틸론 A, 에포틸론, 디스코더몰리드, 에스트라무스틴, 노코다졸 및 MAP4 중에서 선택된, 미세소관에 영향을 미치는 제제이며; 제1항의 화합물 이 다음 구조 중에서 선택되는 방법:



청구항 43.

제42항에 있어서, 미세소관에 영향을 미치는 제제가 파클리탁셀, 파클리탁셀 유도체 또는 탁소테레인 방법.

청구항 44.

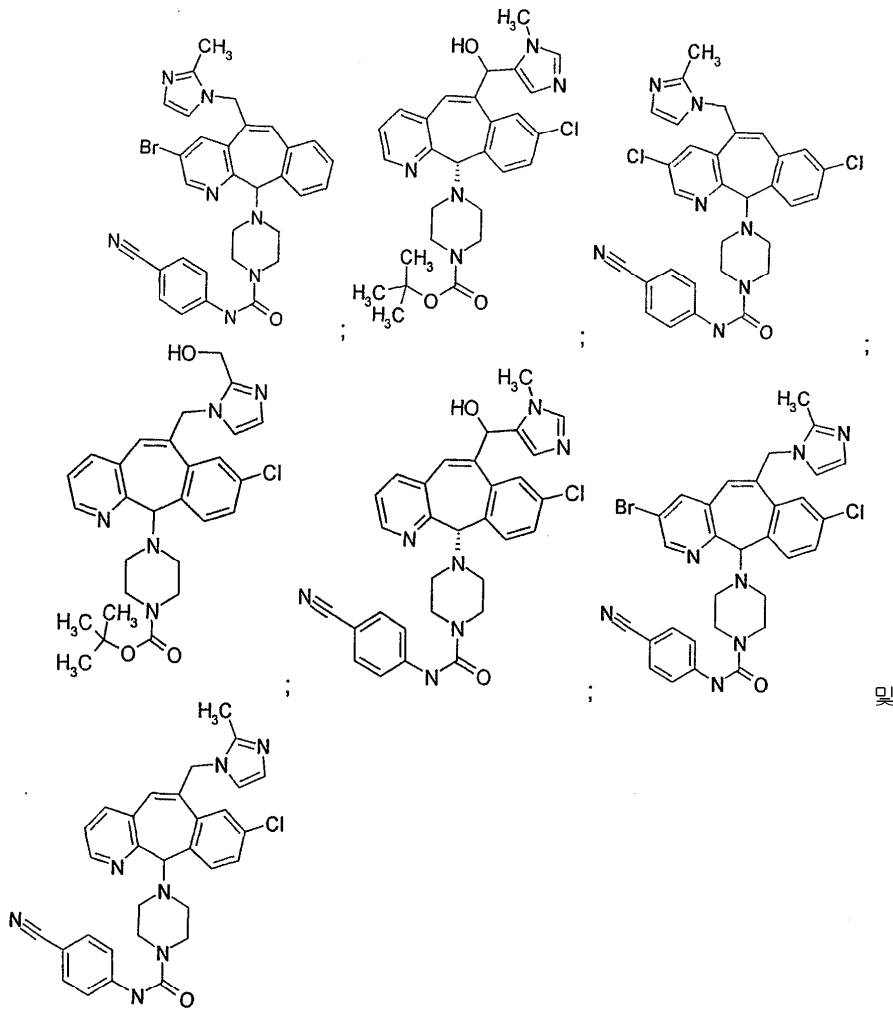
제42항에 있어서, 항종양제가 사이클로포스파미드, 5-플루오로우라실, 테모졸로미드, 빈크리스틴, 시스플라틴, 카보플라틴 및 잼시타빈 중에서 선택되는 방법.

청구항 45.

제42항에 있어서, 항종양제가 시스플라틴, 카보플라틴 및 잼시타빈 중에서 선택되는 방법.

청구항 46.

제42항에 있어서, 치료된 증식성 질환이 폐암, 두부 및 목 암, 방광암, 유방암, 전립선암 및 골수성 백혈병 중에서 선택되고; 화학요법제가 시스플라틴, 카보플라틴 및 잼시타빈 중에서 선택된 항종양제 및/또는 탁솔 및 탁소테레 중에서 선택된, 미세소관에 영향을 미치는 제제이며; 제1항의 화합물이 다음 구조 중에서 선택되는 방법:



청구항 47.

제42항에 있어서, 치료된 증식성 질환이 폐암이고; 화학요법제가 젬시타빈 및 시스플라틴 중에서 선택되는 방법.

청구항 48.

유효량의 제1항의 화합물을 유효량의 하나 이상의 시그널 형질도입 억제제와 조합하여 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하여, 증식성 질환 치료를 필요로 하는 환자에게서 증식성 질환을 치료하는 방법.

청구항 49.

제48항에 있어서, 치료된 증식성 질환이 폐암, 췌장암, 결장암, 골수성 백혈병, 흑색종, 갑상선 포상암, 두부 및 목 암, 난소암, 방광 암종, 신경교종, 척수이형성 증상, 유방암 및 전립선암 중에서 선택되는 방법.

청구항 50.

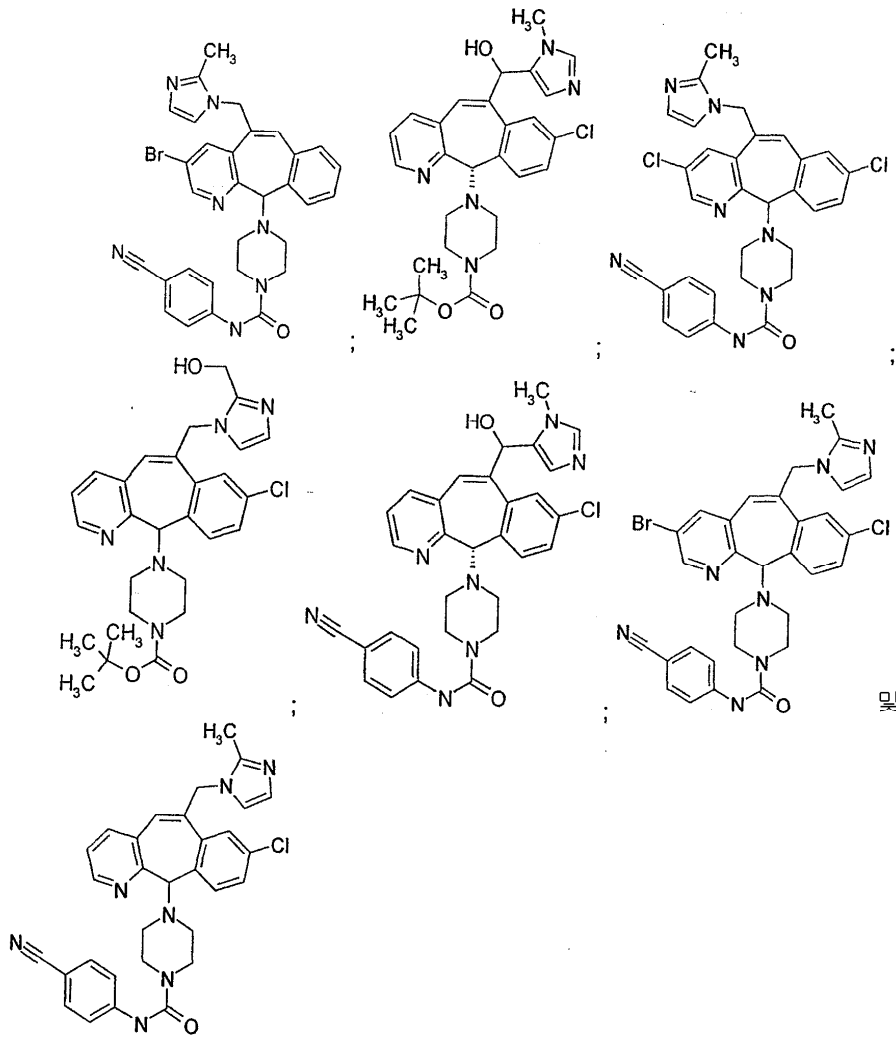
제49항에 있어서, 시그널 형질도입 억제제가 bcr/abl 키나제 억제제, 표피 성장 인자 수용체 억제제 및 her-2/neu 수용체 억제제 중에서 선택되는 방법.

청구항 51.

제49항에 있어서, 시그널 형질도입 억제제가 bcr/abl 키나제 억제제 글리벡(Gleevec), 표피 성장 인자 수용체 억제제, 이레사(Iressa), OSI-774, 임클론(Imclone) C225 및 압제닉스(Abgenix) ABX-EGF 및 her-2/neu 수용체 억제제 헤르셉틴(Herceptin) 중에서 선택되는 방법.

청구항 52.

제49항에 있어서, 치료된 증식성 질환이 폐암, 두부 및 목 암, 방광암, 유방암, 전립선암 및 골수성 백혈병 중에서 선택되고; 시그널 형질도입 억제제가 글리벡, 이레사, OSI-774, 임클론 C225, 압제닉스 ABX-EGF 및 헤르셉틴 중에서 선택되며; 제1항의 화합물이 다음 구조 중에서 선택되는 방법:



청구항 53.

증식성 질환 치료를 위해 조합하여 사용되는 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항의 화합물 및 하나 이상의 화학요법제의 용도.

청구항 54.

제53항에 있어서, 화학요법제가 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 테모졸로미드, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 젬시타빈, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 파클리탁셀(탁솔), 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스프라기나제, 인터페론, 에토포시드, 테니포시드, 17 α -에티닐에스트라디올, 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메게스트롤아세테이트, 타목시펜, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드로코르티스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 레우프로리드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미토크산트론, 레바미솔, 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 펠록사핀, 드롤록사핀 및 핵사메틸멜라민 중에서 선택된 항증양제인 용도.

청구항 55.

제53항에 있어서, 화학요법제가 알로콜키신, 할리콘드린 B, 콜키신, 콜키틴 유도체, 돌라스타틴 10, 마이탄신, 리족신, 파클리탁셀, 파클리탁셀 유도체, 티오콜키신, 트리틸 시스테인, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 설페이트, 에포틸론 A, 에포틸론, 디스코더몰리드, 에스트라무스틴, 노코다졸 및 MAP4 중에서 선택된, 미세소관에 영향을 미치는 제제인 용도.

청구항 56.

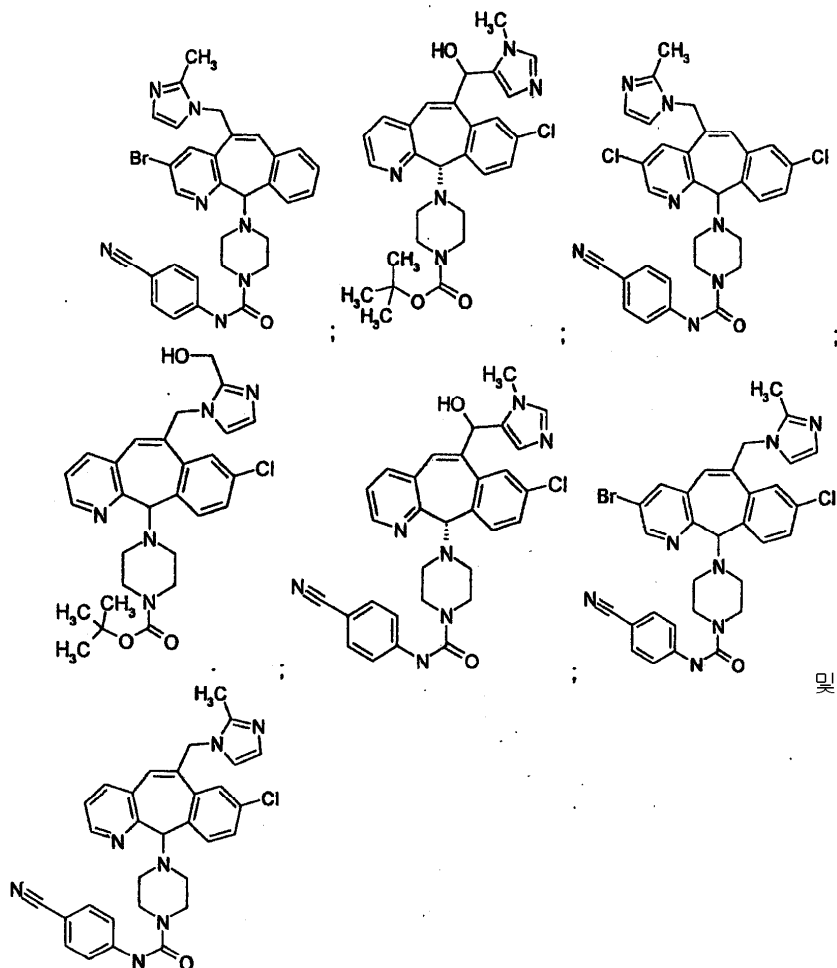
증식성 질환 치료를 위해 조합하여 사용되는 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항의 화합물 및 하나 이상의 시그널 형질도입 억제제의 용도.

청구항 57.

제56항에 있어서, 시그널 형질도입 억제제가 bcr/abl 억제제 글리벡, 표피 성장 인자 수용체 억제제, 이레사, OSI-774, 임클론 C225 및 압제닉스 ABX-EGF 및 her-2/neu 수용체 억제제 헤르셉틴 중에서 선택되는 용도.

청구항 58.

제53항 내지 제57항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1항의 화합물이 다음 구조 중에서 선택되는 용도:



청구항 59.

제53항 내지 제58항에 있어서, 치료된 증식성 질환이 폐암, 두부 및 목 암, 방광암, 유방암, 전립선암 및 골수성 백혈병 중에서 선택되는 용도.