



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년09월04일  
(11) 등록번호 10-0856996  
(24) 등록일자 2008년08월29일

(51) Int. Cl.  
*C07D 401/06* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2003-7011675  
(22) 출원일자 2003년09월05일  
심사청구일자 2007년01월16일  
번역문제출일자 2003년09월05일  
(65) 공개번호 10-2003-0080075  
(43) 공개일자 2003년10월10일  
(86) 국제출원번호 PCT/SE2002/000376  
국제출원일자 2002년03월05일  
(87) 국제공개번호 WO 2002/70492  
국제공개일자 2002년09월12일  
(30) 우선권주장  
0100764-0 2001년03월07일 스웨덴(SE)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO 01/45637 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제  
(72) 발명자  
브라운, 윌리엄  
캐나다에이치4에스1제트9퀘벡세인트로렌트프레드릭-밴팅7171아스트라제네카알앤디몬트리올  
플로백, 니콜라스  
캐나다에이치4에스1제트9퀘벡세인트로렌트프레드릭-밴팅7171아스트라제네카알앤디몬트리올  
(74) 대리인  
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 김용

(54) 디아릴메틸피페라진 유도체의 신규한 비대칭 제조 방법 및중간체로서의 신규한 비대칭 디아릴메틸아민

(57) 요약

본 발명은 디아릴메틸피페라진의 비대칭 합성에 관한 것이다. 상기 합성 방법은 상이한 *N*-알킬기를 갖는 거울상 이성질체적으로 순수한 다양한 아민의 제조를 가능하게 한다. 본 발명은 유기금속 화합물을 키랄 술핀이민에 비대칭 첨가하여 우세한 하나의 부분입체 이성질체 첨가 생성물을 얻고, 이후 이것을 상기 키랄 보조물의 절단에 의하여 순수한 거울상 이성질체로 전환하고, 이어서 알킬화 과정에 의하여 피페라진 고리를 합성하는 것을 포함한다.



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

(A) 화학식 II의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물을 화학식 III의 N,N-비스(2-클로로에틸)-2-니트로벤젠아미드와 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 얻는 단계,

(B) 상기 화학식 IV의 화합물의 2-니트로벤젠술포닐기를 표준 상태에 의해서 절단하여 화학식 V의 화합물을 얻는 단계, 및

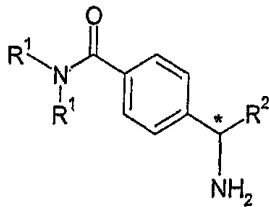
(C) 상기 화학식 V의 화합물을 표준 상태 하에서

(i) 화학식  $\text{Ar-CH}_2\text{-X}$ 의 화합물 (식 중, Ar은 하기 정의된 것과 같고, X는 할로젠임) 및 적합한 염기, 또는

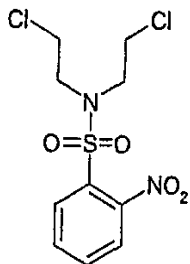
(ii) 화학식  $\text{Ar-CHO}$ 의 화합물 (식 중, Ar은 하기 정의된 것과 같음) 및 적합한 환원제

를 사용하여 알킬화하여 화학식 I의 화합물을 얻는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

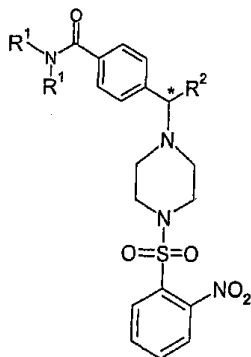
<화학식 II>



<화학식III>

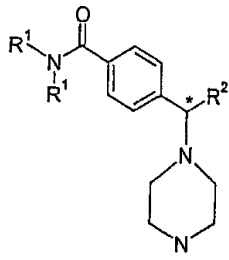


<화학식 IV>

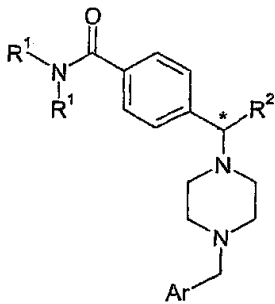




<화학식 V>

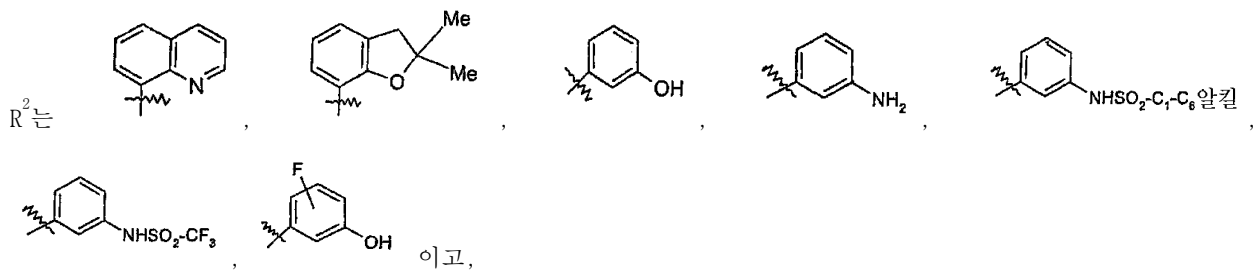


<화학식 I>



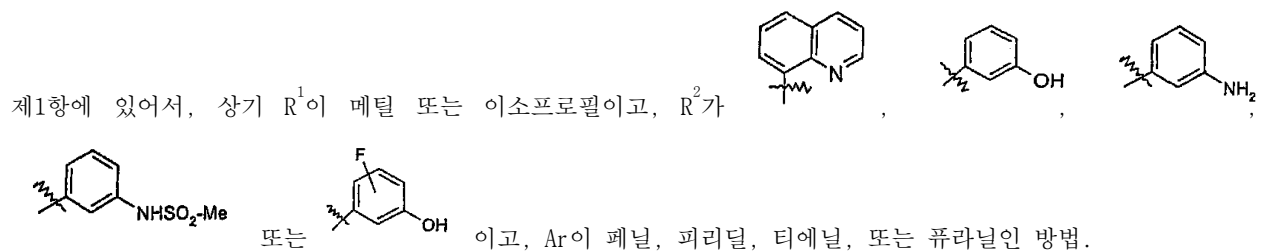
상기 식들에서,

R¹은 C₁-C₆ 알킬이고,

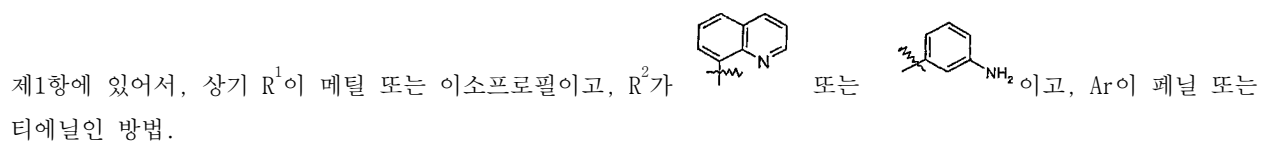


Ar은 페닐, 피리디닐, 티에닐, 퓨라닐, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴 중 임의의 1종으로부터 선택된다.

청구항 2



청구항 3



청구항 4



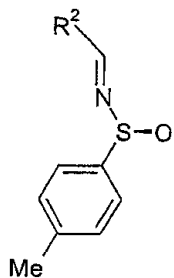
제1항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물이

(A) (1R,2S,5R)-(-)-멘틸 (S)-p-톨루엔술피네이트 또는 (1R,2S,5R)-(+)-멘틸 (R)-p-톨루엔술피네이트를 리튬 헥사메틸디실라잔 및 화학식  $R^2-CHO$ 의 화합물 (식 중,  $R^2$ 는 제1항에서 정의된 것과 같음)과 반응시켜, 화학식 VII의 술피민 또는 그의 거울상 이성질체를 얻는 단계,

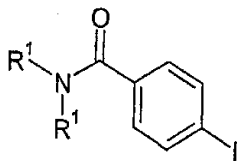
(B) 화학식 VIII의 p-요오도-벤즈아미드 유도체를 알킬 리튬 시약과 반응시키고, 그 후 상기 단계 A에서 제조된 술피이미드를 첨가하여 화학식 IX의 화합물을 얻는 단계, 및

(C) 화학식 IX의 화합물을 간단한 산처리에 의해 가메탄올 분해하여 화학식 II의 화합물을 얻는 단계에 의하여 제조된 것인 방법.

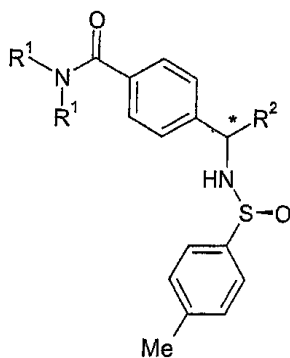
<화학식 VII>



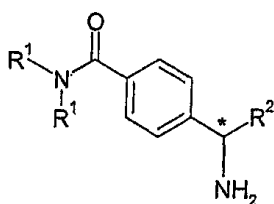
<화학식 VIII>



<화학식 IX>



<화학식 II>



상기 식들에서,



$R^1$  및  $R^2$ 는 제1항에서 정의된 것과 같다.

### 청구항 5

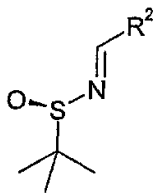
제1항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물이

(A) 화학식  $R^2$ -CHO의 알데히드 (식 중,  $R^2$ 는 제1항에서 정의된 것과 같음)를 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판술폰아미드 또는 (S)-(-)-2-메틸-2-프로판술폰아미드와 반응시켜 화학식 X의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체를 얻는 단계,

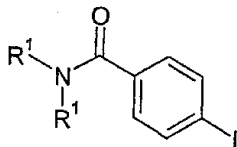
(B) 화학식 VIII의 p-요오도-벤즈아미드 유도체를 알킬 리튬 시약과 반응시키고, 그 후 상기 단계 A에서 제조된 술폰아미드를 첨가하여 화학식 XI의 화합물을 얻는 단계, 및

(C) 화학식 XI의 화합물을 간단한 산처리에 의해 가메탄올 분해하여 화학식 II의 화합물을 얻는 단계에 의하여 제조된 것인 방법.

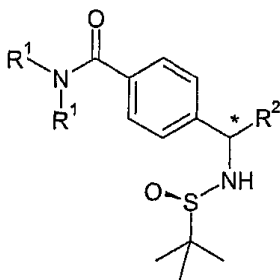
<화학식 X>



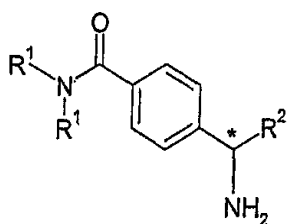
<화학식 VIII>



<화학식 XI>



<화학식 II>



상기 식들에서,



$R^1$  및  $R^2$ 는 제1항에서 정의된 것과 같다.

# 청구항 6

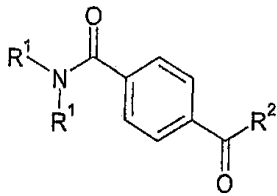
제1항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물은

(A) 화학식 XII의 케톤을 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판술피나미드 또는 (S)-(-)-2-메틸-2-프로판술피나미드와 반응시켜 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체를 얻는 단계,

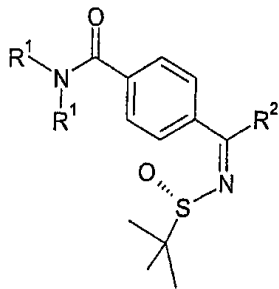
(B) 수소화물 공여 시약을 사용하여 화학식 XIII의 화합물을 환원시켜 화학식 XI의 화합물을 얻는 단계, 및

(C) 화학식 XI의 화합물을 간단한 산처리에 의해 가메탄올 분해하여 화학식 II의 화합물을 얻는 단계에 의하여 제조된 것인 방법.

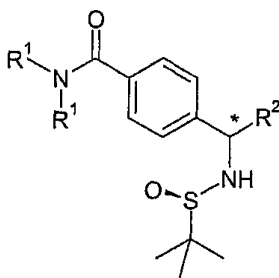
<화학식 XII>



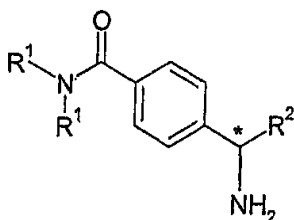
<화학식 XIII>



<화학식 XI>



<화학식 II>





상기 식들에서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 제1항에서 정의된 것과 같다.

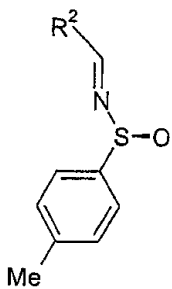
#### 청구항 7

(A) (1R,2S,5R)-(-)-멘틸 (S)-p-톨루엔설피네이트 또는 (1R,2S,5R)-(+)-멘틸 (R)-p-톨루엔설피네이트를 리튬 헥사메틸디실라잔 및 화학식  $R^2$ -CHO의 화합물 (식 중,  $R^2$ 는 하기 정의된 것과 같음)과 반응시켜 화학식 VII의 설파민 또는 그의 거울상 이성질체를 얻는 단계,

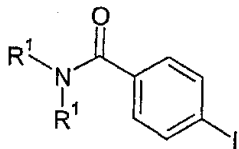
(B) 화학식 VIII의 p-요오도-벤즈아미드 유도체를 알킬 리튬 시약과 반응시키고, 그 후 상기 A 단계에서 제조된 설파이미드를 첨가하여 화학식 IX의 화합물을 얻는 단계, 및

(C) 화학식 IX의 화합물을 간단한 산처리에 의해 가메탄올 분해하여 화학식 II의 화합물을 얻는 단계를 포함하는, 화학식 II의 화합물의 제조 방법.

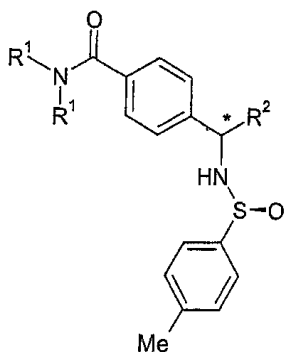
<화학식 VII>



<화학식 VIII>

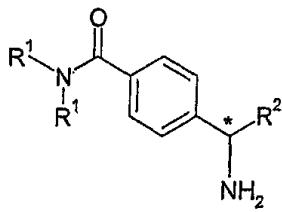


<화학식 IX>



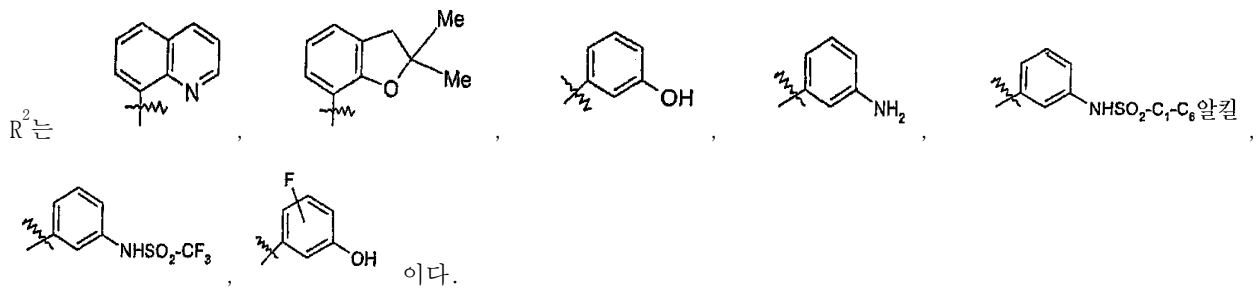


<화학식 II>



상기 식들에서,

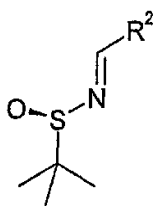
R¹은 C₁-C₆ 알킬이고,



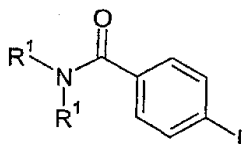
### 청구항 8

- (A) 화학식 R²-CHO의 알데히드 (식 중, R²는 하기 정의된 것과 같음)를 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판술폰아미드 또는 (S)-(-)-2-메틸-2-프로판술폰아미드와 반응시켜 화학식 X의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체를 얻는 단계,
- (B) 화학식 VIII의 p-요오도-벤즈아미드 유도체를 알킬 리튬 시약과 반응시키고, 그 후 상기 A 단계에서 제조된 술폰아미드를 첨가하여 화학식 XI의 화합물을 얻는 단계, 및
- (C) 화학식 XI의 화합물을 간단한 산처리에 의해 가메탄올 분해하여 화학식 II의 화합물을 얻는 단계를 포함하는, 화학식 II의 화합물의 제조 방법.

<화학식 X>

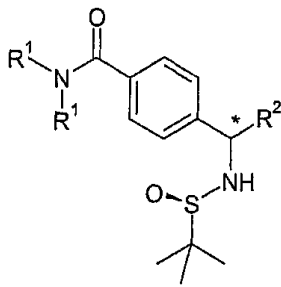


<화학식 VIII>

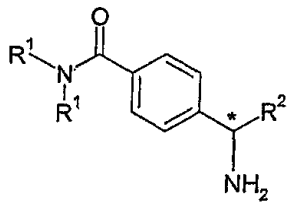




<화학식 XI>

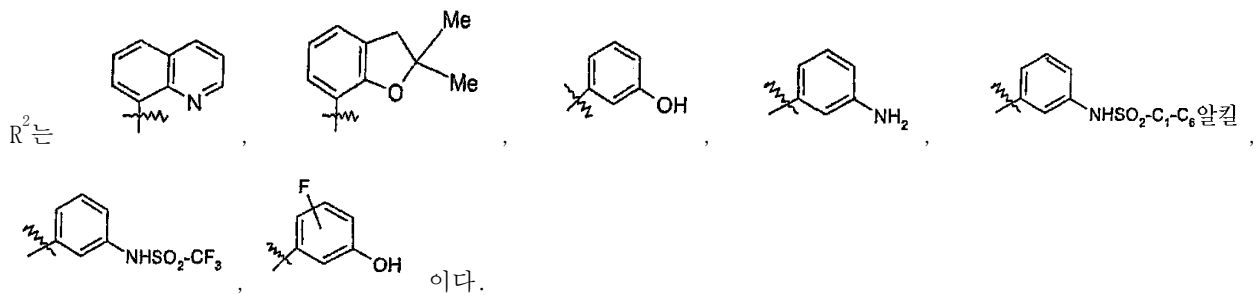


<화학식 II>



상기 식들에서,

R¹은 C₁-C₆ 알킬이고,



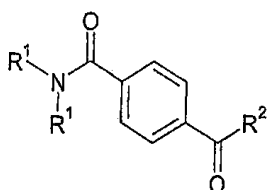
### 청구항 9

(A) 화학식 XII의 케톤을 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판술폰아미드 또는 (S)-(-)-2-메틸-2-프로판술폰아미드와 반응시켜 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체를 얻는 단계,

(B) 수소화물 공여 시약을 사용하여 화학식 XIII의 화합물을 환원시켜 화학식 XI의 화합물을 얻는 단계, 및

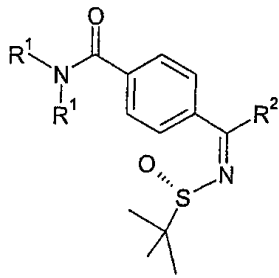
(C) 화학식 XI의 화합물을 간단한 산처리기에 의해 가메탄을 분해하여 화학식 II의 화합물을 얻는 단계를 포함하는, 화학식 II의 화합물의 제조 방법.

<화학식 XII>

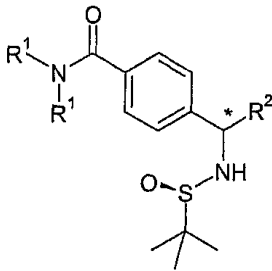




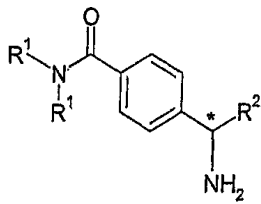
<화학식 XIII>



<화학식 XI>

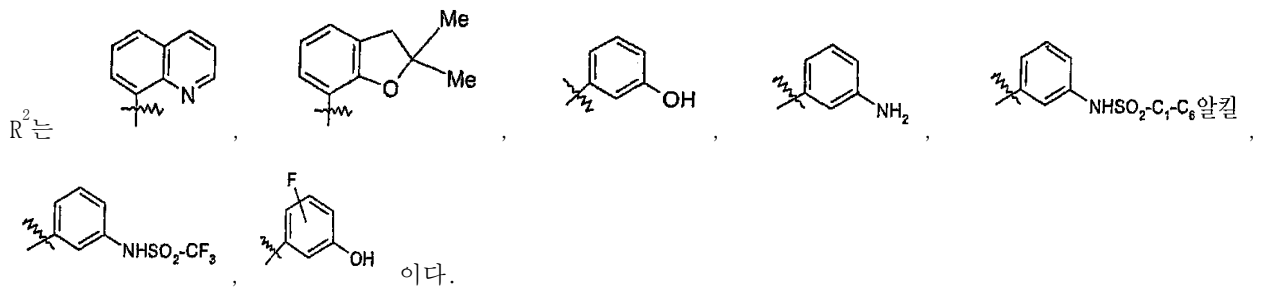


<화학식 II>



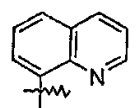
상기 식들에서,

R¹은 C₁-C₆ 알킬이고,

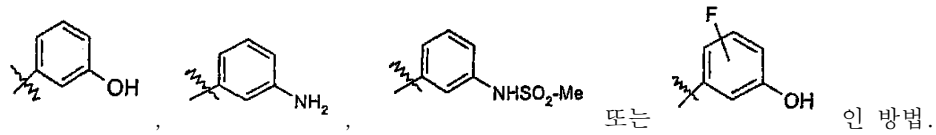


청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R¹이 메틸 또는 이소프로필이고, 상기 R²가

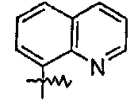




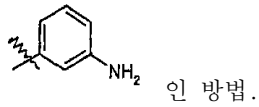


#### 청구항 11

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$ 이 메틸 또는 이소프로필이고, 상기  $R^2$ 가



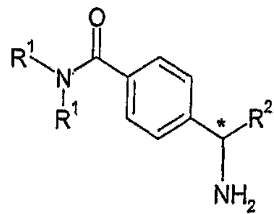
또는



#### 청구항 12

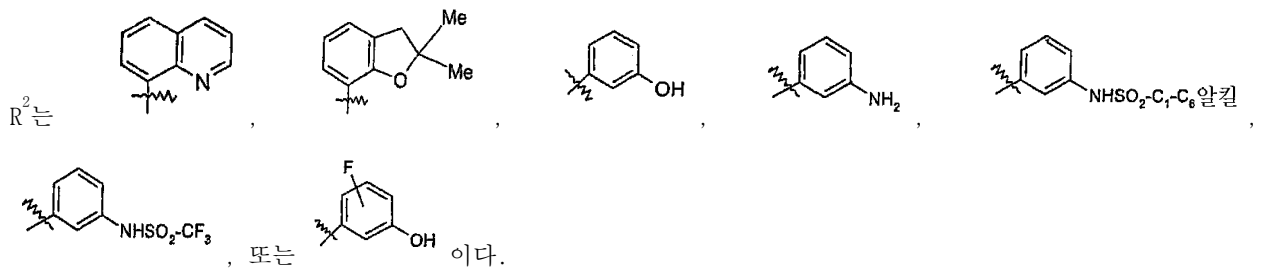
하기 화학식 II의 화합물.

<화학식 II>



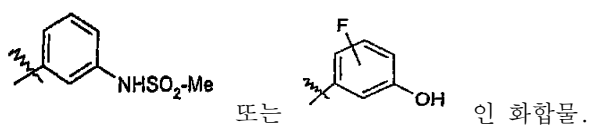
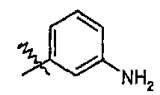
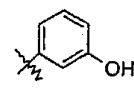
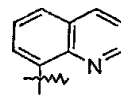
상기 식에서,

$R^1$ 은  $C_1-C_6$  알킬이고,



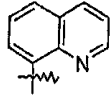
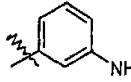
#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기  $R^1$ 이 메틸 또는 이소프로필이고, 상기  $R^2$ 가



#### 청구항 14



제12항에 있어서, 상기  $R^1$ 이 메틸 또는 이소프로필이고, 상기  $R^2$ 가  또는 인 화합물.

## 청구항 15

삭제

## 명세서

### 기술분야

<1> 본 발명은 디아릴메틸피페라진 유도체의 신규한 비대칭 제조 방법 및 중간체로서의 신규한 비대칭 디아릴메틸아민에 관한 것이다.

### 배경기술

<2> 디아릴메틸아민은 예컨대 디아릴메틸피페라진과 같은 생물학적 활성을 갖는 많은 화합물에 존재하는 중요한 아민의 종류이며, 이러한 화합물의 합성에서 주요 중간체를 구성한다. 결정화에 의한 부분입체 이성질체의 분할에 의존하는 거울상 이성질체적으로 순수한 디아릴메틸-아민 및 -피페라진의 대부분의 제조에서는 상기 물질의 절반이 버려진다.

<3> 디아릴메틸피페라진의 비대칭 합성에 대해서는 거의 보고가 없다. 본 발명은 중간체로서 비대칭 디아릴메틸아민을 사용하여 높은 수율 및 거울상 이성질체적인 순도로 디아릴메틸피페라진을 비대칭 합성하는 간단하고 실용적인 방법을 개시한다. 상기 방법은 유기금속 화합물을 키랄 술핀이민에 부분입체 선택적으로 첨가하는 것에 의존한다.

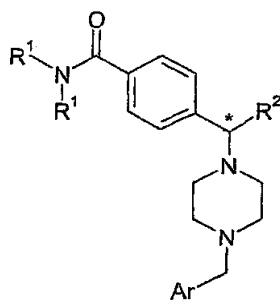
<4> 디아릴메틸피페라진 유도체는 특히 문헌 WO 93/15062, WO 95/04051 및 WO 97/23466에 진통 효과를 갖는 것으로 공지되어 있다. 상기 디아릴메틸피페라진 유도체는 N-비치환 피페라진 유도체를 출발물질로 하여 제조되고, 이후 알킬화되어 소망하는 디아릴메틸피페라진을 얻게 된다.

### 발명의 상세한 설명

<5> 디아릴메틸피페라진의 비대칭 합성이 개시된다. 상기 합성 방법은 상이한 *N*-알킬기를 갖는 다양한 이성질체적으로 순수한 아민의 제조를 가능하게 한다. 본 발명은 유기금속 화합물을 키랄 술핀이민에 비대칭 첨가하여 우수한 하나의 부분입체 이성질체의 형태로 첨가생성물을 얻는 것과 관련된다. 크로마토그래피 또는 결정화로 정제한 후, 계속해서 상기 순수한 부분입체 이성질체는 키랄 보조물의 절단에 의해 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환될 수 있고, 이어서 알킬화 과정에 의해 피페라진 고리가 합성된다.

<6> 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 신규한 비대칭 제조 방법에 관한 것이다.

### 화학식 I

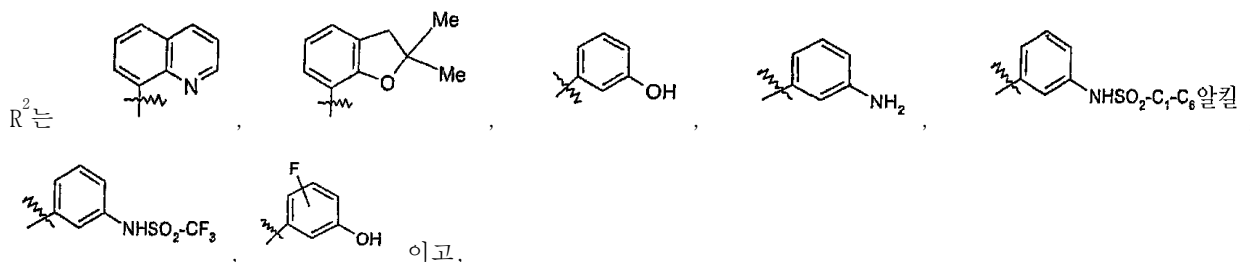


<7>

<8> 상기 식에서,  $R^1$ 은  $C_1$ - $C_6$  알킬이고,



<9>



<10>

Ar은 페닐, 피리디닐, 티에닐, 퓨라닐, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴 중 임의의 1종으로부터 선택된다.

<11>

본 명세서에 사용된 용어 " $C_1-C_6$  알킬"은 1 내지 6의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 나타낸다. 상기  $C_1-C_6$  알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸 및 직쇄형- 및 분지형-고리 펜틸 및 헥실기를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

<12>

용어 " $C_1-C_6$  알콕시"는  $C_1-C_6$  알킬이 상기 정의된 것과 같은, O- $C_1-C_6$  알킬기를 나타낸다.

<13>

용어 "할로젠"에는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도가 포함된다.

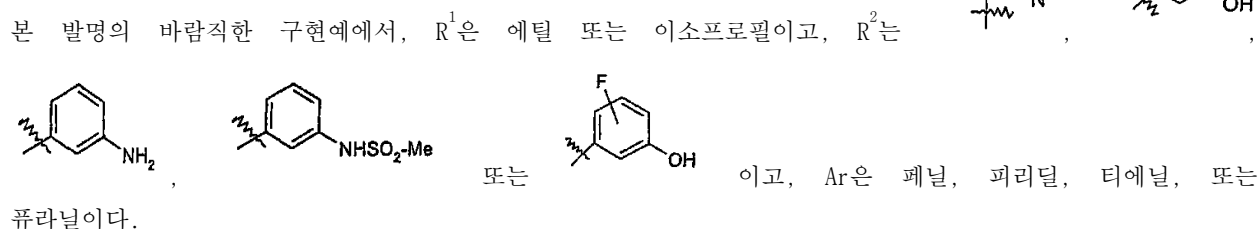
<14>

용어 "수소화물 공여 시약"은 수소화물을 이민에 전달하여 그에 의해 상응하는 아민을 얻을 수 있는 화합물을 나타낸다. 이러한 수소화물 공여 시약의 예로는 붕수소화나트륨, 시아노붕수소화나트륨 및 트리아세톡시붕수소화나트륨을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

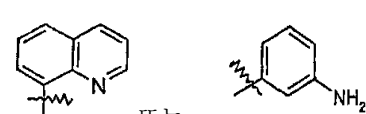
<15>

모든 화학식에서 비대칭 중심은 "\*"로 표시된다. 따라서, 본 발명은 분리된 R-거울상 이성질체 또는 대응되는 분리된 S-거울상 이성질체 중 하나와 같은, 화학식 I의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명에 따라 제조된 분리된 거울상 이성질체는 예시된 화합물, 예컨대 (+)-6의 광학 회전성을 표시함으로써 나타낼 수도 있다.

<16>

본 발명의 바람직한 구현예에서,  $R^1$ 은 에틸 또는 이소프로필이고,  $R^2$ 는  이고, Ar은 페닐, 피리디닐, 티에닐, 또는 퓨라닐이다.

<17>

본 발명의 보다 바람직한 구현예에서,  $R^1$ 은 에틸 또는 이소프로필이고,  $R^2$ 는  또는 이고, Ar은 페닐, 또는 티에닐이다.

<18>

각각의  $R^2$  및 Ar 헤테로방향족 고리는 임의로 그리고 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$  알콕시, 클로로, 플루오로, 브로모, 및 요오도 기로부터 선택되는 최대 세 개의 추가적인 치환기에 의해 더 치환될 수 있다. 바람직한 치환기는 메틸이다. 상기 헤테로방향족 고리 상의 치환은 상기 고리 시스템 상의 임의의 위치에서 가능하다.

<19>

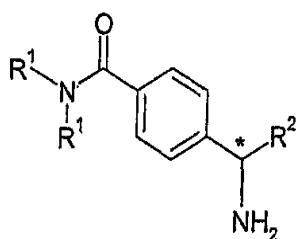
단계 1

<20>

본 발명의 신규한 비대칭 방법은 하기 화학식 II의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물을 하기 화학식 III의 N,N-비스(2-클로로에틸)-2-니트로벤젠아미드와 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 얻는 단계를 포함한다.

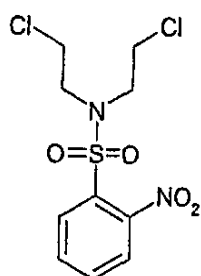


화학식 II



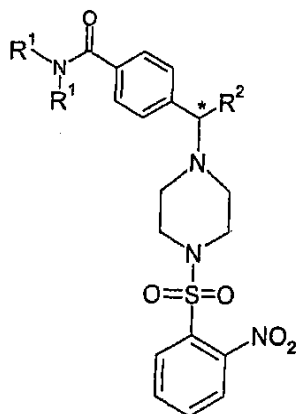
<21>

화학식 III



<22>

화학식 IV



<23>

<24> 상기 식들에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의된 것과 같다.

<25> 상기 반응은 용매 내에서, 환류와 같은 승온에서, 삼차 아민과 같은 염기의 존재 하에서, 10 내지 50시간 동안 수행된다. 예컨대 1.5 내지 6과 같은 몰 과량의 N,N-비스(2-클로로에틸)-2-니트로벤젠설포나미드가 사용되고, 바람직하게는 부분적으로 첨가되어 반응을 완결시킨다.

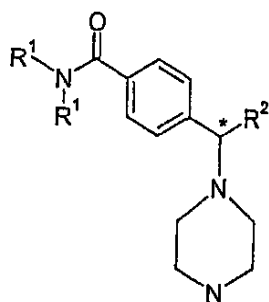
<26> 2-니트로벤젠설포나미드의 사용은 이것이 놀랍게도 그의 상태를 이용하여 절단될 수 있기 때문에 유리하다. 이러한 2-니트로벤젠설포나미드의 온건한 (mild)상태는 톨루엔설포네이트 (토실레이트)기와 같은 다른 기에 대한 상응하는 상태보다 더 온건하다. 온건한 탈보호 상태는 보다 깨끗한 반응 프로파일 (profile), 보다 적은 부산물, 보다 쉬운 정제 및 증가된 수율을 가져온다. 따라서, 2-니트로벤젠설포네이트기는 본 발명에 따라 사용되는 바람직한 N-보호기이다.

<27> 단계 2

<28> 이후, 상기 화학식 IV의 화합물의 2-니트로벤젠설포닐기를 표준 상태, 즉 티오펜올 또는 머캅토아세트산과 같은 황 친핵체의 사용에 의해, 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에서 절단하여 하기 화합물 V의 화합물을 얻는다.



# 화학식 V



<29>

<30> 상기 식에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의된 것과 같다.

<31> 단계 3

<32> 이후, 상기 화학식 V의 화합물을 표준 상태 하에서

<33> (i) 화학식 Ar-CH<sub>2</sub>-X의 화합물 (Ar은 상기 정의된 것과 같고, X는 할로젠, 바람직하게는 붕소임) 및 적합한 염기, 또는

<34> (ii) 화학식 Ar-CHO의 화합물 (Ar은 상기 정의된 것과 같음) 및 적합한 환원제를 사용하여 알킬화하여 상기 정의된 화학식 I의 화합물을 얻게 된다.

<35> 상기 표준 알킬화 단계 (i)에 사용되는 적합한 염기의 예로는 트리에틸아민 및 탄산칼륨을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

<36> 상기 표준 알킬화 단계 (ii)에 사용되는 적합한 환원제의 예로는 시아노붕소수소화나트륨 및 트리아세톡시붕소수소화나트륨을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

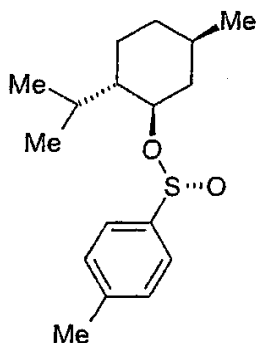
<37> 단계 1 내지 3의 예는 하기 반응식 1에 나타나 있으며, 이에 제한되지는 않는다.

<38> 상기 정의된 화학식 II의 비대칭 주요 중간체는 다음의 단계를 포함하는 방법에 의하여 제조된다.

<39> 단계 4

<40> 하기 화학식 VI의 (1R,2S,5R)-(-)-멘틸 (S)-p-톨루엔설파네이트를 리튬 헥사메틸디실라잔 및 화학식 R<sup>2</sup>-CHO의 화합물 (식 중 R<sup>2</sup>는 상기 정의된 것과 같음)과 반응시켜, 하기 화학식 VII의 화합물을 얻는다.

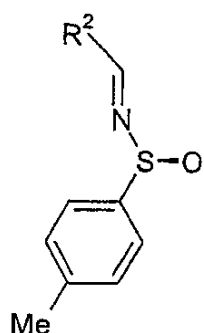
# 화학식 VI



<41>



### 화학식 VII



<42>

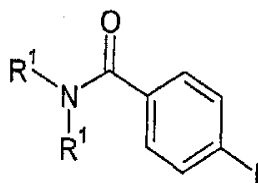
<43> 상기 식에서, R<sup>2</sup>는 상기 정의된 것과 같다.

<44> 상기 반응은 THF와 같은 비활성 용매에서, -78℃ 근처에서 질소 분위기 하에서 수시간 동안 수행된다. 예컨대 1.5 내지 2 당량과 같은 몰 과량의 리튬 헥사메틸디실라잔을 상기 온도에서 처음으로 첨가하고, 이후 온도를 약 실온까지, 수시간 동안, 예컨대 1-4 시간 동안 증가시킨다. 이후 상기 반응을 -78℃ 근처로 재냉각하고, 몰 과량의, 예컨대 1 내지 1.5 당량의 알데히드를 첨가하고, 수시간 동안, 예컨대 1 내지 4시간 동안 방치한다.

<45> 단계 5

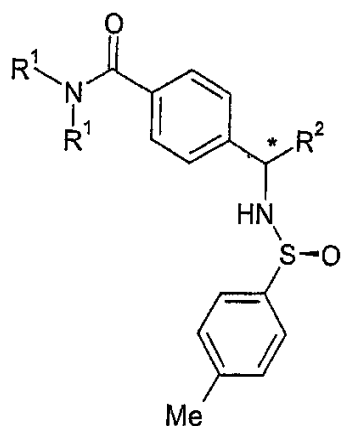
<46> 하기 화학식 VIII의 p-요오도-벤즈아미드 유도체를 THF와 같은 비활성 용매에서, -78℃와 같은 저온에서, 부틸 리튬과 같은 알킬 리튬 시약과 반응시키고, 상기 단계 4에서 제조된 술폰이미드를 첨가하여 5 내지 15분과 같은 수분 동안 반응하게 한 후, 하기 화학식 IX의 화합물의 부분입체 이성질체 혼합물을 얻는다.

### 화학식 VIII



<47>

### 화학식 IX



<48>

<49> 상기 식들에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의된 것과 같다.

<50> 단계 5의 생성물의 부분입체 이성질체 비율은 70/30, 바람직하게는 80/20, 보다 바람직하게는 90/10이다. 이후, 두 가지 부분입체 이성질체를 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 표준 기술에 의하여 (다른 부분입체 이

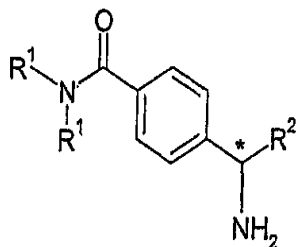


성질체로부터) 정제할 수 있다.

<51> 단계 6

<52> 이후, 상기 단계 5에서 제조된 화학식 IX의 정제된 부분입체 이성질체를 예컨대 가메탄을 분해와 같이 간단한 산처리에 의해 가용매 분해하여 하기 화학식 II의 중간체 화합물을 얻는다.

<53> <화학식 II>



<54>

<55> 상기 식에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 것과 같다.

<56> 본 발명의 단계 4 내지 6에 따라 제조된 화학식 II의 화합물의 거울상 이성질체 과량은 >90%, 바람직하게는 >95%, 보다 바람직하게는 >98%이다.

<57> 만약 (1R,2S,5R)-(+)-멘틸 (R)-p-톨루엔설피네이트가 상기 단계 4에서 사용되고 이어지는 단계 5 및 6이 상술한 바와 같이 수행된다면, 화학식 II의 화합물의 다른 광학 이성질체 (거울상 이성질체)가 수득될 것이다.

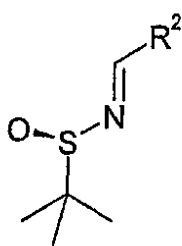
<58> 단계 4 내지 6의 예는 하기 반응식 1에 나타나 있으며, 이에 제한되지는 않는다.

<59> 본 발명의 또다른 구현예에서, 화학식 II의 비대칭 주요 중간체 화합물은 다음의 단계를 포함하는 방법에 의하여 제조된다.

<60> 단계 7

<61> 화학식 R²-CHO의 알데히드 (식 중, R²가 상기 정의된 것과 같음)를 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설피나미드와 반응시켜 하기 화학식 X의 화합물을 얻는다.

**화학식 X**



<62>

<63> 상기 식에서, R²는 상기 정의된 것과 같다.

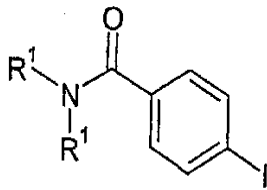
<64> 상기 반응은 과량의, 예컨대 1.1 내지 2 eq.와 같은 티타늄 테트라에톡시드를 사용해서, THF와 같은 용매 내에서, 40-80℃와 같은 승온에서, 2-18 시간과 같은 오랜 시간 동안 수행된다.

<65> 단계 8

<66> 하기 화학식 VIII의 p-요오도-벤즈아미드 유도체를 THF와 같은 비활성 용매에서, -78℃와 같은 저온에서, 부틸 리튬과 같은 알킬 리튬 시약과 반응시키고, 상기 단계 7에서 제조된 설피나미드를 첨가하여 5 내지 15분과 같은 수분 동안 반응하게 한 후, 하기 화학식 XI의 화합물의 부분입체 이성질체 혼합물을 얻는다.



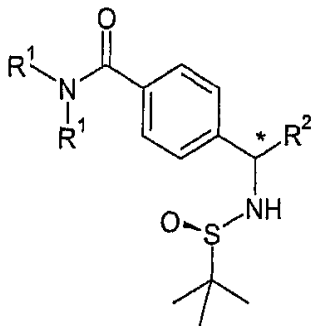
<67> <화학식 VIII>



<68>

<69> 상기 식들에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 것과 같다.

### 화학식 XI



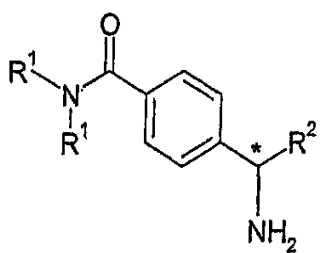
<70>

<71> 단계 8의 생성물의 부분입체 이성질체 비율은 70/30, 바람직하게는 80/20, 보다 바람직하게는 90/10이다. 이후, 두 가지 부분입체 이성질체를 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 표준 기술에 의하여 (다른 부분입체 이성질체로부터) 정제한다.

<72> 단계 9

<73> 이후, 상기 8단계에서 제조된 화학식 XI의 정제된 부분입체 이성질체를 예컨대 가메탄을 분해와 같이 간단한 산 처리에 의해 가용매 분해하여 하기 화학식 II의 중간체 화합물을 얻는다.

<74> <화학식 II>



<75>

<76> 상기 식에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 것과 같다.

<77> 본 발명의 단계 7 내지 9에 따라 제조된 화학식 II의 화합물의 거울상 이성질체 과량은 >90%, 바람직하게는 >95%, 보다 바람직하게는 >98%이다.

<78> 만약 (R)-(-)-2-메틸-2-프로판술폰아미드가 상기 단계 7에서 사용되고 이어지는 단계 8 및 9가 상술한 바와 같이 수행된다면, 화학식 II의 화합물의 다른 광학 이성질체 (거울상 이성질체)가 수득될 것이다.

<79> 단계 7 내지 9의 예는 하기 반응식 2에 나타나 있으며, 이에 제한되지는 않는다.

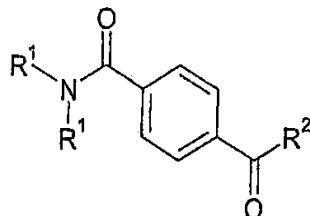
<80> 본 발명의 또다른 구현예에서, 화학식 II의 비대칭 주요 중간체 화합물은 다음의 단계를 포함하는 방법에 의하여 제조된다.



<81> 단계 10

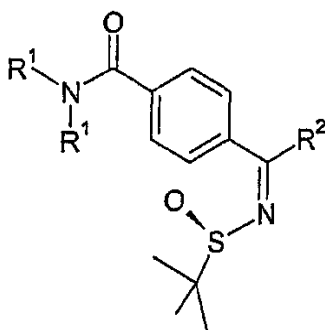
<82> 하기 화학식 XII의 케톤을 상기 단계 7에 기재된 것과 같은 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판술폰아미드와 반응시켜 하기 화학식 XIII의 화합물을 얻는다.

화학식 XII



<83>

화학식 XIII



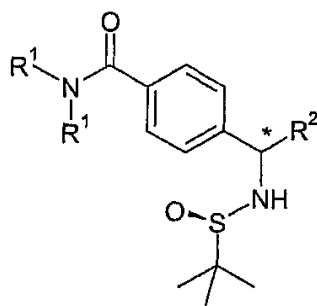
<84>

<85> 상기 식들에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 것과 같다.

<86> 단계 11

<87> 이후, 상기 화학식 XIII의 화합물을 붕수소화나트륨과 같은 수소화물 공여 시약을 사용하여 표준 상태 하에서 환원시켜, 하기 화학식 XI의 화합물의 부분입체 이성질체 혼합물을 얻는다.

<88> <화학식 XI>



<89>

<90> 상기 식에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 것과 같다.

<91> 단계 11의 생성물의 부분입체 이성질체 비율은 70/30, 바람직하게는 80/20, 보다 바람직하게는 90/10이다. 이후, 두 가지 부분입체 이성질체를 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 표준 기술에 의하여 (다른 부분입체 이성질체로부터) 정제한다.

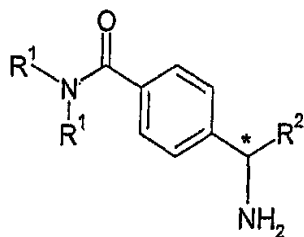
<92> 단계 12

<93> 이후, 상기 단계 11에서 제조된 화학식 XI의 정제된 부분입체 이성질체를 상기 단계 9에 기재된 것과 같이 처리



하여 하기 화학식 II의 주요 중간체 화합물을 얻는다.

<94> <화학식 II>



<95>

<96> 상기 식에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 것과 같다.

<97> 본 발명의 단계 10 내지 12에 따라 제조된 화학식 II의 화합물의 거울상 이성질체 과량은 >90%, 바람직하게는 >95%, 보다 바람직하게는 >98%이다.

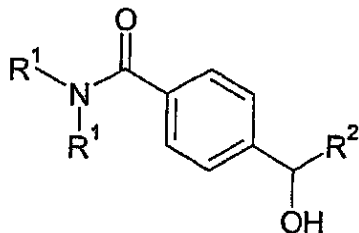
<98> 만약 (R)-(-)-2-메틸-2-프로판술폰아미드가 상기 단계 10에서 사용되고 이어지는 단계 11 및 12가 상술한 바와 같이 수행된다면, 화학식 II의 화합물의 다른 광학 이성질체 (거울상 이성질체)가 수득될 것이다.

<99> 단계 10 내지 12의 예는 하기 반응식 3에 나타나 있으며, 이에 제한되지는 않는다.

<100> 단계 13

<101> 상기 화학식 VIII의 화합물을 THF와 같은 비활성 용매에서, -78℃와 같은 저온에서 부틸 리튬과 같은 알킬 리튬 시약으로 처리하고, 화학식 R²-CHO의 화합물 (식 중, R²는 상기 정의된 것과 같음)을 첨가하고, 이것을 5 내지 15분과 같은 수분 동안 반응하게 함으로써, 하기 화학식 XIV의 화합물을 얻고, 이후 이 화합물을 표준 상태에서, 예컨대 이크롬산피리딘을 사용하여 상기 정의된 것과 같은 화학식 XII의 상응하는 케톤으로 산화시킴으로써 화학식 XII의 케톤을 제조한다.

### 화학식 XIV



<102>

<103> 상기 식에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 것과 같다.

<104> 당업자는 상기 방법에서 출발 물질 또는 중간체 화합물의 작용기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있다는 것을 인식할 것이다.

<105> 보호기로 바람직한 작용기의 예로는 히드록시 및 아미노기를 들 수 있다. 보호기는 당업계에 공지된 기술에 따라 첨가되고 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌 ['Protective Group in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)]에 기재되어 있다. 또한 보호기는 왕 (Wang) 수지 또는 2-클로로트리틸 클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수 있다.

<106> 따라서, 본 발명은 디아릴메틸피페라진 및 디아릴메틸아민의 어떠한 다른 비대칭 제조 방법들보다 더 실용적이고, 조절된 상태 하에서 더 쉽게 수행되고, 반응 상태에 덜 민감하고, 보다 일반적이며, 더 높은 수율을 가져오게 된다.

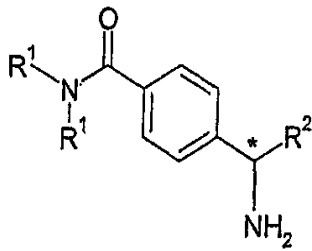
<107> 중간체

<108> 본 발명의 또다른 목적은 상술한 방법에 사용되는 신규한 중간체 화합물을 제공하는 것이다.



<109> 따라서, 본 발명의 일면은 상술한 방법에 유용한 중간체로서의 하기 화학식 II의 화합물이다.

<110> <화학식 II>



<111>

<112> 상기 식에서,

<113> R¹은 C₁-C₆ 알킬이고,

<114> R²는 이다.

<115> 본 발명의 바람직한 중간체 화합물은 R¹이 메틸 또는 이소프로필이고, R²가 , 인 화학식 II의 화합물이다.

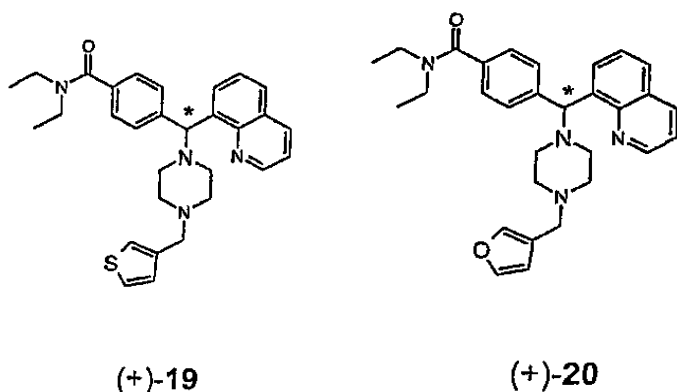
<116> 본 발명의 보다 바람직한 중간체 화합물은 R¹이 메틸 또는 이소프로필이고, R²가 인 화학식 II의 화합물이다.

<117> 각각의 R² 고리는 임의로 그리고 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, NO₂, CF₃, C₁-C₆ 알콕시, 클로로, 플루오로, 브로모, 및 요오도 기로부터 선택되는 최대 세 개의 추가적인 치환기에 의해 더 치환될 수 있다. 상기 치환은 상기 고리 시스템 상의 임의의 위치에 가능하다.

<118> 신규한 화합물



<119> 하기의 신규한 화합물이 본 발명에 의하여 제조되었다.



<120>

<121> 본 발명은 하기의 실시예에 의해 예시되나, 이에 제한되지는 않는다.

### 실시예

<122> 단계 1

<123> (-)-N,N-디에틸-4-[(4-[(2-니트로페닐)술폰일]-1-피페라지닐)(8-퀴놀리닐)메틸]-벤즈아미드 (8).

<124> (-)-6 (0.14 g, 0.42 mmol)을 Et<sub>3</sub>N (1 ml)과 함께 톨루엔 (2 ml)에 용해하였다. N,N-비스(2-클로로에틸)-2-니트로벤젠술폰아미드 (0.20 g, 0.61 mmol)을 첨가하고 상기 반응을 110℃에서 교반하였다. 반응이 끝나기 전에 36시간 동안 N,N-비스(2-클로로에틸)-2-니트로벤젠술폰아미드를 두 번 더 첨가하였다. 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 (-)-8 (90 mg, 36%)을 얻었다.

<125> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.2, 1.1 (m, 6H), 2.60 (m, 4H), 3.1-3.6 (m, 8H), 6.10 (s, 1H), 7.20-8.15 (m, 13H), 8.92 (m, 1H).

<126> 단계 2

<127> (-)-N,N-디에틸-4-[1-피페라지닐(8-퀴놀리닐)메틸]벤즈아미드 (9).

<128> (-)-8 (90 mg, 0.15 mmol)을 DMF (6 ml) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 g, 1.8 mmol)에 용해하고, 티오펜올 (66 μl, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 역상 크로마토그래피 (LiChroprep RP-18)에 의해 정제하였다. 추출 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq)) 및 증발시켜 (-)-9 (40 mg, 66%)를 얻었다.

<129> IR (KBr, ν<sub>max</sub>) 3297, 2982, 2716, 2474, 1611, 1434, 1380, 1288, 1098 cm<sup>-1</sup>. MS (아민) : 402, 318, 246, 217, 109. <sup>1</sup>H NMR (아민, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.2, 1.1 (2s, 6H), 2.94, 2.51 (2m, 8H), 3.5-3.1 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 8.94-7.20 (m, 10H).

<130> 단계 3

<131> (+)-4-[(4-벤질-1-피페라지닐)(8-퀴놀리닐)메틸]-N,N-디에틸벤즈아미드 (10).

<132> (+)-9 (0.40 g, 1.0 mmol)의 샘플 및 트리에틸아민 (0.28 ml, 2.0 mmol)을 MeCN (5 ml)에 용해하였다. 브롬화 벤질 (0.24 ml, 2.0 mmol)을 25℃에서 교반하면서 첨가하였다. 12시간 후 상기 용액을 농축하고 역상 크로마토그래피 (LiChroprep RP-18)에 의해 정제하였다. 추출한 후 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq)) 상기 유리 염기를 (+)-10 (0.47 g, 95%)으로 수득하였다.



IR (2X HCl, KBr) : 2388, 1606, 1434, 1356, 1287 (cm<sup>-1</sup>). <sup>1</sup>H NMR (유리 아민, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.05 (m, 6H), 2.5 (m, 8H), 3.1-3.6 (m, 6H), 6.04 (s, 1H), 7.18-8.98 (m, 15H). 분석치(C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O) C, H, N.

단계 4

(+)-(S)-4-메틸-N-[(E)-8-퀴놀리닐메틸리덴]벤젠술폰아미드 (3).

(1R,2S,5R)-(-)-멘틸 (S)-p-톨루엔술폰피네이트 (6.0 g, 20 mmol)를 THF (100 ml)에 용해하고 질소 하에서 -78℃ 까지 냉각하였다. 리튬 헥사메틸디실라잔 (1.0 M, 26 ml, 26 mmol)을 적가하고 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 -78℃까지 재냉각하고 THF (2 ml)에 용해된 8-퀴놀릴알데히드 (3.5 g, 22 mmol)를 첨가하였다. -78℃에서 2시간 교반한 후, 물을 첨가하고 상기 혼합물을 에테르/물로 추출하였다. 상기 유기상을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공에서 증발시키고, 상기 잔류물을 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 3 (4.1 g, 67%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

2.40 (s, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 10.27 (s, 1H).

단계 5

(+)-N,N-디에틸-4-[[[(S)-(4-메틸페닐)술폰닐]아미노](8-퀴놀리닐)메틸]-벤즈아미드 (5).

N,N-디에틸 4-요오도-벤즈아미드 (3.1 g, 10 mmol)를 건조 톨루엔/THF (9:1, 200 ml)에 용해하고 질소 하에서 -78℃까지 냉각하였다. n-BuLi (7.8 ml, 헥산 중 1.3 M, 10 mmol)을 5 내지 10분 동안 적가하였다. 추가의 5 분 후, 톨루엔 (1 ml)에 용해된 3 (1.0 g, 3.4 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 10분 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl (aq.)을 첨가하였다. 농축, 수성 후처리 (workup) 및 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 총 0.70 g (44%)의 부분입체 이성질체의 70:30 혼합물을 얻었다. 한번 더 크로마토그래피하여 순수한 주 이성질체 5 (0.37 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.2 (m, 6H), 2.4 (s, 3H), 3.4

(m, 4H), 6.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15-7.55 (m, 11H), 7.75 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.75 (m, 1H).

단계 6

(-)-4-[아미노(8-퀴놀리닐)메틸]-N,N-디에틸벤즈아미드 [(-)-6].

5 (0.37 g, 0.79 mmol)를 25℃에서 12시간 동안 MeOH (5 ml) 중 트리플루오로아세트산 (123 μl, 1.6 mmol)으로 처리하였다. 진공에서 농축하고 역상 크로마토그래피에 의해 6 (0.15 g, 53%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.2 (m, 6H), 2.2 (s, 2H), 3.4 (m, 4H), 6.40 (s, 1H),

7.30-7.58 (m, 7H), 7.71 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.92 (m, 1H).

단계 7

(R)-(+)-2-메틸-N-[(E)-8-퀴놀리닐메틸리덴]-2-프로판술폰아미드 (14).

(R)-(+)-2-메틸-2-프로판술폰아미드 (0.14 g, 1.2 mmol) 및 8-퀴놀릴알데히드 (0.19 g, 1.2 mmol)를 THF (5 ml)에 용해하고 티타늄 테트라에톡시드 (1 ml, 약 2.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 65℃에서 12시간 동안 가열하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 14 (0.29 g, 93%)를 얻었다.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31 (s, 9H),

7.49 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.01(m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 9.02 (m, 1H), 10.09 (s, 1H).

<149>

<150>

단계 8

<151>

**4-[[*(tert*-부틸설폰닐)이미노](8-퀴놀리닐)메틸]-*N,N*-디에틸벤즈아미드 (15).**

<152>

*N,N*-디에틸 4-요오도-벤즈아미드 (0.18 g, 0.6 mmol)를 건조 THF (4 ml)에 용해하고 질소 하에서  $-78^\circ\text{C}$ 까지 냉각하였다. *n*-BuLi (0.46 ml, 헥산 중 1.3 M, 0.6 mmol)을 5 내지 10분 동안 적가하였다. 추가의 5분 후, 상기 용액을 캐눌라 (canula)로 THF (2 ml)에 용해된 **14** (78 mg, 0.30 mmol)에 첨가하고  $-78^\circ\text{C}$ 까지 냉각하였다. 상기 용액을 10분 동안 교반하고,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq.)을 첨가하였다. 농축, 수성 후처리 및 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 부분입체 이성질체 및 약간의 미반응 *N,N*-디에틸 4-요오도-벤즈아미드의 80:20 혼합물로서 **15**를 함유하는 생성물 (135 g)을 얻었다.

<153>

단계 9

<154>

**(+)-4-[아미노(8-퀴놀리닐)메틸]-*N,N*-디에틸벤즈아미드 ((+)-6).**

<155>

**15** (135 mg, 약 0.30 mmol)를  $25^\circ\text{C}$ 에서 MeOH (2 ml) 중 에테르 (0.3 ml, 0.6 mmol) 중 HCl로 5분 동안 처리하였다. 진공에서 농축하고, 물로 희석하고, EtOAc로 세척하였다. 이어서, 상기 용액을  $\text{K}_2\text{CO}_4$  (aq.)로 염기로 만듦, 추출하고 증발시켜 **(+)-6** (53 mg, **14**로부터 53%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.2 (m, 6H), 2.2 (s, 2H), 3.4 (m, 4H),

6.40 (s, 1H), 7.30-7.58 (m, 7H), 7.71 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.92 (m, 1H).

<156>

<157>

**(+)-6**을 (R)-(-)- $\alpha$ -메톡시- $\alpha$ -(트리플루오로메틸)페닐아세틸 클로라이드로 처리하여 상기 부분입체 이성질체 유도체를 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (주 부분입체이성질체) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0-1.2 (2m, 6H),

3.1, 3.5 (2m, 4H), 3.43 (s, 3H), 6.82 (d,  $J=9.0$ , 1H), 7.10-7.40 (m, 9H), 7.52 (m, 1H),

7.71 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 9.83 (d,  $J=9.0$ , 1H).

<158>

<159>

단계 10

<160>

**(-)-4-[[*(tert*-부틸설폰닐)이미노](8-퀴놀리닐)메틸]-*N,N*-디에틸벤즈아미드 (18).**

<161>

**13** (0.25 g, 2.0 mmol) 및 **17** (0.66 g, 2.0 mmol)을 THF (20 ml)에 용해하고 티타늄 테트라에톡시드 (2.5 ml, 4 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을  $65^\circ\text{C}$ 에서 3일 동안 가열하고, 진공에서 농축하였다. 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 **18** (0.44 g, 50%)을 얻었다.

$[\alpha]_D^{20} = -144^\circ$  (c 1.32,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.10, 1.25 (2m, 6H),

1.31 (s, 9H), 3.20, 3.55 (2m, 4H), 7.30-7.80 (m, 7H), 7.97 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.86 (m, 1H).

<162>

<163>

단계 11

<164>

**4-[[*(tert*-부틸설폰닐)이미노](8-퀴놀리닐)메틸]-*N,N*-디에틸벤즈아미드 (15).**

<165>

**18** (25 mg, 0.06 mmol)을 건조 THF (1 ml) 및 티타늄 테트라에톡시드 (18  $\mu\text{l}$ , 0.12 mmol)에 용해하고,  $-50^\circ\text{C}$ 에서 질소 하에서 THF (1 ml) 중 붕수소화나트륨 (9 mg, 0.23 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 상기 온도를  $0^\circ\text{C}$ 까지, 4시간 동안 천천히 승온하고,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq.)을 첨가함으로써 상기 용액을 후처리하였다. 농축에 의해 조생성물을 얻고, 9를 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 부분입체 이성질체의 혼합물로서 **15** (10 mg, 40%)를 얻었다.



<sup>1</sup>H NMR (주 부분입체이성질체)

(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0-1.2 (2m, 6H), 1.23 (s, 9H), 3.1, 3.5 (2m, 4H), 6.30 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 9H), 7.58 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.79 (m, 1H).

<166>

단계 12

<167>

(-)-4-[아미노(8-퀴놀리닐)메틸]-N,N-디에틸벤즈아미드 [(-)-6].

<168>

15를 10분 동안 MeOH 중 HCl로 처리하고, 추출 후처리하여 (-)-6을 얻었다. NMR 데이터는 이전에 만들어진 6과 동일하다. (-)-6을 (R)-(-)-α-메톡시-α-(트리플루오로메틸)페닐아세틸 클로라이드로 처리하여 NMR에 의해 결정된 것과 같은 9:1 비율로 부분입체 이성질체 유도체를 얻었다.

<169>

<sup>1</sup>H NMR (주 부분입체이성질체) (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0-1.2 (2m, 6H), 3.1, 3.5

(2m, 4H), 3.42 (s, 3H), 6.82 (d, J= 9.0, 1H), 7.10-7.50 (m, 9H), 7.55 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 9.90 (d, J= 9.0, 1H).

<170>

단계 13

<171>

N,N-디에틸-4-(8-퀴놀리닐카르보닐)벤즈아미드 (17).

<172>

N,N-디에틸-4-요오드벤즈아미드 (4) (0.67 g, 2.2 mmol)를 건조 THF (25 ml)에 용해하고 질소 하에서 -78℃까지 냉각하였다. n-BuLi (1.3 ml, 헥산 중 1.6 M, 2.2 mmol)을 5분 동안 적가하였다. 추가의 10분 후, 8-포르밀퀴놀린 (0.17 g, 1.1 mmol)을 첨가하고 THF (1 ml)에 용해하였다. 상기 용액을 1시간 동안 교반하고, 이어서 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)을 첨가하였다. 농축, 수성 후처리 및 실리카 상의 크로마토그래피 후에 총 0.29 g (78%)의 N,N-디에틸-4-[히드록시(8-퀴놀리닐)메틸]벤즈아미드 (16)를 수득하였다. MS: 334, 262, 234, 215, 204, 178, 156, 129.

<173>

16 (3.0 g, 9.0 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml)에 용해하고 분말 이크롬산피리디늄 (PDC) (5.0 g, 13 mmol)을 25℃에서 일부분씩 나누어 첨가하였다. PDC (0.5 g)의 추가의 두 부분을 3시간 후 그리고 12시간 후에 첨가하였다. 24시간 후, 상기 용액을 헵탄으로 희석하고 실리카 겔을 통해 여과하였다. EtOAc로 용리하고 진공에서 증발시켜 17 (1.8 g, 60%)을 얻었다.

<174>

MS: 332, 303, 275, 260, 232, 204, 176, 156, 128, 115. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ 1.1, 1.3 (2m, 6H), 3.22, 3.55 (2m, 4H), 7.39 (d, J=8 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.86 (d, J=8 Hz, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.83 (m, 2H).

<175>

(+)-N,N-디에틸-4-(8-퀴놀리닐[4-(3-티에닐메틸)-1-피페라지닐]메틸)벤즈아미드 ((+)-19).

<176>

화합물 (+)-9 (0.60 mg, 1.5 mmol) 및 3-티오펜카르복스알데히드 (0.28 ml, 3.0 mmol)을 MeOH (5 ml)에 첨가하고 AcOH를 첨가하였다 (43 μl, 0.75 mmol). 1시간 동안 교반한 후, NaBH<sub>3</sub>CN (94 mg, 1.5 mmol)을 6시간에 걸쳐서 일부분씩 나누어 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 상기 용액을 농축하고 상기 생성물을 역상 크로마토그래피 (LiChroprep RP-18, 물 중 10-80% MeCN, 0.1% TFA)에 의해 정제하여 비스-트리플루오로아세트산염으로서의 (+)-19 (0.57 g, 77%)를 얻었다.

<177>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +84.5° (c 0.87, MeOH). <sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>OD) δ = 1.1, 1.2 (2m, 6H), 3.2-3.5 (m, 12H), 4.35 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8Hz, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.94 (m, 1H).

<178>

(+)-N,N-디에틸-4-[[4-(3-푸릴메틸)-1-피페라지닐](8-퀴놀리닐)메틸]벤즈아미드 ((+)-20).

<179>

방법은 (+)-19와 같다. (+)-9 (50 mg, 0.12 mmol)를 3-푸란카르복스알데히드 (21 μl, 0.24 mmol)와 반응시켜

<180>



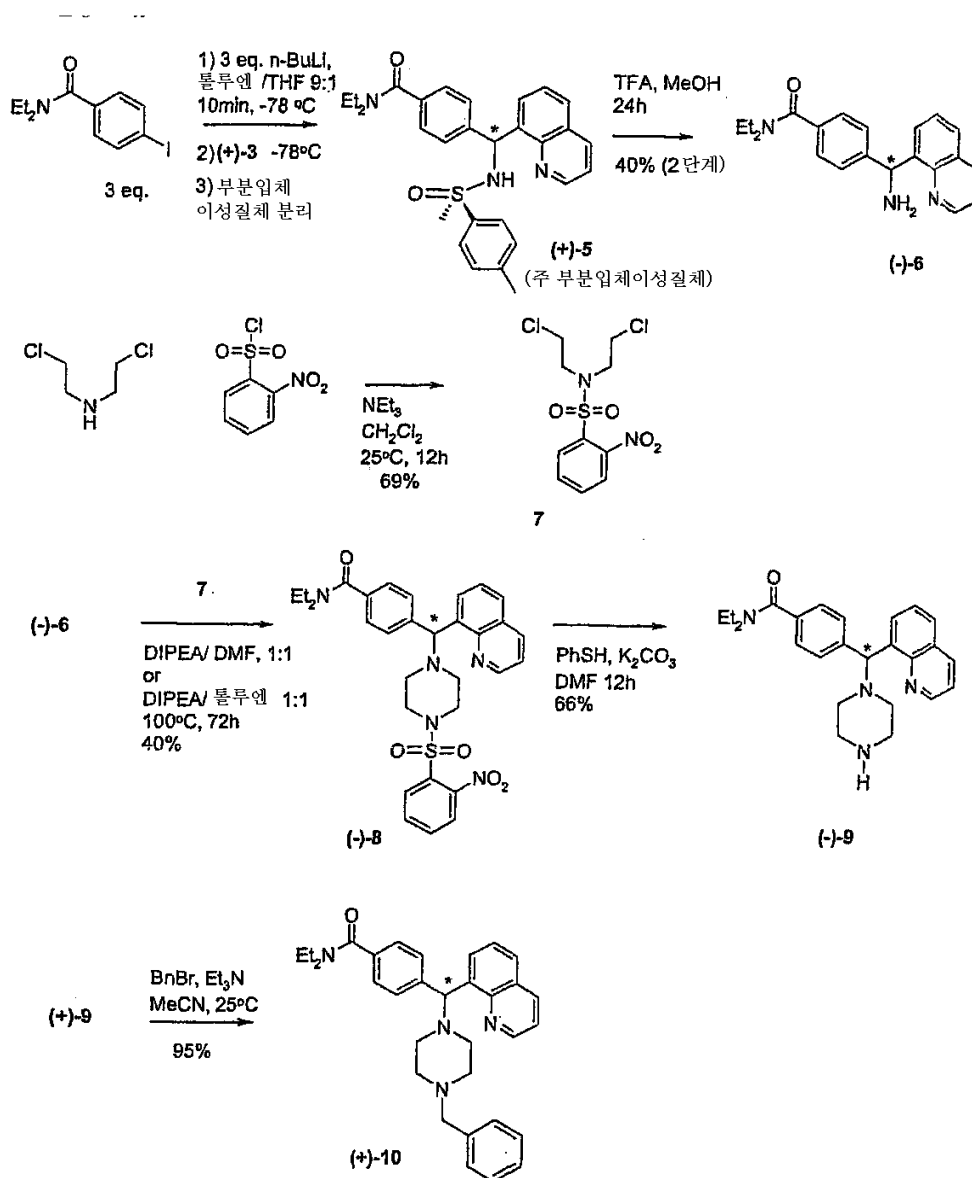
비스-트리플루오로아세트산염으로서의 (+)-20 (58 mg, 68%)을 얻었다.

$$[\alpha]_D^{20} = +78.2^\circ (c$$

0.60, MeOH).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 1.1, 1.2 (2m, 6H), 3.1-3.6 (m, 12H), 4.21 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 8Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.94 (m, 1H).

<181>

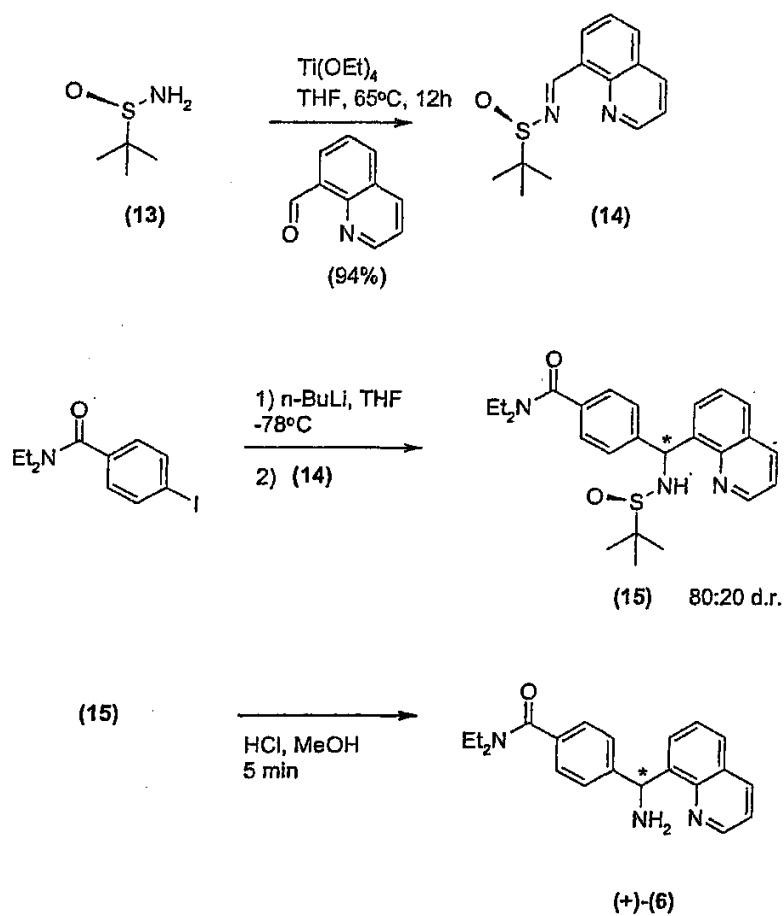
### 반응식 1



<182>

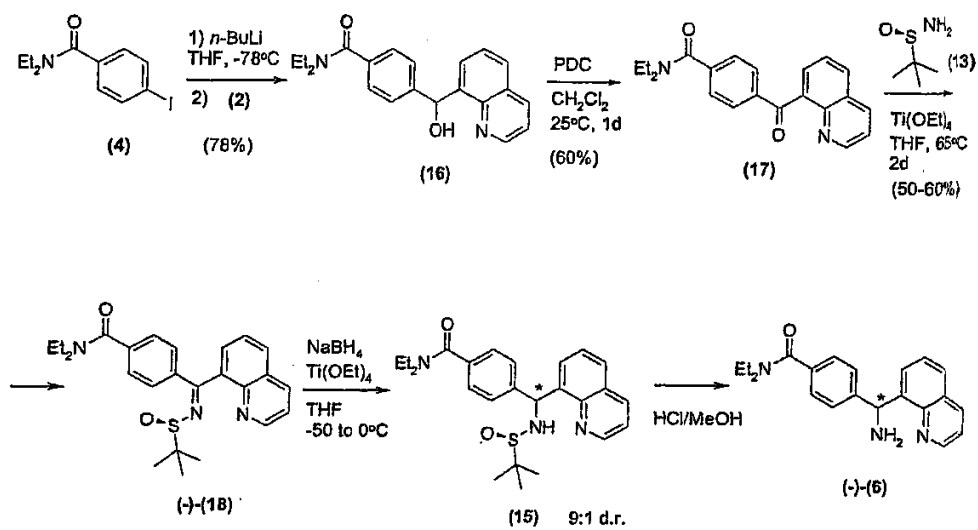


반응식 2



<183>

반응식 3



<184>