(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 403/14

(11) 공개번호 특2001-0081116
(43) 공개일자 2001년08월27일

(21) 출원번호 10-2001-7007632
(22) 출원일자 2001년06월16일
번역문 제출일자 2001년06월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/27939
(86) 국제출원출원일자 1999년12월16일
(87) 국제공개번호 WO 2000/37459
(87) 국제공개일자 2000년06월29일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 키르기즈, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 스웨덴, 싱가포르, 인도네시아, 시에라리온, 유고슬라비아, 그레나다, 인도, 크로아티아, 아랍에미리트, 남아프리카, 코스타리카, 도미니카연방, 모로코, 탄자니아,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨, 시에라리온, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 09/216,398 1998년12월18일 미국(US)

(71) 출원인 쉐링 코포레이션
둘락 노먼 씨.
미국 뉴저지주 07033 케늘워어스시 개롭핑 힐 로드 2000

(72) 발명자 타베라스아써지.
미합중국뉴저지07834덴빌해들리코트3
돌로날드제이.
미합중국뉴저지07040매플우드유니온애브뉴126
쿠퍼알랜비.
미합중국뉴저지07006웨스트캘드웰나탈리드라이브23
페레이라요한에이.
미합중국팬실베니아19020벤살렘썬더서클197
구지티모시
미합중국뉴저지07928캐썸레드로드48
맬람스알랜케이.
미합중국뉴저지07840-9302헥케츠타운킹스하이웨이147
레인디나나쓰에프.
미합중국뉴저지07751모간빌해이그라운드코트2
기리자발라반비요르엠.
미합중국뉴저지07054파르시파니매플우드드라이브10
아폰소아드리아노
미합중국뉴저지07006웨스트캘드웰우드메어로드10
아키신씨아제이.
미합중국뉴저지07070루써포드해스팅애브뉴65비
챠오지안핑
미합중국뉴저지07901서밋브래이너드로드23
알바레즈카르멘
미합중국뉴저지07204로셀파크달톤스트리트117
켈리죠셉엠.
미합중국뉴저지08859팔린프린스턴로드112
랄와니타리크
미합중국팬실베니아19107필라델피아월넛스트리트1000아파트먼트700
데사이잭디쉬에이.
미합중국뉴저지08884스팟츠우드포리스트파크테라스3
왕제임스제이.에스.
미합중국뉴저지07090웨스트필드우나미테라스47
와인스타인제이
미합중국뉴저지07043어퍼몬클레어벨러뷰에브뉴191

(74) 대리인 박병석
서장찬
최재철

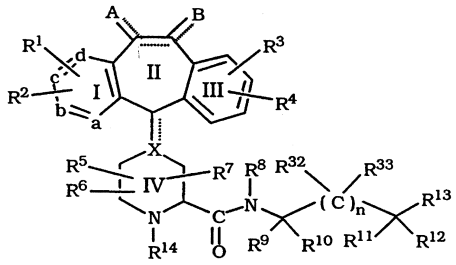
심사청구 : 없음

(54) 트리사이클릭 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제

요약

본 발명에서는, 하기 화학식 1.0의 화합물을 제공한다:

화학식 1.0



상기식에서,

R^{13} 은 이미다졸 환;

R^{14} 는 카바메이트, 우레아, 아미드 또는 설폰아미드 그룹;

R^{8} 은, 아미드 그룹과 R^{13} 이미다졸 그룹 사이의 알킬 사슬이 치환된 경우에는 H이거나; 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 사이클로알킬과 같은 치환기;

나머지 다른 치환기는, 본원 명세서에 정의된 바와 동일하다.

또한, 본 발명에서는, R^{8} 이 H이고, 아미드 그룹과 R^{13} 이미다졸 그룹 사이의 알킬 사슬이 치환되지 않은 화합물도 제공한다. 게다가, 본원에서는, 본 발명에서 개시된 화합물을 이용하여, 암을 치료하는 방법 및 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 방법을 제공한다.

색인어
파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제, 트리사이클릭 화합물, Ras 암유발 유전자, 증식성 질환,

명세서

기술분야

1995년 4월 20일에 공개된 WO 95/10516호, 1996년 10월 10일에 공개된 WO 96/31478호 및 1998년 6월 15일에 출원되어 계류중인 특허출원 제09/094687호에서는, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 (farnesyl protein transferase)를 억제하는 데에 유용한 트리사이클릭 화합물(tricyclic compound)을 개시하고 있다.

배경기술

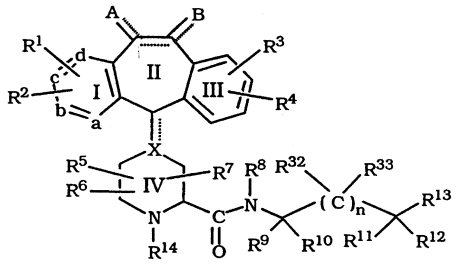
파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제제에 대한 최근의 관심을 통해 보건대, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 데에 유용한 화합물의 개발 (본 발명에서 제공함)은 당업자들에게 환영받을 만한 것으로 생각된다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명에서는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 (FPT)를 억제하는 데에 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 하기 화학식 1.0의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물로 대표된다:

화학식 1.0



상기식에서,

a, b, c 및 d 중 하나는 N 또는 $N^{+}O^{-}$를 나타내고, 나머지는 CR^{1} 또는 CR^{2}을 나타내거나; a, b, c 및 d 각각이 CR^{1} 또는 CR^{2}으로부터 독립적으로 선택되고;

X는, 임의적인 결합 (점선으로 표시)이 부존재하는 경우에는 N 또는 CH을 나타내고, 임의적인 결합이 존재하는 경우에는 C를 나타내며;

제5 탄소와 제6 탄소 사이의 점선은 임의적인 결합을 나타내어, 이중 결합이 존재하는 경우에는 A 및 B가 각각 독립적으로 $-R^{15}$, 할로, $-OR^{16}$, $-OCO_2R^{16}$ 또는 $-OC(O)R^{15}$을 나타내고, 제5탄소와 제6 탄소 사이에 이중 결합이 부존재하는 경우에는 A 및 B가 각각 독립적으로 H_2, $-(OR^{16})_2$, H 및 할로, 디할로, 알킬 및 H, $(알킬)_2$, -H 및 -OC(O)R^{15}, H 및 $-OR^{15}$, ="O," 아릴 및 H, ="NOR ^{15} 또는 $-O-(CH_2)_p-O-$ {여기서, p는 2, 3 또는 4}이고;

각각의 R^{1} 및 R^{2}는 독립적으로 H, 할로, $-CF_3$, $-OR^{15}$ (예를 들면, $-OCH_3$), $-COR^{15}$, $-SR^{15}$ (예를 들면, $-SCH_3$ 및 $-SCH_2C_6H_5$), $-S(O)_tR^{16}$ {여기서, t는 0, 1 또는 2; 예를 들면, $-SOCH_3$ 및 $-SO_2CH_3$}, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-OCO_2R^{16}$, -CN, $-NR^{15}COOR^{16}$, $-SR^{16}C(O)OR^{16}$ (예를 들면, $-SCH_2CO_2CH_3$), $-SR^{16}N(R^{17})_2$ {단, $-SR^{16}N(R^{17})_2$ 중에서 R^{16} 이 $-CH_2-$가 아니며; R^{17} 은 각각 독립적으로 H 또는 $-C(O)OR^{16}$ (예를 들면, $-S(CH_2)_2NHC(O)O-t-$부틸 및 $-S(CH_2)_2NH_2$), 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오 (예를 들면, 1-메틸-테트라졸-5-일티오와 같은 알킬-치환된 테트라졸-5-일티오), 알키닐, 알케닐 또는 알킬 {상기 알킬 또는 알케닐 그룹은 임의적으로 할로, $-OR^{15}$ 또는 $-CO_2R^{15}$로 치환된다};

R^{3} 및 R^{4}는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 H, R^{1} 및 R^{2}의 모든 치환기를 나타내거나, R^{3} 및 R^{4}는 함께 벤젠 고리 (고리 III)에 융합된 포화 또는 불포화 C_5-C_7 고리를 나타내며;

R^{5}, R^{6} 및 R^{7}는 각각 독립적으로 H, $-CF_3$, $-COR^{15}$, 알킬 또는 아릴 {상기 알킬 또는 아릴은 임의적으로 $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(O)_tR^{16}$, $-NR^{15}COOR^{16}$, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, $-COR^{15}$, $-OCOR^{15}$, $-OCO_2R^{16}$, $-CO_2R^{15}$, OPO_3R^{15} 으로 치환된다}이거나, R^{5}는 R^{6}와 함께 ="O" 또는 ="S를" 나타내고;

R^{8}은 H, C_3 내지 C_4 알킬 (바람직하게는 측쇄 알킬, 가장 바람직하게는 C_4 내지 C_7 측쇄 알킬), 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 사이클로알킬 및 치환된 사이클로알킬알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고 {여기에서, R^{8}-치환된 그룹에서 치환기는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, $-N(R^{18})_2$, $-OR^{18}$, 사이클로알킬알킬, 할로, CN, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-SO_2N(R^{18})_2$ 또는 $-CO_2R^{18}$로부터 선택된다 [단, $-OR^{18}$ 및 $-N(R^{18})_2$ 치환기는 $-C(O)NR^{8}$ 잔기의 N에 결합되어 있는 탄소에 결합되어 있지 않다]};

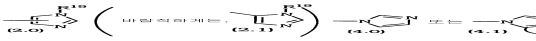
R^{18}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 $-C(O)N(R^{18})_2$ {여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일}로부터 선택되며; 치환가능한 R^9 및 R^{10} 그룹은 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 이소프로필 등), 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 (예를 들면, R^9 및/또는 R^{10} 그룹은, 수소인 경우를 제외하고, 비-치환되거나 상기한 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다)로부터 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1 내지 3)의 치환기로 임의적으로 치환되거나;

R^9 및 R^{10} 은 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3 내지 C_6 사이클로알킬 환을 형성하며;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, $-CON(R^{18})_2$, $-OR^{18}$ 또는 $-N(R^{18})_2$ {여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하며; $-OR^{18}$ 또는 $-N(R^{18})_2$ 그룹은 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되지 않는다}로부터 선택되며; 치환가능한 상기 R^{11} 및 R^{12} 그룹은 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 이소프로필 등), 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1 내지 3)의 치환기로 임의적으로 치환되거나;

R^{11} 및 R^{12} 는 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3 내지 C_6 사이클로알킬 환을 형성하며;

R^{13} 은  로부터 선택된 이미다졸릴 환이고 {여기에서, 이미다졸릴 환 2.0 또는 2.1은 임의적으로 1 또는 2개의 치환기로 치환되며, 이미다졸릴 환 4.0은 임의적으로 1 내지 3개의 치환기로 치환되고, 이미다졸릴 환 4.1은 임의적으로 1개의 치환기로 치환되며;

상기한 이미다졸릴 환 2.0, 2.,1, 4.0 및 4.1의 임의적인 치환기는, 상기한 이미다졸릴 환의 탄소 원자에 결합되어 있으며, $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$ (예를 들면, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(O)OR^{20}$ 및 $-CH_2OC(O)NHR^{20}$), $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, F, Cl, Br, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬 또는 $-N(R^{18})_2$ [여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하고, 각각 독립적으로 선택된다]로부터 각각 독립적으로 선택되며;

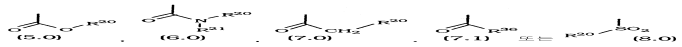
R^{34} 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬 (바람직하게는, $-CH_3$) [바람직하게는수소]로부터 선택되고;

R^{35} 는 수소, $-C(O)OR^{20}$ 또는 $-C(O)NHR^{20}$ 로부터 선택되며;

R^{20} 은 아래에서 정의한 바와 동일하고 (바람직하게는 알킬 또는 사이클로알킬, 가장 바람직하게는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실);

Q는 아릴 환 (예를 들면, 페닐), 사이클로알킬 환 (예를 들면, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실) 또는 헤테로아릴 환 (예를 들면, 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴 또는 티아졸릴)을 나타내며; 할로 (예를 들면, F 또는 Cl), 알킬, 아릴, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-OC(O)R^{18}$ 또는 $-C(O)N(R^{18})_2$ [여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하며, 각각 독립적으로 선택된다]로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의적으로 치환되며;

R^{19} 는 수소, 알킬, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로 (예를 들면, F 및 Cl) 또는 CN으로 치환된 아릴알킬, $-C(아릴)_3$ (예를 들면, 트리틸, 즉 $-C(페닐)_3$) 또는 사이클로알킬로부터 선택된다};

R^{14} 는  로부터 선택되며;

R^{15} 는 수소, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬로부터 선택되고;

R^{16} 은 알킬 또는 아릴로부터 선택되며;

R^{20} 은 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로사이클로알킬 {단, R^{14} 이 그룹 5.0 또는 8.0인 경우, 수소는 아니다}로부터 선택되며; R^{20} 이 수소가 아닌 경우, 할로, 알킬, 아릴, -OC(O)R^{18} (예를 들면, -OC(O)CH_3), -OR^{18} 또는 -$N(R^{18})_2$ (여기에서, R^{18} 은, 각각 동일하거나 상이하며, 상기에서 정의한 바와 동일하다)로 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1 내지 3)의 치환기로 임의적으로 치환되고 {단, 이러한 임의적인 치환기는, 산소 또는 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않다};

R^{21} 은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며; R^{21} 이 수소가 아닌 경우, 할로, 알킬, 아릴, -OR^{18} 또는 -$N(R^{18})_2$ (여기에서, R^{18} 은, 각각 동일하거나 상이하며, 상기에서 정의한 바와 동일하다)로 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1 내지 3)의 치환기로 임의적으로 치환되고 {단, 이러한 임의적인 치환기는, 산소 또는 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않다};

n은 0 내지 5;

각 n에 있어서의 (즉, 각 -$C(R^{32})(R^{33})$ 그룹에 있어서의) R^{32} 및 R^{33} 은, 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, -$CON(R^{18})_2$, -OR^{18} 또는 -$N(R^{18})_2$ (여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하다)으로부터 선택되며; 상기 치환가능한 R^{32} 및 R^{33} 그룹은 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 이소프로필 등), 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1 내지 3)의 치환기로 임의적으로 치환되거나;

R^{32} 및 R^{33} 는 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3 내지 C_6 사이클로알킬 환을 형성하며;

R^{36} 은 측쇄 알킬, 비-측쇄 알킬 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 아릴 (예를 들면, 페닐)로부터 선택되며;

R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X가 N인 경우, R^8 은 C_3 내지 C_{10} 알킬, 치환된 C_3 내지 C_{10} 알킬, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬이며;

R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X가 N이며 R^8 이 수소인 경우, R^{13} (즉, 이미다졸릴 환 2.0, 4.0 또는 4.1)과 아미드 잔기 (즉, -C(O)NR^{18} 그룹) 사이의 알킬쇄는 치환된다 {즉, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{32} 또는 R^{33} 중의 하나 이상이 수소가 아니고/아니거나, R^9 및 R^{10} 및/또는 R^{11} 및 R^{12} 이 함께 사이클로알킬 환을 형성한다}.

또한, 본 발명에서는, R^{14} 가 그룹 5.0이고 X가 N이며 R^8 이 수소인 경우, R^{13} (즉, 이미다졸릴 환 2.0, 4.0 또는 4.1)과 아미드 잔기 (즉, -C(O)NR^{18} 그룹) 사이의 알킬쇄가 치환된 {즉, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{32} 또는 R^{33} 중의 하나 이상이 수소가 아니고/아니거나, R^9 및 R^{10} 및/또는 R^{11} 및 R^{12} 이 함께 사이클로알킬 환을 형성한다} 상기한 화학식 1.0의 화합물을 제공한다.

본 발명의 화합물은,

(1) 시험관내에서 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 강력하게 억제하며 {제라닐제라닐 단백질 트랜스퍼라제 I (geranylgeranyl protein transferase I)은 억제하지 않음};

(2) 파르네실 수용체인 형질전환-Ras형에 의해 유도되는 표현형 변화를 차단하며 {제라닐제라닐 수용체로 조작된 형질전환-Ras형에 의해서는 그러하지 않음};

(3) 파르네실 수용체인 Ras의 세포내 프로세싱을 차단하고 {제라닐제라닐 수용체로 조작된 Ras의 세포내 프로세싱은 차단하지 않음};

(4) Ras를 형질전환함으로써 유도되는 배양시 비정상적인 세포 성장을 차단한다.

본 발명의 화합물은, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 및 암유발유전자 단백질인 Ras의 파르네실화 (farnesylation)를 억제한다. 따라서, 본 발명에서는, 유효량의 상기한 트리사이클릭 화합물을 투여하여, 포유 동물 (특히, 인간)의 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 (예를 들면, ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제)를 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하여 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 것은, 하기의 암을 치료하는 데에 유용하다.

본 발명에서는, 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하여, 비정상적인 세포 (형질전환된 세포를 포함)의 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공한다. 용어 " 비정상적인 세포의 성장" 은, 정상적인 조절 메카니즘 (예를 들면, 접촉 억제의 상실)과 상관없이 세포가 성장하는 것을 의미한다. 이러한 예로는, (1) 활성화된 Ras 발암 유전자를 발현하는 종양 세포 (종양)의 비정상적인 성장; (2) 상기한 Ras 단백질이 다른 유전자에서의 발암성 돌연변이로 인해 활성화된 종양 세포의 비정상적인 성장; 및 (3) 비정상적으로 Ras이 활성화된 기타의 다른 증식성 질환에서의 양성 및 악성 세포가 포함된다.

또한, 본 발명에서는, 치료가 필요한 포유 동물 (예를 들면, 인간)에게 유효량의 상기한 트리사이클릭 화합물을 투여하여, 종양 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명에서는, 유효량의 상기한 화합물을 투여하여, 활성화된 Ras 발암 유전자를 발현하는 종양의 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공한다. 억제 또는 치료될 수 있는 종양의 예로는, 폐암 (예를 들면, 폐의 선암), 췌장암 (예를 들면, 분비성 췌장 암종과 같은 췌장 암종), 결장암 (예를 들면, 결장 선암 및 결장 암종과 같은 회결장 암종), 골수성 백혈병 (예를 들면, 악성 골수성 백혈병 (AML)), 갑상선 포상암, 골수형성 이상 증후군 (MDS), 담낭암, 상피암, 흑색종, 유방암 및 전립선암이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

또한, 본 발명에서는, 유효량의 본원에 기술된 트리사이클릭 화합물을 치료가 필요한 포유 동물 (예를 들면, 인간)에게 투여하여, Ras 단백질이 다른 유전자에서의 발암성 돌연변이로 인해 비정상적으로 활성화된 (즉, Ras 유전자 자체는 돌연변이로 인해 발암성 형태로 활성화되지 않은 경우) 양성 및 악성 증식성 질환의 억제 또는 치료 방법을 제공하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 양성 증식성 신경섬유종증, 또는 Ras가 타이로신 카이네이즈 발암성유전자 (예를 들면, neu, src, abl, lck, fyn)의 돌연변이 또는 과발현으로 인해 활성화된 종양은, 본원에 기술된 트리사이클릭 화합물에 의해 억제 또는 치료될 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 트리사이클릭 화합물은, 비정상적인 세포 증식을 억제 또는 치료한다. 상기 화합물은, 종양 증식 및 암과 같은 증식성 질환의 치료에 유용한 데, G 단백질의 이소프레닐화 (isoprenylation)를 차단하여 G 단백질의 기능(예를 들면, ras p21)을 억제함으로써 작용할 수 있는 것으로 생각된다. 본 발명의 화합물은, ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하며, ras-형질전환된 세포에 대해 증식 억제 활성을 보이는 것으로 생각된다.

달리 표현되지 않은 경우, 본원에서 사용되는 하기의 용어에 대한 정의는 다음과 같다:

MH^+ 는 질량 스펙트럼에서의 분자 이온 및 분자내 수소의 합;

BOC는 3차 부틸옥시카보닐;

CBZ는 $-C(O)OCH_2C_6H_5$ (즉, 벤질옥시카보닐);

CH_2Cl_2 은 디클로로메탄;

CIMS는 화학 이온화 질량 스펙트럼;

DEAD는 디에틸아조디카복실레이트;

DEC는 1-[3-디메틸-아미노프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드를 나타내는 EDCI;

DMF는 N,N-디메틸포름아미드;

Et는 에틸;

EtOAc는 에틸 아세테이트;

EtOH는 에탄올;

HOBT는 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트;

IPA는 이소프로판올;

iPrOH는 이소프로판올;

Me는 메틸;

MeOH는 메탄올;

MS는 질량 스펙트럼 분석;

NMM은 N-메틸모르폴린;

Ph는 페닐;

Pr은 프로필;

TBDMS는 3차 부틸디메틸실릴;

TEA는 트리에틸아민;

TFA는 트리플루오로아세트산;

THF는 테트라하이드로푸란;

Tr은 트리틸;

알킬은, 1 내지 20개의 탄소 원자 (바람직하게는, 1 내지 6개의 탄소 원자)를 함유하는 직쇄 및 측쇄 탄소 사슬;

아실은, G-C(O)- 그룹 {여기서, G는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, -O-알킬, -O-아릴 또는 $NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 및 R^{26} 는 각각 독립적으로 알킬 또는 아릴로부터 선택된다)};

아릴알킬은, 다른 치환기와의 결합은 알킬 잔기를 통해 이루어지는, 하기의 아릴 그룹으로 치환된 상기한 알킬 그룹;

아릴 (아릴알킬의 아릴 부위를 포함)은, 6 내지 15개의 탄소 원자를 함유하고 하나 이상의 방향족 환 (예를 들면, 페닐 환)을 갖는 카보사이클릭 그룹 {여기서, 사용할 수 있는 모든 치환가능한 탄소원자는 부착가능한 위치로 간주되며; 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 페녹시, CF_3, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-SO_2R^{18}$, $-SO_2N(R^{18})_2$, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-COOR^{23}$ (여기서, R^{23} 은 알킬 또는 아릴) 또는 $-NO_2$ 중 하나 이상 (예를 들면, 1 내지 3)으로 임의적으로 치환된다};

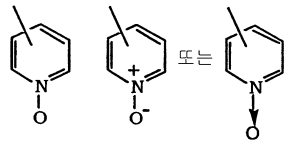
사이클로알킬은, 하나 이상 (예를 들면, 1, 2 또는 3)의 알킬 그룹 (예를 들면, 메틸 또는 에틸)으로 임의적으로 치환된, 3 내지 20개 (바람직하게는, 3 내지 7개)의 탄소 원자로 이루어진 포화된 카보사이클 환 {여기에서, 알킬 그룹이 하나를 초과하는 경우, 알킬 그룹은 각각 독립적으로 선택된다};

사이클로알킬알킬은, 다른 치환기와의 결합은 알킬 잔기를 통해 이루어지는, 상기한 알킬 그룹으로 치환된 상기한 사이클로알킬 그룹;

할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드;

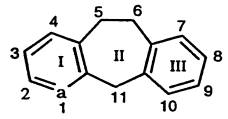
헤테로아랄킬은, 다른 치환기와의 결합은 알킬 잔기를 통해 이루어지는, 하기의 헤테로아릴 그룹으로 치환된 상기한 알킬 그룹;

헤테로아릴은, R^3 및 R^4 로 임의적으로 치환되고, O, S 또는 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자가 카보사이클 환 구조에 끼어들어 있는, 방향족 특성을 나타내기에 충분한 수의 비편재화된 pi 전자를 가지는 환 그룹을 나타내며, 바람직하게는, 2 내지 14개의 탄소 원자를 가진다. 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 피리딜 N-옥사이드 (임의적으로 R^3 및 R^4 로 치환)이며, 상기한 피리딜 N-옥사이드는 아래의 화합물로 대표될 수 있다:

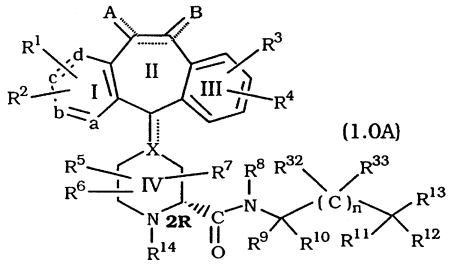


헤테로사이클로알킬은, 3 내지 15개 (바람직하게는, 4 내지 6개)의 탄소 원자를 함유하며, -O-, -S- 또는 $-NR^{24}$ {여기서, R^{24} 는 알킬, 아릴, $-C(O)N(R^{18})_2$ [여기서, R^{18} 은 상기한 바와 동일(예를 들면, $-C(0)NH_2$)] 또는 아실}으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 그룹이 카보사이클 환에 끼어들어 있는, 측쇄 또는 비-측쇄 포화 카보사이클 환을 나타낸다. 적합한 헤테로사이클로알킬 그룹에는, 2- 또는 3-테트라하이드로푸라닐, 2- 또는 3-테트라하이드로티에닐, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2- 또는 3-피페리지닐, 2- 또는 4-디옥사닐, 모르폴리닐 등이 포함된다.

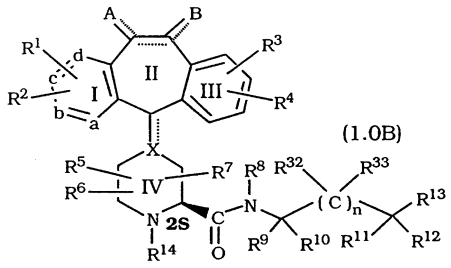
상기 트리사이클 환 시스템에서의 위치는 아래와 같다:



상기 화학식 1.0의 화합물은 아래의 2R 및 2S 이성질체를 포함한다 {여기에서, 2R이 더 바람직하다}:

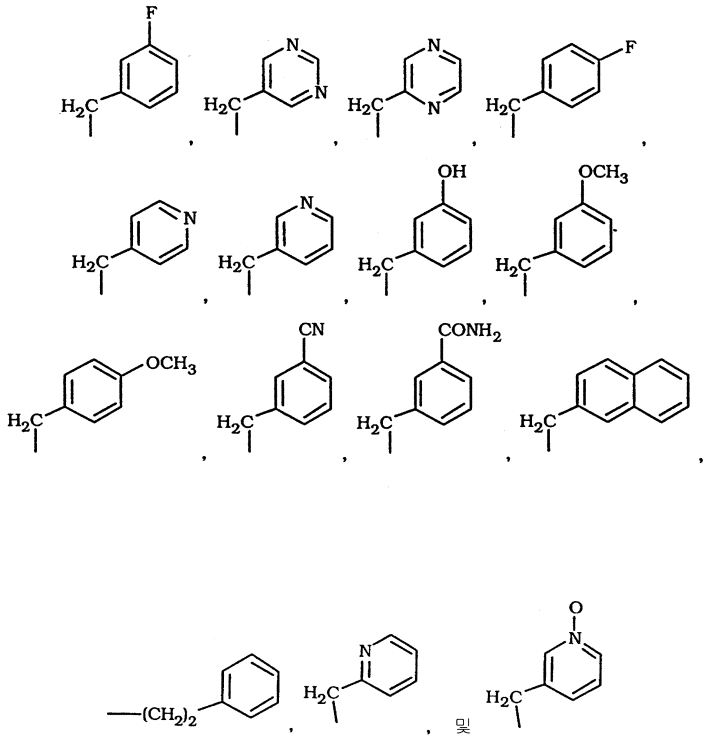


(1.0A)



(1.0B)

R^8 치환기의 예로는, 벤질, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2$-사이클로헥실, $-CH_2$-사이클로프로필, $-(CH_2)_2CH_3$,



가 포함된다.

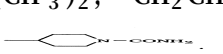
R^9 및 R^{10} 그룹의 예로는 수소 및 벤질이 포함된다.

R^{11} 및 R^{12} 그룹의 예로는, 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, 벤질, 에틸, p-클로로페닐 및 -OH가 포함된다.

사이클로프로필은 R^{11} 및 R^{12} 그룹이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 환을 형성한 예이다.

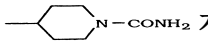
R^{13} 잔기에 있어서의 임의적인 치환기의 예로는, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(O)O-$사이클로헥실, $-CH_2OC(O)O-$사이클로펜틸, 에틸, 이소프로필, NH_2 및 $NHC(O)CF_3$가 포함된다.

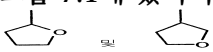
R^{19} 의 예로는, $-C(O)NH-$사이클로헥실, $-C(페닐)_3$, 수소, 메틸 또는 에틸이 포함된다.

그룹 5.0에 있어서의 R^{20} 의 예로는, t-부틸, 에틸, 벤질, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH_3$, n-부틸, n-헥실, n-옥틸, p-클로로페닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸,  이 포함된다.

그룹 5.0에 있어서의 R^{20} 의 다른 예는  이다.

그룹 6.0에 있어서의 R^{20} 및 R^{21} 의 예로는, 사이클로헥실, t-부틸, 수소, $-CH(CH_3)_2$, 에틸, $-(CH_2)_2CH_3$, 페닐, 벤질, $-(CH_2)_2$페닐 및 $-CH_3$가 포함된다.

그룹 7.0에 있어서의 R^{20} 의 예로는, 4-피리딜NO, $-OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, -t-부틸, 수소, 프로필, 사이클로헥실 및  가 포함된다.

그룹 7.1에 있어서의 R^{36} 의 예로는, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로부틸, 사이클로프로필,  가 포함된다.

그룹 8.0에 있어서의 R^{20} 의 예로는, 메틸, i-프로필 및 사이클로헥실메틸이 포함된다.

R^{32} 및 R^{33} 의 예로는, 수소, 페닐, -OH 및 벤질이 포함된다.

본 발명의 화합물은, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0으로부터 선택되고 X가 C 또는 CH (바람직하게는, CH)인 경우, R^8이 C_3 내지 C_{10} 알킬, 치환된 C_3 내지 C_{10} 알킬, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬로부터 선택된, 화학식 1.0의 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물은, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0으로부터 선택되고 X가 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이고 R^8이 수소인 경우, R^{13} (즉, 이미다졸 환 2.0, 4.0 또는 4.1)과 아미드 잔기 (즉, $-C(O)NR^{18}$ 그룹) 사이의 알킬쇄가 치환된 {즉, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{32} 또는 R^{33} 중 하나 이상이 수소가 아니고/아니거나, R^9 및 R^{10} 및/또는 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 사이클로알킬 환을 형성한다}, 화학식 1.0의 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물은, R^{14} 가 그룹 5.0이고 X가 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이고 R^8이 수소인 경우, R^{13} (즉, 이미다졸 환 2.0, 4.0 또는 4.1)과 아미드 잔기 (즉, $-C(O)NR^{18}$ 그룹) 사이의 알킬쇄가 치환된 {즉, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{32} 또는 R^{33} 중 하나 이상이 수소가 아니고/아니거나, R^9 및 R^{10} 및/또는 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 사이클로알킬 환을 형성한다}, 화학식 1.0의 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물은, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0으로부터 선택되고 X가 C 또는 CH (바람직하게는, CH)인 경우, R^8이 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬로부터 선택된, 화학식 1.0의 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물은, R^{14} 가 그룹 5.0이고 X가 C 또는 CH (바람직하게는, CH)인 경우, R^{8} 이 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬로부터 선택된, 화학식 1.0의 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물은, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0으로부터 선택되고 X가 N인 경우, R^{8} 이 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬로부터 선택된, 화학식 1.0의 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물은, R^{14} 가 그룹 5.0이고 X가 N인 경우, R^{8} 이 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬로부터 선택된, 화학식 1.0의 화합물을 포함한다.

따라서, 본 발명의 한 양태는, R^{14} 가 카바메이트 그룹 5.0이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 다른 한 양태는, R^{14} 가 카바메이트 그룹 5.0이고 X는 N이며 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 카바메이트 그룹 5.0이고 X는 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이며 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 카바메이트 그룹 5.0이고 X는 N이며 R^{8} 은 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬 (바람직하게는, 아릴알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 카바메이트 그룹 5.0이고 X는 N이며 R^{8} 은 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬 (바람직하게는, 헤테로아릴알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 카바메이트 그룹 5.0이고 X는 N이며 R^{8} 은 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬 (바람직하게는, 사이클로알킬알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 카바메이트 그룹 5.0이고 X는 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이며 R^{8} 은 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬 (바람직하게는, 아릴알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 카바메이트 그룹 5.0이고 X는 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이며 R^{8} 은 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬 (바람직하게는, 헤테로아릴알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 카바메이트 그룹 5.0이고 X는 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이며 R^{8} 은 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬 (바람직하게는, 사이클로알킬알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 그룹 5.0이고 X가 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이고 R^{8} 이 수소인 경우, R^{13} (즉, 이미다졸 환 2.0, 4.0 또는 4.1)과 아미드 잔기 (즉, $-C(O)NR^{18}$ 그룹) 사이의 알킬쇄가 치환된 {즉, R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{32} 또는 R^{33} 중 하나 이상이 수소가 아니고/아니거나, R^{9} 및 R^{10} 및/또는 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 사이클로알킬 환을 형성하고; 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일하다}, 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 그룹 5.0이고 X가 N이고 R^{8} 이 수소인 경우, R^{13} (즉, 이미다졸 환 2.0, 4.0 또는 4.1)과 아미드 잔기 (즉, -C(O)NR^{18} 그룹) 사이의 알킬쇄가 치환된 {즉, R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{32} 또는 R^{33} 중 하나 이상이 수소가 아니고/아니거나, R^{9} 및 R^{10} 및/또는 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 사이클로알킬 환을 형성하고; 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일하다}, 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X는 N이며 R^{8} 은 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬 (바람직하게는, 아릴알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X는 N이며 R^{8} 은 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬 (바람직하게는, 헤테로아릴알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X는 N이며 R^{8} 은 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬 (바람직하게는, 사이클로알킬알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X는 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이며 R^{8} 은 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬 (바람직하게는, 아릴알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X는 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이며 R^{8} 은 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬 (바람직하게는, 헤테로아릴알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는, R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X는 C 또는 CH (바람직하게는, CH)이며 R^{8} 은 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬 (바람직하게는, 사이클로알킬알킬)이고 기타의 다른 치환기는 화학식 1.0에 정의된 바와 동일한 화합물에 관한 것이다.

R^{1}, R^{2}, R^{3} 및 R^{4} 는 바람직하게는 수소 또는 할로로부터 선택되고; 보다 바람직하게는 수소, Br, F 또는 Cl로부터 선택되며; 가장 바람직하게는 수소, Br 또는 Cl로부터 선택된다. 화학식 1.0의 대표적인 화합물에는 트리할로-, 디할로- 및 모노할로-치환된 화합물이 포함되며, 예를 들면, 3,8,10-트리할로, 3,7,8-트리할로, 3,8-디할로, 8-할로 및 10-할로 치환된 화합물이 포함된다 {여기에서, 할로는 각각 독립적으로 선택된다}. 화학식 1.0의 바람직한 화합물의 예로는, (1) 3-Br, 8-Cl, 10-Br 치환된 화합물, (2) 3-Br, 7-Br, 8-Cl 치환된 화합물, (3) 3-Br, 8-Cl 치환된 화합물, (4) 8-Cl 치환된 화합물, 및 (5) 10-Cl 치환된 화합물이 포함된다. 3,8-디할로 화합물이 더욱 바람직하며, 8-할로 화합물이 가장 바람직하다. 따라서, 예를 들면, 3-Br, 8-Cl 치환된 화합물이 더욱 바람직하며, 8-Cl 치환된 화합물이 가장 바람직하다.

바람직하게는, 치환기 a는 N 또는 $N^{+}O^{-}$ (바람직하게는, N)이다.

바람직하게는, A 및 B는 H_2 이다 {즉, 임의적인 결합은 존재하지 않으며, C_5-C_6 가교는 비-치환된 것이다}.

바람직하게는, R^{5}, R^{6} 및 R^{7} 은 수소이다.

바람직하게는, X는 N 또는 CH (즉, 임의적인 결합은 존재하지 않음)이며, N이 더욱 바람직하다.

바람직하게는, R^8은 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, R^8은 아릴-(C_1-C_4)알킬, 치환된 아릴-(C_1-C_4)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_4)알킬, 치환된 헤테로아릴-(C_1-C_4)알킬, 사이클로알킬-(C_1-C_4)알킬 또는 치환된 사이클로알킬-(C_1-C_4)알킬로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R^8은 아릴-CH_2-, 치환된 아릴-CH_2-, 헤테로아릴-CH_2-, 치환된 헤테로아릴-CH_2-, 사이클로알킬-CH_2- 또는 치환된 사이클로알킬-CH_2- 로부터 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, R^8은 벤질, 3-피리딜메틸, 4-플루오로-벤질 또는 사이클로프로필메틸로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R^8은 벤질이다.

바람직하게는, R^{13}은 환 2.0 또는 4.0이다. 상기 이미다졸 환의 치환가능한 탄소 원자상에서 치환된 경우, 일반적으로 치환기는 -$N(R^{18})_2$, -$NHC(O)R^{18}$, -$C(R^{34})_2OR^{35}$ 또는 알킬 (예를 들면, -CH_3), -CH_2OH, -$CH_2OC(O)O$-사이클로헥실, -$CH_2OC(O)O$-사이클로펜틸, 에틸, 이소프로필, NH_2 또는 -$NHC(O)CF_3$로부터 선택된다.

R^{19}는 바람직하게는 수소 또는 알킬이고; 가장 바람직하게는 수소, 메틸 또는 에틸이며; 더욱 바람직하게는 메틸이다.

바람직하게는, R^{14}는 상기 치환기 5.0로 대표되는 카바메이트 그룹이다. 바람직하게는, 치환기 5.0에 있어서의 R^{20}은, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 -OH로 치환된 사이클로알킬로부터 선택된다 {단, -OH 치환기는 산소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않다}. 보다 바람직하게는, 치환기 5.0에 있어서의 R^{20}은, C_1 내지 C_4 알킬 및 C_5 내지 C_7 사이클로알킬로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 치환기 5.0에 있어서의 R^{20}은, t-부틸, i-프로필 또는 사이클로헥실 (보다 바람직하게는, i-프로필 및 사이클로헥실; 보다 더 바람직하게는, 사이클로헥실)로부터 선택된다.

바람직하게는, 치환기 6.0에 있어서의 R^{20}은, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며; 가장 바람직하게는, t-부틸, 이소프로필 또는 사이클로헥실 (보다 바람직하게는, 사이클로헥실)로부터 선택된다. R^{21}은 수소 또는 알킬로부터 선택되며; 가장 바람직하게는 수소, 메틸 또는 이소프로필로부터 선택되며; 더욱 바람직하게는 수소이다.

바람직하게는, 치환기 7.0에 있어서의 R^{20}은, 사이클로알킬 또는 알킬로부터 선택되며; 가장 바람직하게는 사이클로헥실, 사이클로펜틸 또는 이소프로필이고; 더욱 바람직하게는 사이클로헥실이다.

바람직하게는, 치환기 7.1에 있어서의 R^{36}은, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이며;

가장 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택된다.

바람직하게는, 치환기 8.0에 있어서의 R^{20}은, 알킬 또는 사이클로알킬알킬로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 메틸, 이소프로필 또는 사이클로헥실메틸이며; 더욱 바람직하게는 메틸 또는 이소프로필이고; 더욱 더 바람직하게는 메틸이다.

바람직하게는, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 수소, C_1 내지 C_4 알킬 (예를 들면, 메틸 또는 이소프로필) 또는 -$CON(R^{18})_2$ (예를 들면, -$CONH_2$)로부터 선택되며; R^9 및 R^{10} 및/또는 R^{11} 및 R^{12}가 함께 사이클로알킬 환을 형성하는 경우, 이러한 환은 사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이 바람직하다.

R^{14}가 카바메이트 치환기 5.0이고 R^8이 수소가 아닌 경우, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 수소가 바람직하다.

R^{14}가 치환기 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12} 중 하나 이상이 수소가 아닌 경우; R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12} 중 하나 이상은,

(1) 바람직하게는, C_1 내지 C_4 알킬, -$CON(R^{18})_2$, 또는 R^9 및 R^{10} 및/또는 R^{11} 및 R^{12}가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 형성한 사이클로알킬 환으로부터 선택되고;

(2) 가장 바람직하게는, 메틸, 이소프로필, -$CONH_2$ 또는 사이클로프로필로부터 선택되며;

(3) 보다 바람직하게는,

(i) R^9 및 R^{10} 는 수소이고; R^{11} 및 R^{12} 중 하나는 알킬 (바람직하게는, 메틸 또는 이소프로필)이고, 다른 하나는 수소 또는 알킬 (바람직하게는, 메틸)로부터 선택되거나;

(ii) R^9 및 R^{10} 는 수소이고; R^{11} 및 R^{12} 는 함께 사이클로알킬 환 (바람직하게는, 사이클로프로필)을 형성하거나;

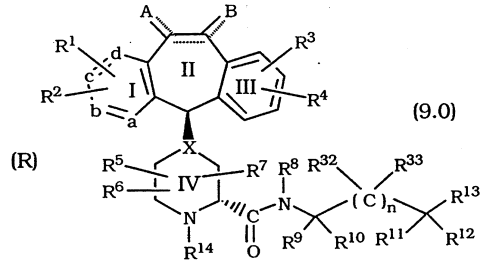
(iii) R^{11} 및 R^{12} 는 수소이고, R^9 및 R^{10} 중 하나는 -$CONH_2$ 이고 다른 하나는 수소이다.

또한, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12} 중 하나 이상이 수소가 아닌 바람직한 화합물에는, R^9 및 R^{10} 는 수소이고 R^{11} 및 R^{12} 는 동일하거나 상이한 알킬 (바람직하게는, 동일한 알킬) (더욱 바람직하게는, 상기 알킬은 메틸)인 화합물이 포함된다.

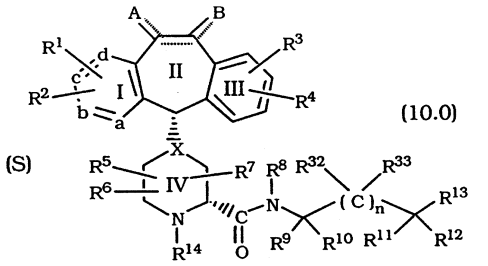
본 발명의 화합물의 경우, n은 바람직하게는 0 내지 4이고, 보다 바람직하게는 0 내지 2이며, 가장 바람직하게는 0 또는 1이다.

바람직하게는, R^{32} 및 R^{33} 은 각각 독립적으로 수소, -OR^{18}, 아릴 또는 아릴알킬 (예를 들면, 벤질)로부터 선택되며; 가장 바람직하게는, 수소, -OH 또는 페닐이며; 더욱 바람직하게는, 수소이다.

X가 N 또는 CH인 화학식 1.0의 화합물은 C-11 결합에 대한 아래의 R 및 S 이성질체를 포함한다:



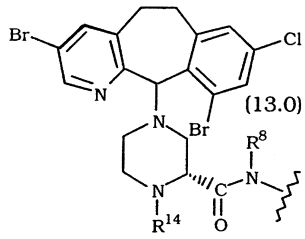
(9.0)

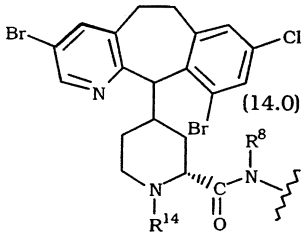


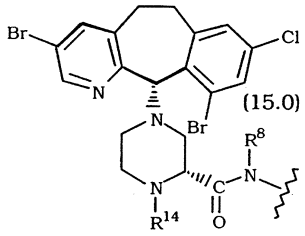
(10.0)

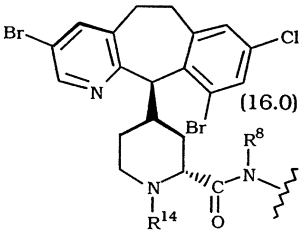
또한, 화학식 1.0의 화합물은 2S 입체이성질체, C-11 R- 또는 C-11 S- 입체이성질체를 갖는 화합물도 포함한다.

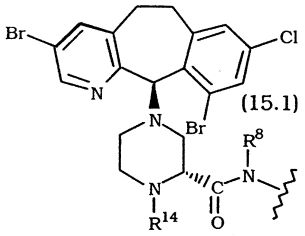
본 발명의 화합물은 하기의 화합물을 포함한다:

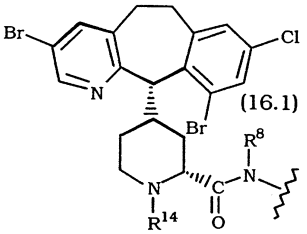

(13.0)

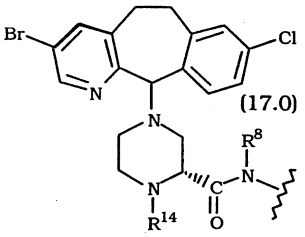

(14.0)

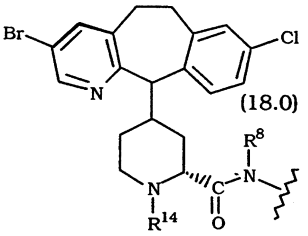

(15.0)

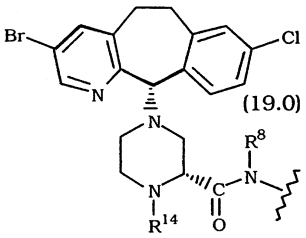

(16.0)

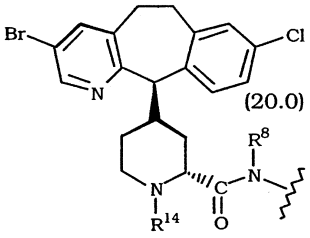

(15.1)

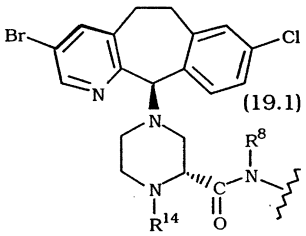

(16.1)

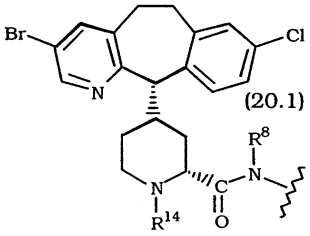

(17.0)

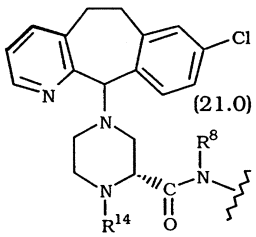

(18.0)

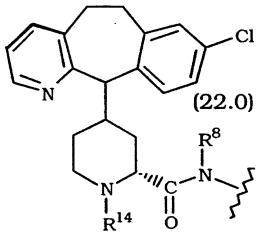

(19.0)

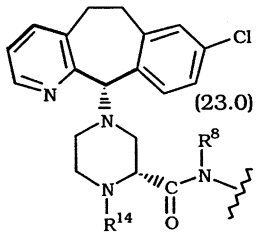

(20.0)

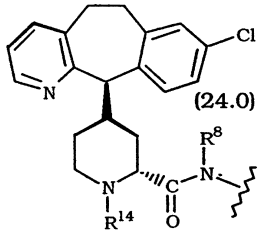

(19.1)

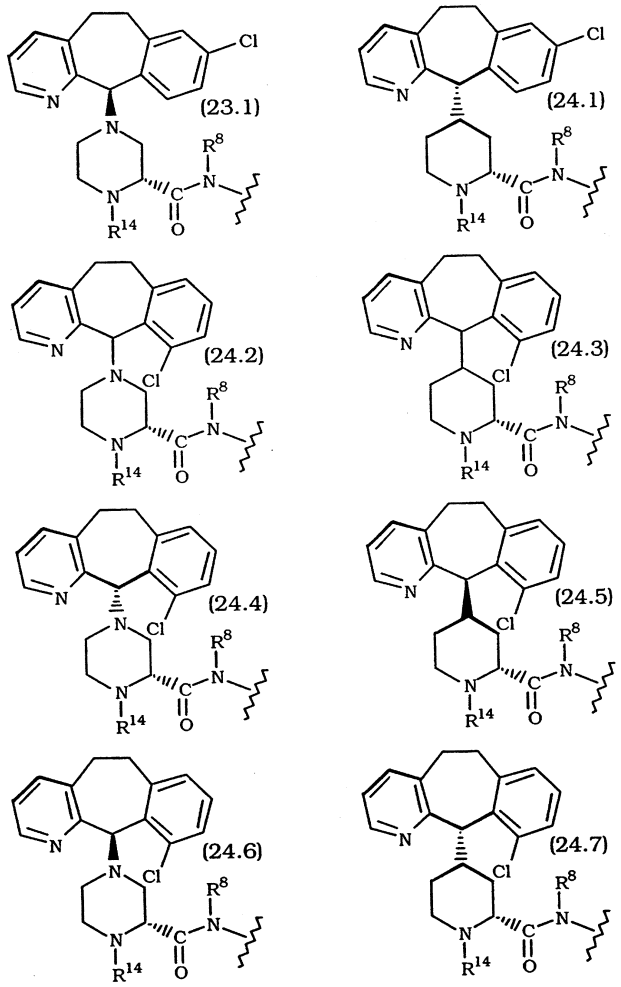

(20.1)


(21.0)


(22.0)


(23.0)


(24.0)

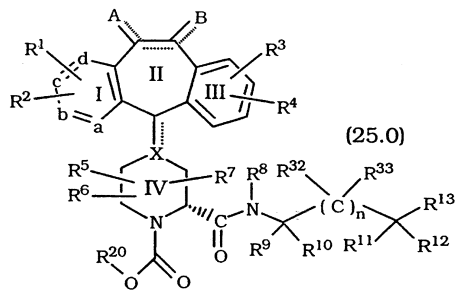


또한, 본 발명의 화합물은, 2S 입체이성질체를 갖는 것을 제외하고는, 13.0 내지 15.0, 15.1, 16.0, 16.1, 17.0 내지 19.0, 19.1, 20.0, 20.1, 21.0 내지 23.0, 23.1, 24.0 및 24.1 내지 24.7에 상응하는 화합물을 포함한다.

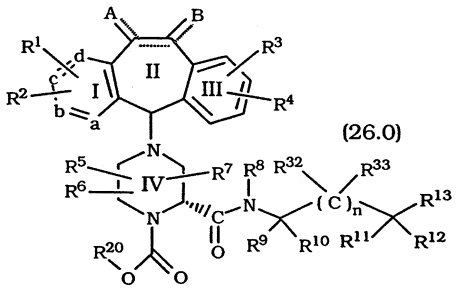
또한, 본 발명의 화합물은, 환 I이 피리딜 대신에 페닐인 것을 제외하고는, 13.0 내지 15.0, 15.1, 16.0, 16.1, 17.0 내지 19.0, 19.1, 20.0, 20.1, 21.0 내지 23.0, 23.1, 24.0 및 24.1 내지 24.7에 상응하는 화합물을 포함한다.

또한, 본 발명의 화합물은, 2S 입체이성질체를 가지며 환 I이 피리딜 대신에 페닐인 것을 제외하고는, 13.0 내지 15.0, 15.1, 16.0, 16.1, 17.0 내지 19.0, 19.1, 20.0, 20.1, 21.0 내지 23.0, 23.1, 24.0 및 24.1 내지 24.7에 상응하는 화합물을 포함한다.

화학식 1.0의 바람직한 화합물에는, 하기 화학식 25.0의 화합물 (즉, R^{14} 이 카바메이트 그룹 5.0인 경우)이 포함된다 {여기서, 모든 치환기는 상기 정의한 바와 동일하다}:

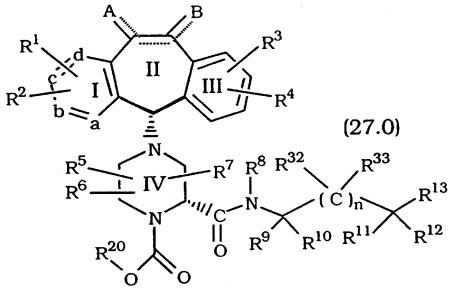


상기 화학식 25.0의 화합물 중 바람직한 한 화합물은 하기 화학식 26.0의 화합물 {여기서, 모든 치환기는 상기 정의한 바와 동일하다}이다:



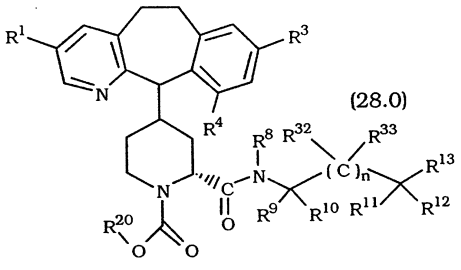
(26.0)

상기 화학식 25.0의 화합물 중 가장 바람직한 화합물은 하기 화학식 27.0의 화합물 {여기서, 모든 치환기는 상기 정의한 바와 동일하다}이다:



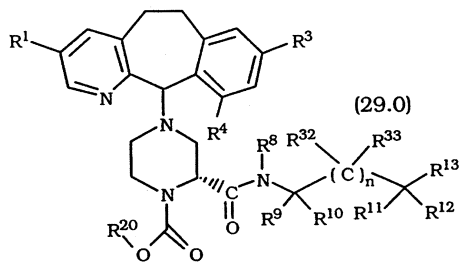
(27.0)

상기 화학식 25.0의 화합물은 하기 화학식 28.0 및 29.0의 화합물 {여기서, 모든 치환기는 상기 정의한 바와 동일하다}을 포함한다:



(28.0)

및

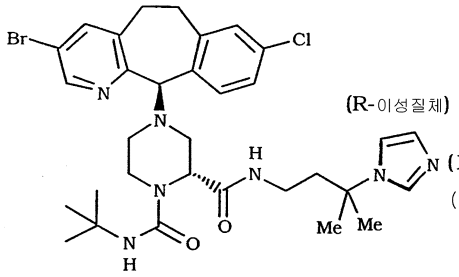


(29.0)

상기 화합물 28.0 및 29.0 중 바람직한 화합물은, 상기한 바와 같이, 트리할로-, 디할로- 및 모노할로-치환된 화합물을 제조하도록 R^1 내지 R^4 치환기가 선택된 화합물이다.

상기 화합물 29.0이 바람직하다. 가장 바람직한 화합물 29.0은, R^8이 벤질, 4-플루오로벤질, 3-피리딜메틸 또는 사이클로프로필메틸로부터 선택되고; R^{20}이 사이클로헥실, i-프로필 또는 t-부틸 (보다 바람직하게는, 사이클로헥실)이고; R^1이 Br 또는 수소이며; R^3이 Cl이고; R^4가 수소인 화합물이다. 보다 바람직한 화합물 29.0은, R^8이 벤질; R^{20}이 사이클로헥실, i-프로필 또는 t-부틸 (보다 더욱 바람직하게는, 사이클로헥실); R^1이 수소; R^3이 Cl; 및 R^4가 수소 또는 Cl인 화합물이다.

본 발명의 바람직한 화합물에는 하기의 화합물이 포함된다:

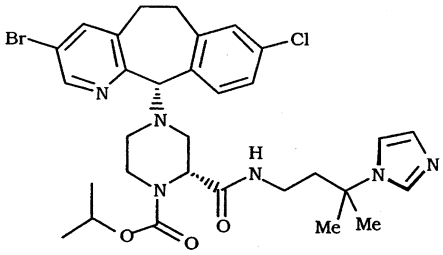


(R-이성질체)

(11R,2R이성질체)

(실시예 11)

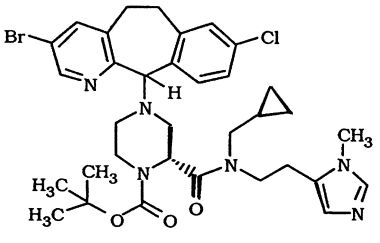
;



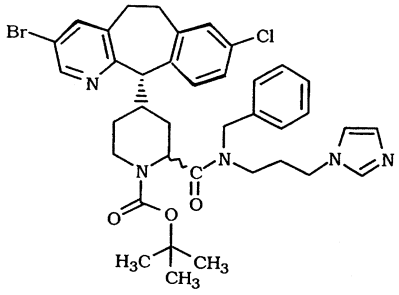
(11S,2R이성질체)

(실시예 16)

;

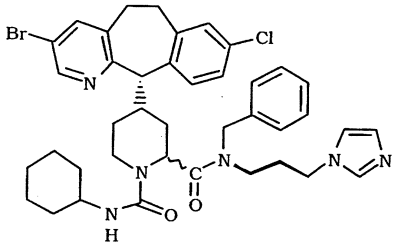


(실시예 58) ;



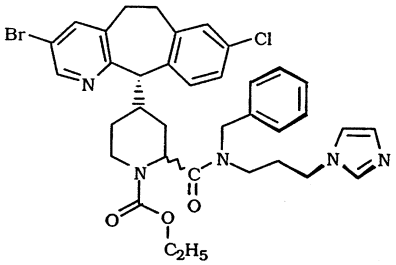
(실시예 78 단계 B)

;



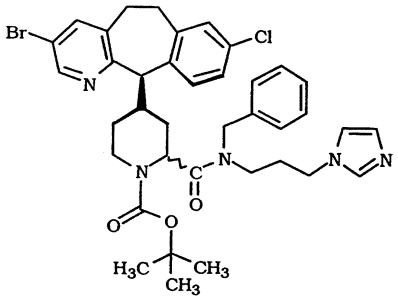
(실시예 79 단계 B
이성질체 A)

;



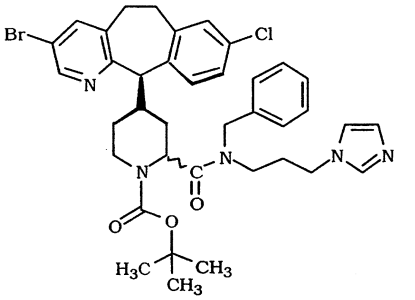
(실시예 80
이성질체 A)

;



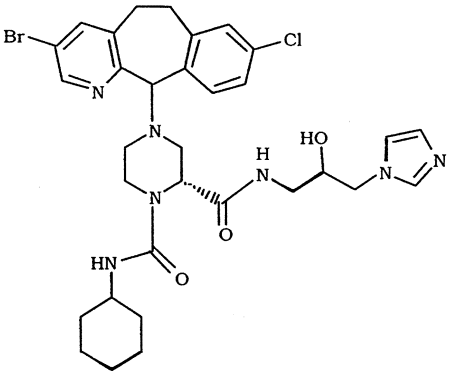
(실시예 88
이성질체 A)

;



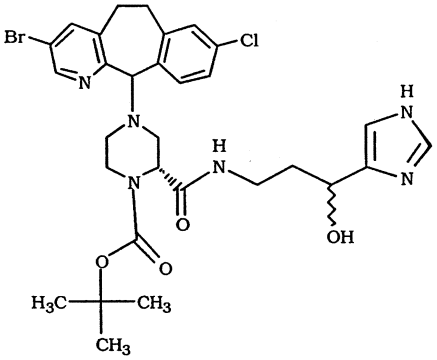
(실시예 93
이성질체 D)

;



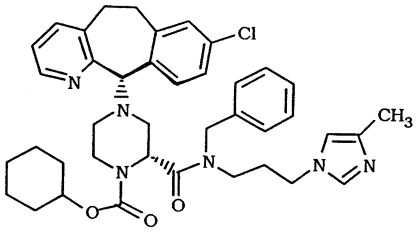
(실시예 99)

;



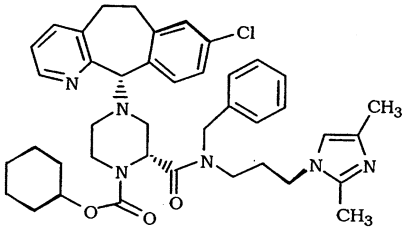
(실시예 100)

;



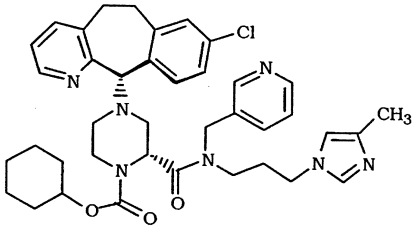
(실시예 225)

;



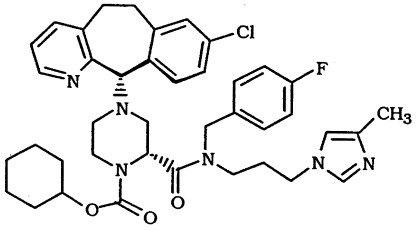
(실시예 226)

;



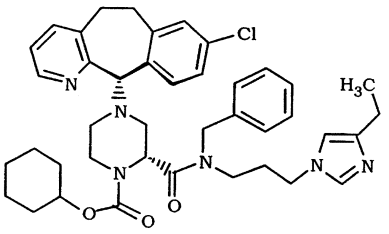
(실시예 227)

;



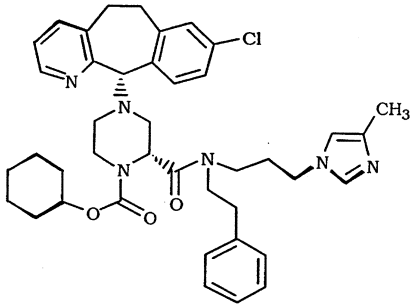
(실시예 228)

;



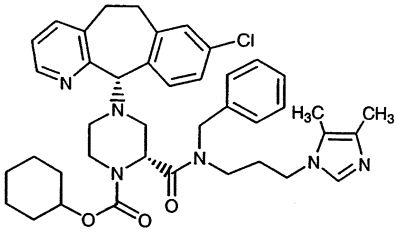
(실시예 229)

;



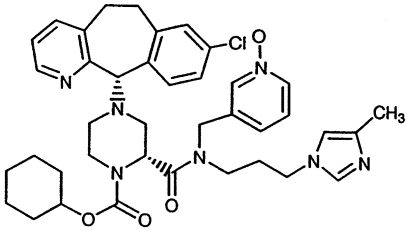
(실시예 232)

;



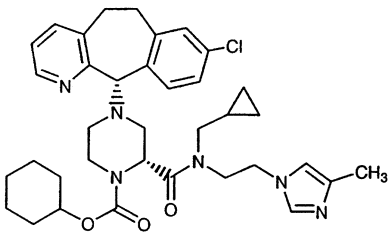
(실시예 326)

;



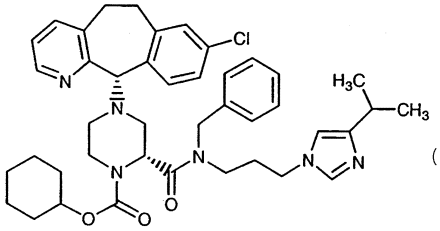
(실시예 330)

;



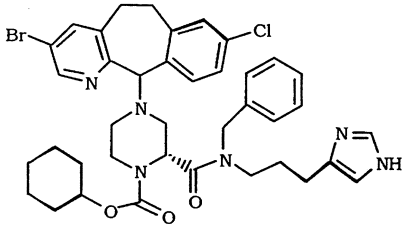
(실시예 327)

;



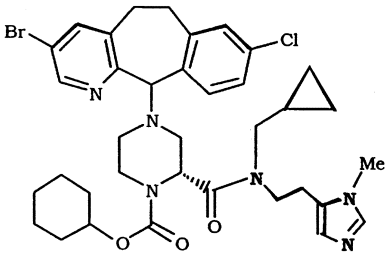
(실시예 328)

;



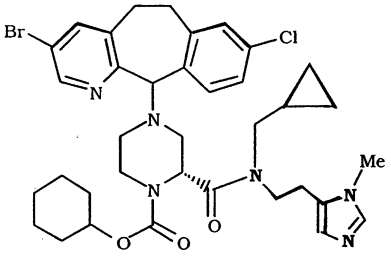
(실시예 243)

;



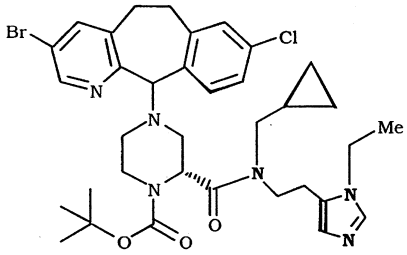
(실시예 286A)

;



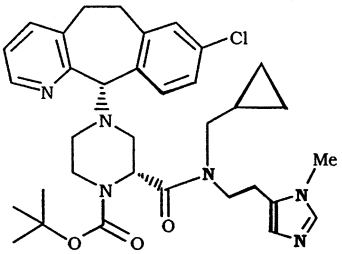
(실시예 286B)

;



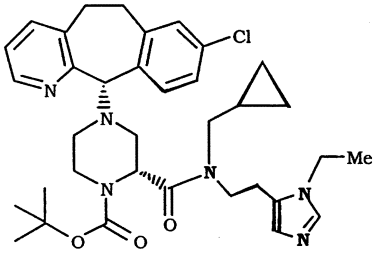
(실시예 304)

;



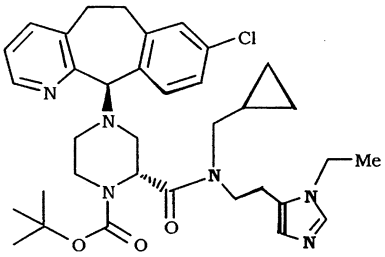
(실시예 306)

;



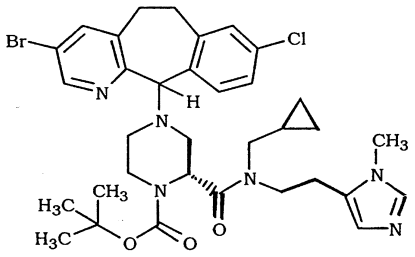
(실시예 307)

; 또는



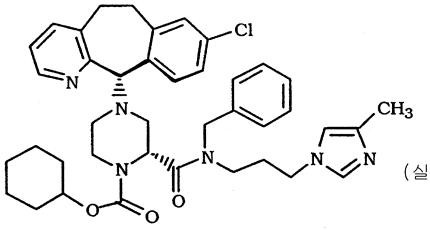
(실시예 308)

가장 바람직한 화합물에는 하기 화합물이 포함된다 :



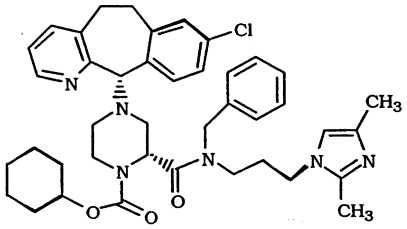
(실시예 58)

;



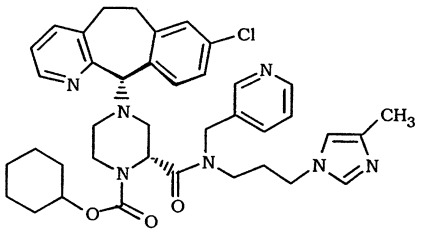
(실시예 225)

;



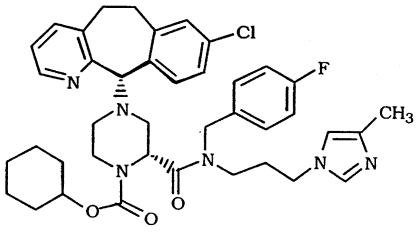
(실시예 226)

;



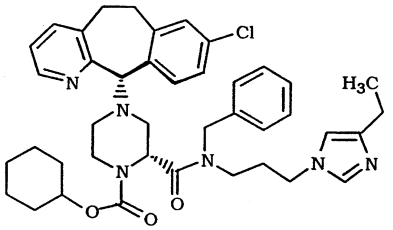
(실시예 227)

;



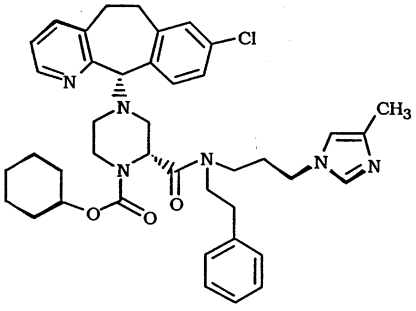
(실시예 228)

;



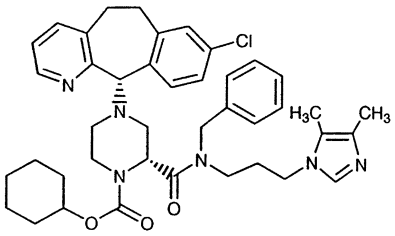
(실시예 229)

;



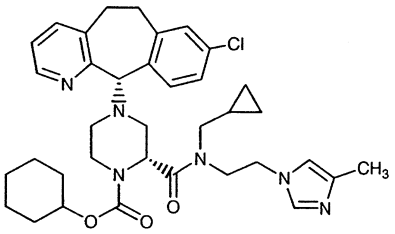
(실시예 232)

;



(실시예 326)

; 및



(실시예 327)

보다 바람직한 화합물에는 실시예 58, 199, 225, 226, 229, 232 및 326의 화합물이 포함된다. 보다 더욱 바람직한 화합물에는 실시예 58, 199, 225, 229 및 326의 화합물이 포함된다. 실시예 225의 화합물이 더욱 더 바람직하다. 실시예 225, 229 및 326의 화합물은 경구 투여하기에 바람직하다.

또한, 본 발명은 실시예 26, 30, 32, 41, 42, 43, 44, 81, 105, 106, 293 및 309의 화합물에 관한 것이다. 실시예 309의 화합물이 바람직하다.

또한, 본 발명은 실시예 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 67, 68, 69, 70, 73, 75, 263, 282, 283, 284, 287 및 289의 화합물에 관한 것이다. 실시예 67, 68, 69 및 70의 화합물이 바람직하다.

또한, 본 발명은 실시예 27, 28, 29, 71, 72, 74, 76, 98, 101, 103, 104, 107, 108, 110, 111, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 285, 286, 286A, 290, 291, 292, 294, 295, 296, 297, 299, 300, 301, 302 및 303의 화합물에 관한 것이다.

실시예 101, 103, 71, 72의 단계 B, 72의 단계 C, 및 259의 화합물이 바람직하다.

또한, 본 발명은 실시예 33, 279, 280 및 281의 화합물에 관한 것이다.

상기 고리 시스템에 그려져 있는 실선의 의미는, 표시된 결합이 치환가능한 고리 탄소 원자 중 어디에도 부착될 수 있음을 나타낸다.

본 발명의 소정의 화합물은, 상이한 이성질체 형태 (예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성질체, 아트로프아이소머)로 존재할 수 있다. 본 발명에서는, 순수한 형태 및 배합물 형태 (라세미 혼합물을 포함)의 모든 이성질체를 포함한다. 또한, 에놀 형태도 포함된다.

소정의 트리사이클릭 화합물 (예를 들면, 카복실산 또는 페놀 하이드록실 그룹을 함유하는 화합물)은 산성을 나타낼 것이다. 이러한 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 알루미늄염, 금염 및 은염이 포함된다. 또한, 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민, N-메틸글루카민 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 아민과 함께 형성된 염도 포함된다.

또한, 소정의 염기성 트리사이클릭 화합물이 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 산 부가염)을 형성한다. 예를 들면, 피리도-질소 원자는 강산과 함께 염을 형성할 수 있는 반면, 아미노 그룹과 같은 염기성 치환기를 갖는 화합물은 보다 약산과 함께 염을 형성할 수 있다. 염 형성에 적합한 산의 예로는, 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산,

말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 아스코브산, 말레산, 메탄설폰산, 기타의 광물산 및 카복실산이 널리 알려져 있다. 상기 염은, 통상의 방법을 사용하여, 충분한 양의 바람직한 산을 자유 염기와 접촉시켜 제조한다. 상기한 자유 염기는, 적합한 희석된 염기 수용액 (예를 들면, 희석된 NaOH 수용액, 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산 나트륨)으로 염을 처리하여 재생시킬 수 있다. 상기한 자유 염기는, 상응하는 염 형태와 소정의 물리적 특성 (예를 들면, 극성용매 중에서의 용해도)에 있어서 다소 상이하지만, 그 외에는 본 발명의 목적에 비추어 산성염 및 염기성염은 상응하는 자유 염기 형태와 균등하다.

상기한 모든 산성염 및 염기성염은 본 발명의 범위내에 속하는 약제학적으로 허용가능한 염을 의미하는 것이며, 모든 산성염 및 염기성염은 본 발명의 목적에 목적상 이에 상응하는 자유 형태의 화합물과 균등한 것으로 간주된다.

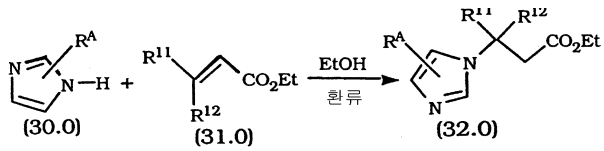
화학식 1.0의 화합물은, 수화된 형태 (예를 들면, 헤미-하이드레이트)를 포함한 용매화된 형태 및 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 약제학적으로 허용가능한 용매 (예를 들면, 물, 에탄올 등)로 용매화된 형태는, 본 발명의 목적상 비용매화된 형태와 균등하다.

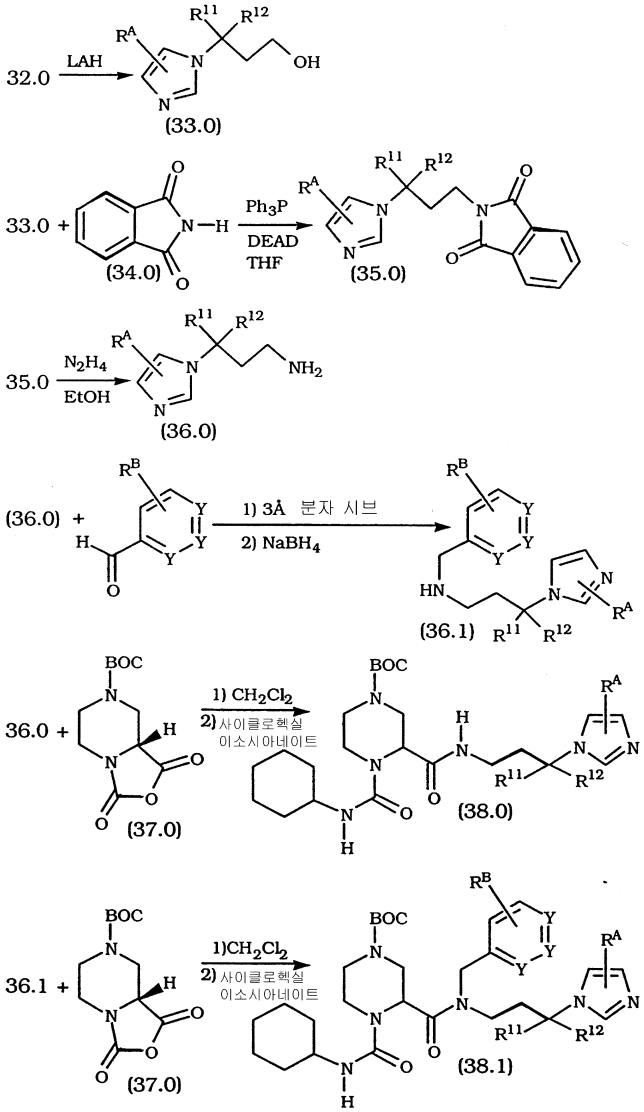
본 발명의 화합물은, WO 95/10516 (공개일: 1995년 4월 20일), WO 96/31478 (공개일: 1996년 10월 10일), WO 97/23478 (공개일: 1997년 7월 3일), 미합중국 특허 제5,719,148호 (특허부여일: 1998년 2월 17일), 계류중인 미합중국 특허출원 제09/094687호 (출원일 - 1998년 6월 15일; 참조 - 1998년 12월 23일에 공개된 WO 98/57960)에 기재된 공정에 따라 제조될 수 있다. 상기 문헌들은 본원에 있어서 참조 문헌으로 포함되어 있다.

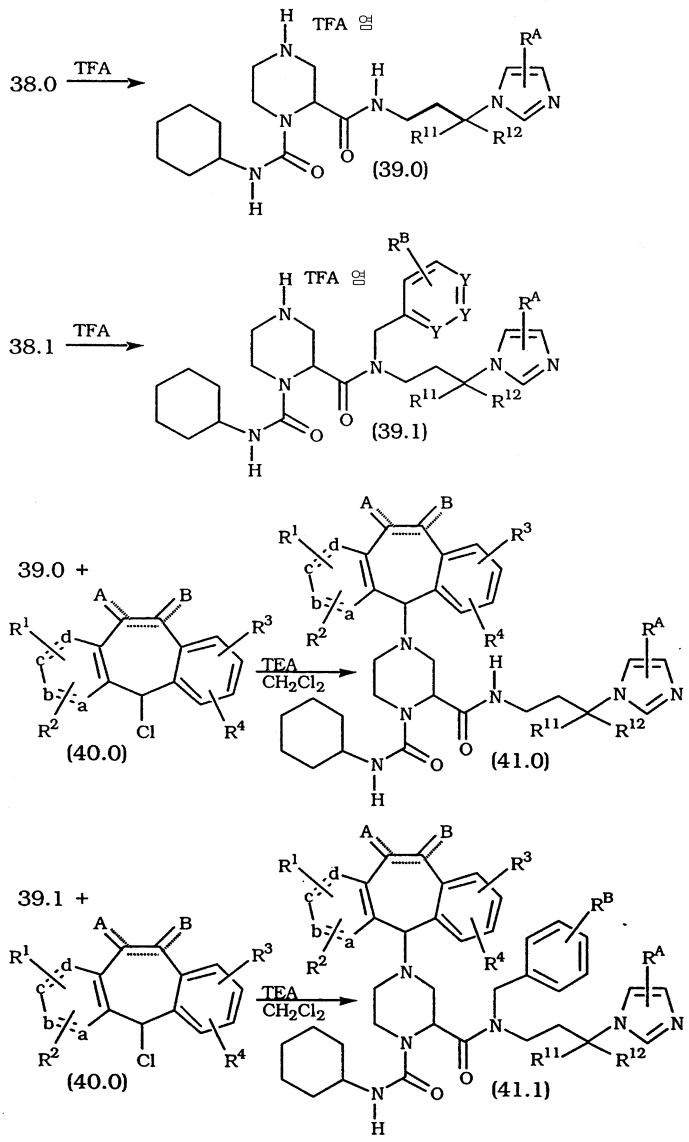
본 발명의 화합물은 하기에 기재된 반응식에 따라 제조될 수 있다:

반응식 1

n이 1인 경우




32.0
LAH
(33.0)
33.0 +
(34.0)
Ph_3P
DEAD
THF
(35.0)
35.0
N_2H_4
EtOH
(36.0)
(36.0) +
1) 3Å 분자 시브
2) $NaBH_4$
(36.1)
36.0 +
(37.0)
1) CH_2Cl_2
2) 사이클로헥실 이소시아네이트
(38.0)
36.1 +
(37.0)
1)CH_2Cl_2
2) 사이클로헥실 이소시아네이트
(38.1)

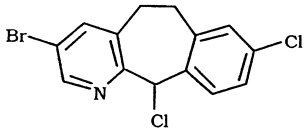


상기 반응식 1에서, R^{11} 및 R^{12} 는, 수소가 아미드 질소에 결합된 경우 (즉, 화학식 1.0에서 R^8이 수소인 경우) 바람직하게는 메틸이고 (예를 들면, 화합물 41.0); 아미드 질소가 치환된 경우 (즉, 화학식 1.0에서 R^8이 수소가 아닌 경우) 바람직하게는 수소이다 (예를 들면, 화합물 41.1). 사이클로헥실 이소시아네이트 대신에 기타의 다른 아실화 제제를 사용하여, 피페라진 질소에 부착되어 있는 카보닐 그룹에 결합된 다른 그룹을 갖는 화합물을 제조할 수 있다는 것을 당업자들은 이해할 것이다. 또한, 화합물 31.0 대신에 기타의 다른 에스테르를 사용하여, 이미다졸 환과 -C(O)NH 그룹 사이에 상이한 탄소 사슬을 갖는 화합물을 제조할 수 있다는 것을 당업자들은 이해할 것이다.

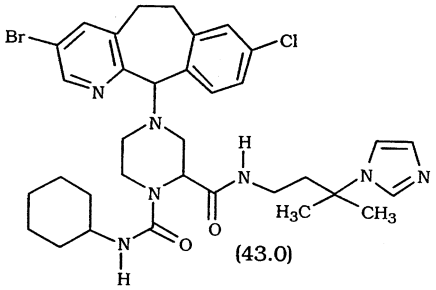
환류하에 또는 90℃ 부근에서, EtOH 중의 적합하게 치환된 아실레이트 31.0에 (2-, 4- 및/또는 5-치환된) 이미다졸 컨쥬게이트 첨가로 시작하여, 화합물 41.0을 제조할 수 있다. 미츠노부 반응 (Mitsunobu reaction)을 통해 에스테르 32.0을 표준 LAH 환원시켜, 프탈이미드 35.0으로 변환될 수 있는 알코올 33.0을 수득한다. 환류하의 EtOH 중의 히드라진을 사용하여 프탈이미드 그룹을 제거하여, 아민 36.0을 수득한다. 이러한 아민은 CO_2의 전개(evolution)로 인해 피페라진 무수물 37.0을 용이하게 개방시키게 되고, 후속되는 이소시아네이트와의 반응을 통해 우레아 38.0으로 단일 팟 변환 (one pot conversion)된다. 실온에서 50% TFA를 사용하여 BOC 그룹을 제거하여 염 39.0을 수득하는데, 이러한 염은 트리사이클릭 클로라이드 40.0에 용이하게 커플링되어 목적하는 화합물 41.0을 수득할 수 있다.

상기 반응식 1 및 하기 반응식에서, Y는 C, N 또는 N^+O^-를 의미하여, N 또는 N^+O^-로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 Y 치환기가 있을 수 있다. R^A는 상기 이미다졸 환 4.0에서 정의한 이미다졸 환에서의 임의적인 치환기를 나타낸다. R^B는 R^8에 대한 상기 아릴 또는 헤테로아릴 그룹에 대해 정의한 임의적인 치환기를 나타낸다.

예를 들면, R^{11} 및 R^{12} 이 메틸인 경우의 상기 반응식 1을 거친 후, 하기 화합물 42.0 (참조: 1995년 4월 20일에 공개된 WO 95/10516에 기재된 제조실시예 40)을 사용하여, 하기 화합물 43.0이 제조될 수 있다.



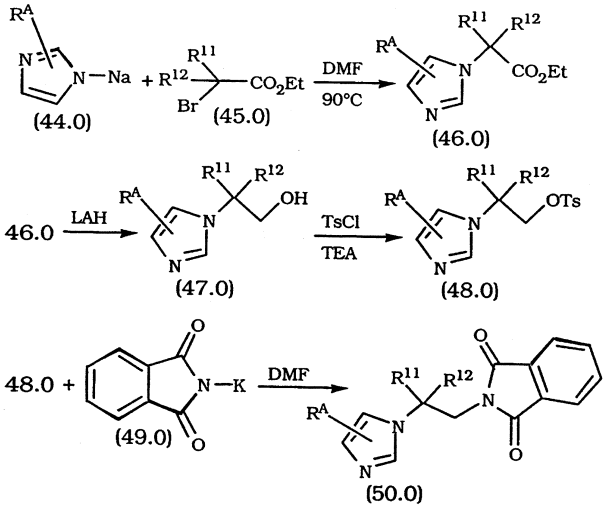
(42.0)

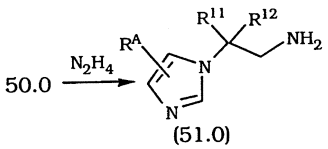


(43.0)

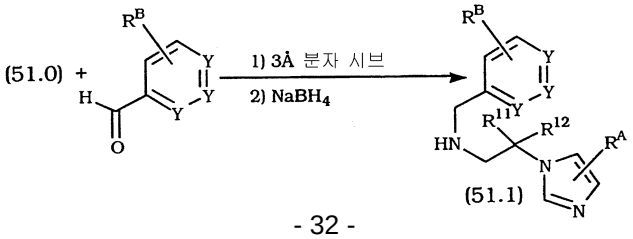
반응식 2

n이 0인 경우





(51.0)



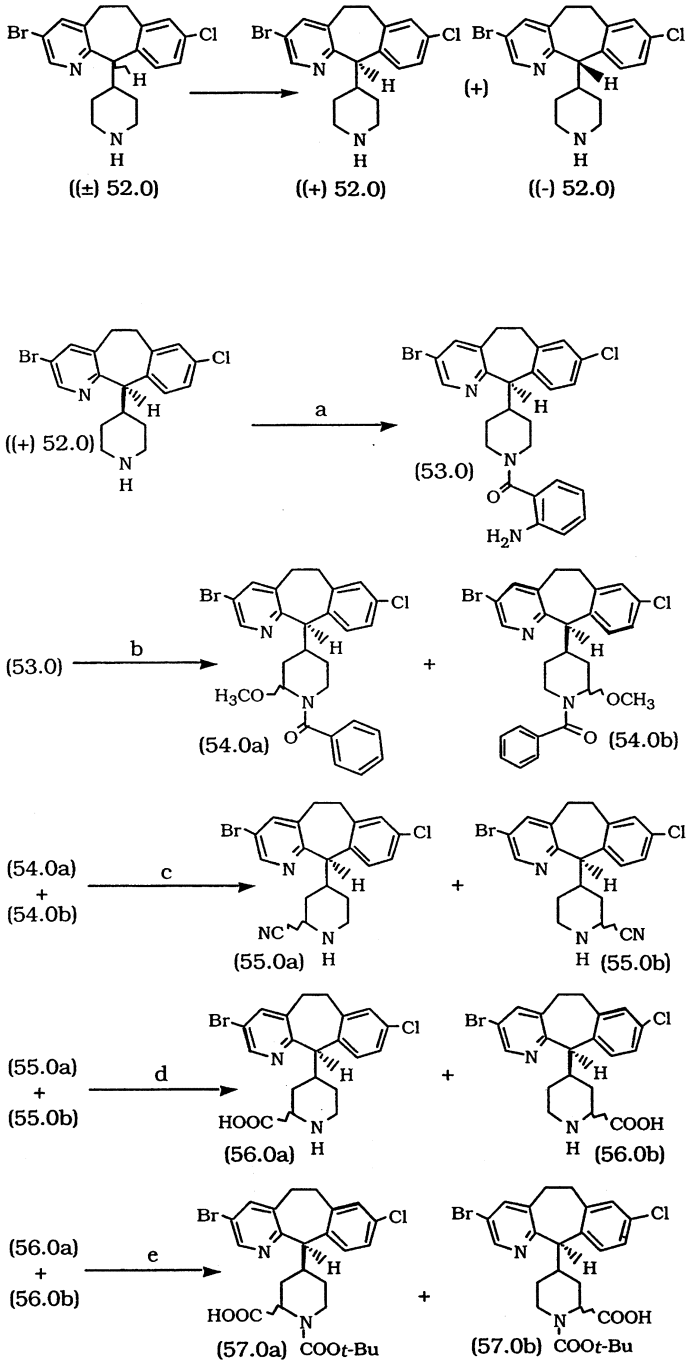
(51.1)

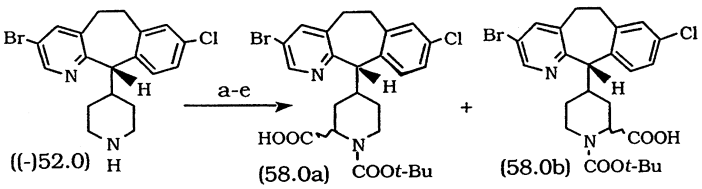
중간체 아민 51.0의 합성은, 90℃에서 이미다졸 (또는 치환된 이미다졸)의 나트륨염 44.0을 화합물 45.0을 사용하여 알킬화시키는 것으로 시작한다. 에스테르 46.0을 표준 LAH 환원시켜, 알코올 47.0을 수득한다. 90℃에서, 화합물 47.0을 토실화시키고, 토실레이트를 DMF 중의 칼륨 프탈리미드 49.0으로 치환시켜, 환류 EtOH 중의 히드라진을 사용하여 아민 51.0으로 용이하게 변환될 수 있는 프탈이미도 유도체 50.0을 수득한다. R^8이 수소가 아닌 화합물은, 상기 반응식 1에 기재된 공정을 통해 제조될 수 있다.

화합물 36.0 및 36.1에 대해 반응식 1에 기재된 공정과 유사하게, 반응식 2에서의 화합물 51.0 및 51.1을 반응시켜 화학식 1.0의 화합물을 제조한다. 반응식 2에서, R^{11} 및 R^{12}는, 수소가 아미드 질소에 부착된 경우 (즉, 화학식 1.0에서의 R^8이 수소인 경우)에는 메틸이 바람직하고, 아미드 질소가 치환된 경우 (즉, 화학식 1.0에서의 R^8이 수소가 아닌 경우)에는 수소가 바람직하다.

반응식 3

고리 IV가 피페리딘인 경우





화합물 (±) 52.0은, WO 97/23478 (공개일: 1997년 7월 3일)에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 분해된다.

상기 반응식 3에 사용된 시약은 다음과 같다:

단계 a - 이사토익 무수물(isatoic anhydride)/메틸렌 클로라이드;

단계 b - 질산 나트륨/염산/메탄올/커프로우스 클로라이드;

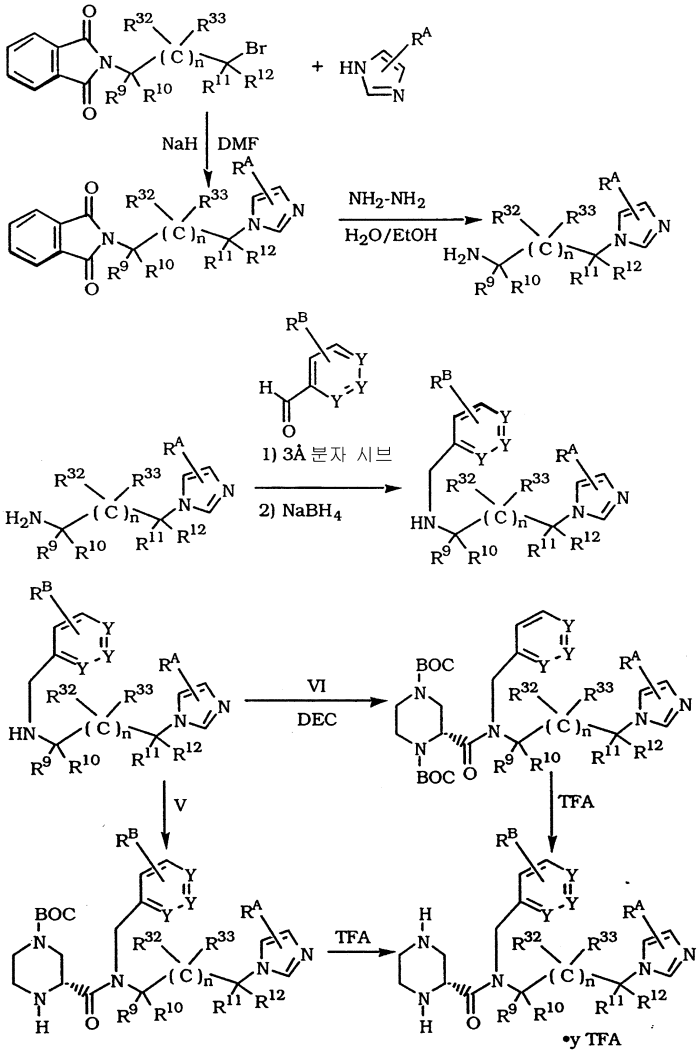
단계 c - (i) 수성 염산/메탄올/환류, (ii) 수산화 나트륨/시안화 나트륨;

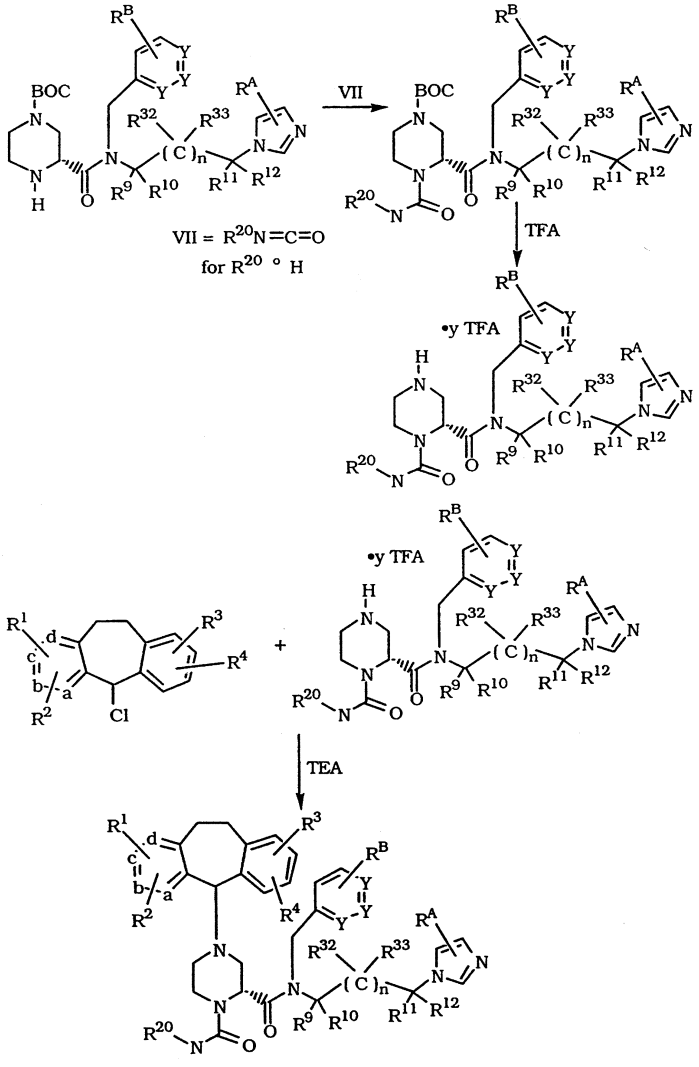
단계 d - 농축 염산/환류;

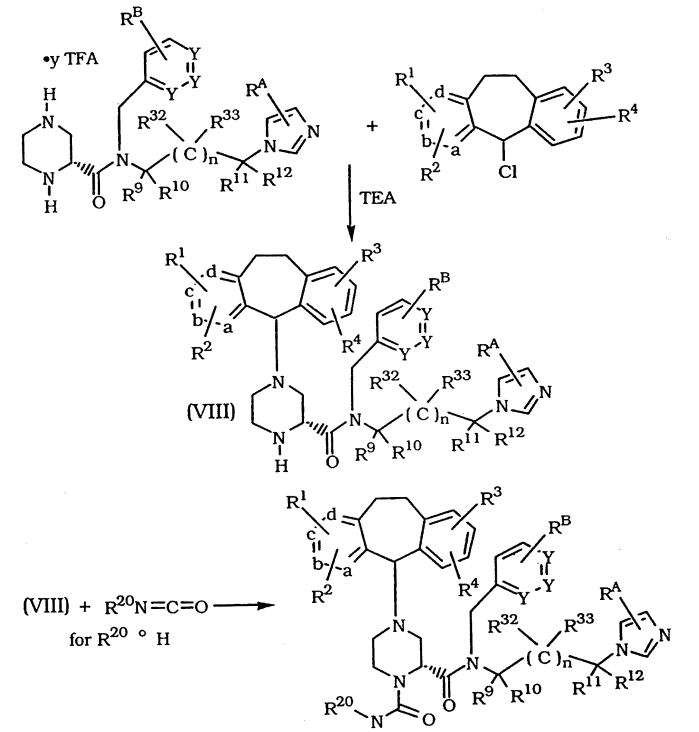
단계 e - 디-3차 부틸디카보네이트/수산화 나트륨/테트라하이드로퓨란.

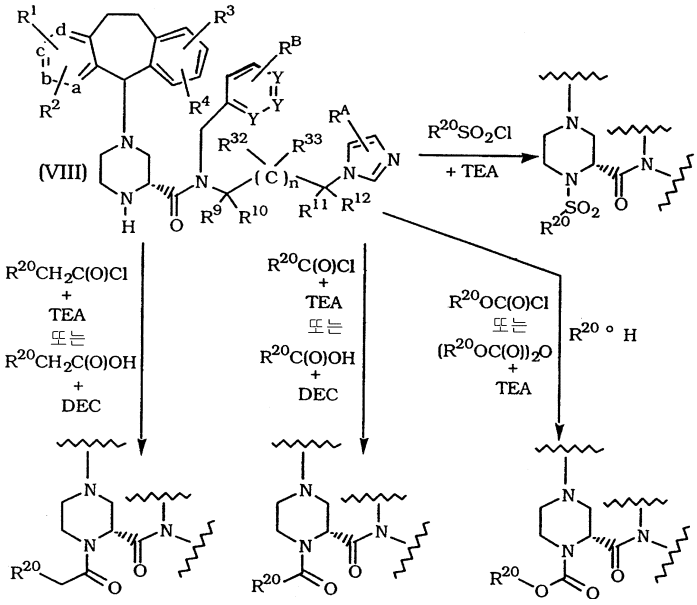
반응식 4

n이 1 내지 5인 경우

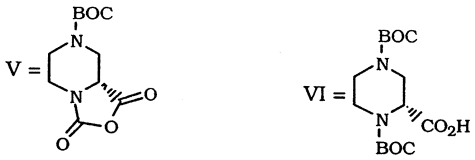



VII
VII = R20N=C=O
for R20 ° H
TFA
•y TFA
TEA

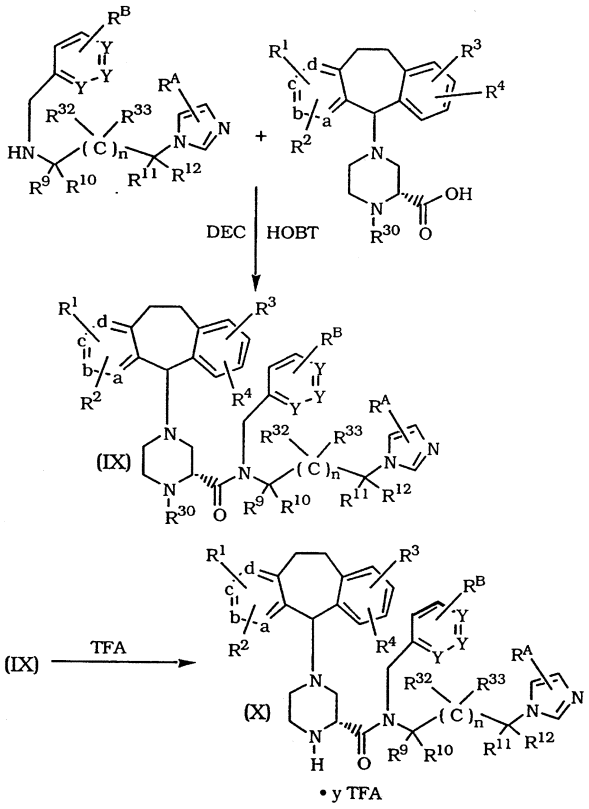

•y TFA
TEA
(VIII)
(VIII) + R20N=C=O
for R20 ° H

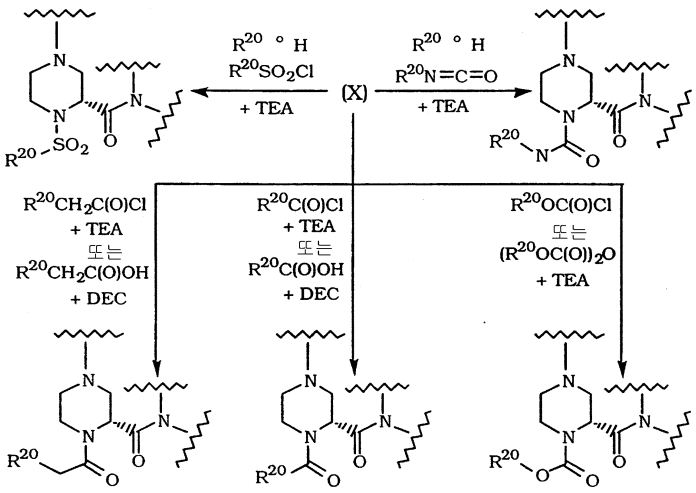


시약 V 및 VI는 다음과 같다:

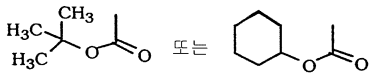


반응식 5



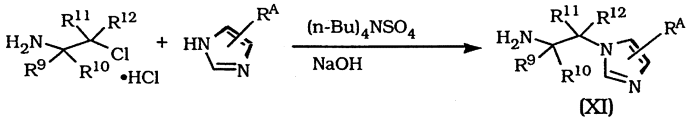


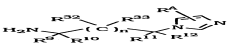
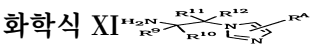
반응식 5에서, R^{30} 은 다음을 나타낸다:

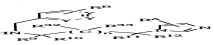
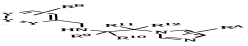


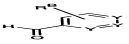
반응식 6

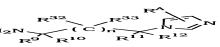
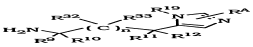
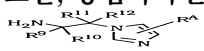
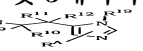
n이 0인 경우



상기 반응식 6에서는,  대신에 화학식 XI  을 사용하는 것을 제외하고는, 반응식 4에 기재된 공정을 사용하여, n이 0인, 상응하는 우레아 [-C(O)NHR^{20}], 아미드 [-C(O)CH$_2$R^{20} 또는 -C(O)R^{20}], 설폰아미드 (-SO$_2$R^{20}) 또는 카바메이트 [-C(O)OR^{20}]를 제조할 수 있다.

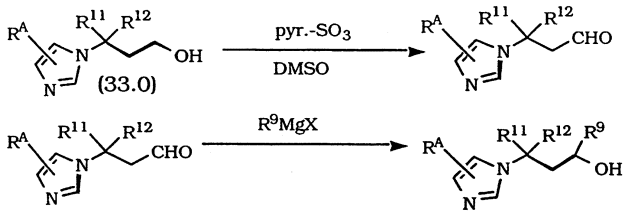
이와 유사하게, 반응식 4 및 5에서의  대신에  (반응식 4의 공정을 사용하여 XI으로부터 수득)을 사용하여, n이 0인 상응하는 우레아, 아미드, 설폰아미드 및 카바메이트를 제조할 수 있다.

상기 반응식 1 내지 2 및 4 내지 6에서,  대신에 기타의 다른 알데히드를 사용하여 화학식 1.0에서 R^{8}에 대한 기타의 다른 치환기를 수득할 수 있다는 것을 당업자라면 이해할 것이다.

또한, 당업자라면, 반응식 4 및 5에서의  대신에  을 사용하고, 반응식 6에서의  대신에  을 사용하여, 이미다졸이 고리 탄소에 의해 알킬 사슬에 부착된 이에 상응하는 화합물을 제조할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

반응식 7

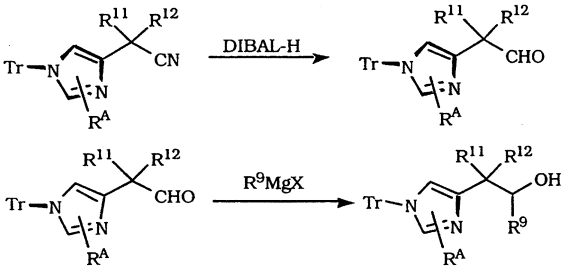
R9 9및 R1010이 수소가 아닌 경우



상기 반응식 7에서, 표준 조건하에서 알코올 33.0을 산화시켜 알데히드를 수득할 수 있다. R ^{9} 의 상응하는 그리그나드(Grignard)를 첨가하여 알코올을 수득할 수 있는 데, 이는 반응식 1의 아민으로 전달하거나 케톤으로 재산화시킨 후 R^{10} 의 그리그나드 첨가할 수 있다. R^{9} ="R^{10} 인 경우, 에스테르 32.0 (반응식 1)는, 첨가되는 적합한 그리그나드 시약(2 당량)과 함께 전자친화체로 사용될 수 있다.

반응식 8

R9 9및 R1010이 수소 및 C-결합된 이미다졸이 아닌 경우

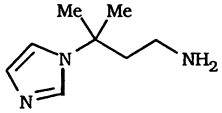


상기 반응식 8에서, 상기 나이트릴 화합물은 DIBAL-H를 사용하여 알데히드로 환원시킬 수 있다. 반응식 7에서의 공정과 유사하게, 상기 알데히드를 적합한 그리그나드 시약으로 처리하여 알코올을 수득할 수 있다. 한번 더 산화 및 그리그나드 시약을 추가하여, R^{9} ="R^{10} 또는 R^{9} 、 R^{10} 을 사용하여 R^{9} 、 R^{10} -이치환된 유도체를 수득할 수 있다. 반응식 1 또는 2에 기재된 방법을 사용하여, 이렇게 수득한 알코올을 아민으로 전환시킬 수 있다.

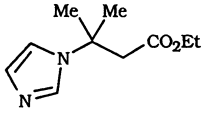
실시예

본 발명에 유용한 화합물에 대해서는 하기 실시예에서 예시하고 있으며, 이러한 실시예가 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 이해되서는 안된다.

제조 실시예 1

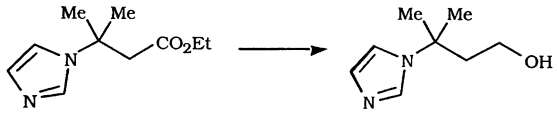


단계 A



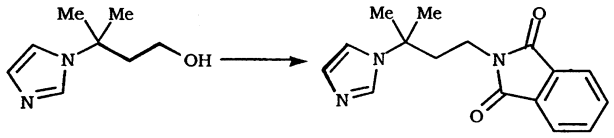
에틸 2,2-디메틸 아크릴레이트 (50.0g, 2.0 당량)을 이미다졸 (13.28g, 200mmol)과 함께 90℃에서 48시간 동안 교반하였다. 수득한 용액을 냉각시킨 후, 물 (150ml) 및 CH_2Cl_2 (150ml)로 희석시키고 나서, 분리시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2 (2×150ml)로 세척한 후, 배합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 진공 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 10% MeOH를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 조 혼합물을 정제하여, 투명 오일로서의 순수한 화합물 (11.27g, 수율 29%)을 수득하였다. CIMS: MH^+ ="197.

단계 B



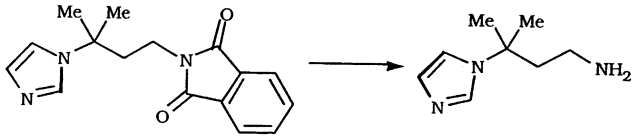
단계 A의 제목에 나타난 화합물(10.0g, 50.96mmol)을 포함한 용액을 $LiAlH_4$ (51ml, 에테르 중의 1M 용액, 1.0 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 Na_2SO_4 (~3.0ml)를 적가하여 급냉시켰다. 이렇게 수득한 슬러리를 Na_2SO_4 (고체)로 건조시킨 후, EtOAc (100ml)로 희석시키고 나서, 셀라이트 플러그를 통해 여과시켰다. 여과물을 농축시켜, 노란색 오일 (6.87, 수율 87%)을 수득하여 추가 정제없이 사용하였다. CIMS: MH^+ ="155.

단계 C



THE (200ml) 중의 단계 B의 제목의 화합물 (6.85g, 44.42mmol), 프탈이미드 (7.19g, 1.1 당량) 및 Ph_3P (12.82g, 1.1 당량)의 용액에, DEAD (7.69ml, 1.1 당량)를 0℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 수득한 용액을 실온으로 가열시킨 후, 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시킨 후, CH_2Cl_2/Et_2O로부터 결정화하여 백색 고체의 화합물 (10.03g, 수율 79%)을 분리하였다. CIMS: MH^+ ="284.

단계 D

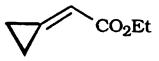
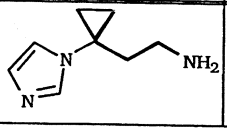
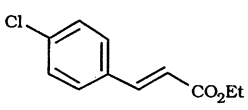
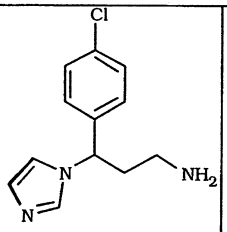
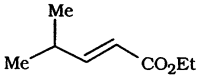
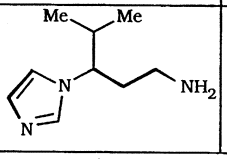


EtOH (100ml) 중의 단계 C의 제목의 화합물(9.50g, 33.53mmol) 및 N_2H_4 (1.25ml, 1.2 당량)의 용액을 환류하에 4시간 동안 가열하였다. 수득한 슬러리를 냉각 및 여과시킨 후, 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 (MeOH 중의 10% NH_4OH) 15%를 사용하여 플래시 크로마토그래피를 통해 조 생성물을 정제하여, 옅은 노란색 오일 (2.80g, 수율 53%)을 수득하였다: CIMS: MH^+ ="154.

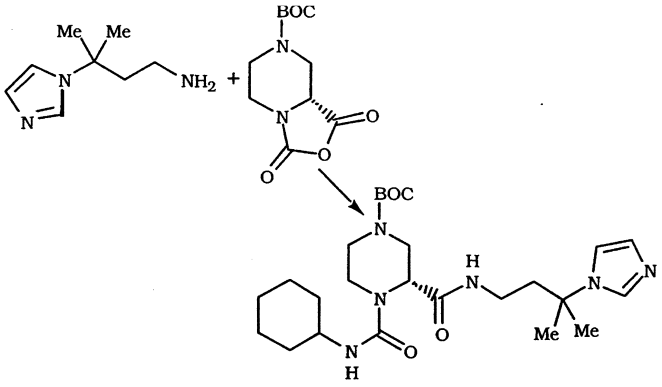
제조 실시예 2 내지 4

실시예 1에 기재된 공정과 기본적으로 동일한 공정을 사용하여, 하기 표 1의 칼럼 2에 있는 에스테르로부터 칼럼 3에 있는 아민 화합물을 합성하였다. " No." 는 제조 실시예 번호를 나타낸다.

[표 1]

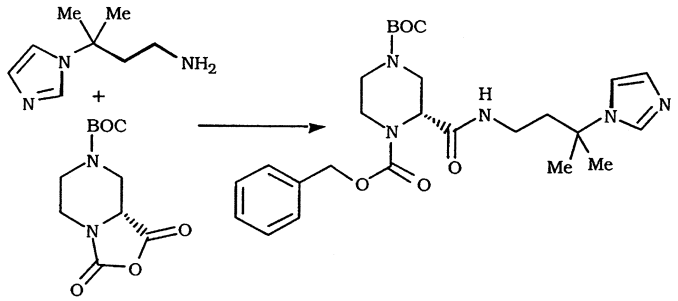
No.	에스테르	아민	질량 스펙트럼
2			CIMS: MH^+= 152
3			CIMS: MH^+= 236
4			MH^+= 168

제조 실시예 5



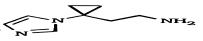
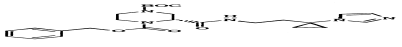
피페라진 무수물 (제조 실시예 44) (0.28g, 1.0 당량)을 CH_2Cl_2 (5.0ml) 중의 실시예 1 (0.17g, 1.2mmol)의 제목의 화합물을 포함하는 용액에 적가하였다. 수득한 용액을 10분간 실온에서 교반한 후, 사이클로헥실 이소시아네이트 (0.21ml, 1.5 당량)을 첨가하였다. 실온에서 15분간 교반한 후, 반응 혼합물을 MeOH (1ml)를 첨가하여 급냉시키고 나서, 진공 농축시키고, CH_2Cl_2 용액 중의 10% MeOH를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피를 통해 백색 고체 (0.46g, 수율 85%)를 수득하였다. FABMS: MH^+ ="491.

제조 실시예 6

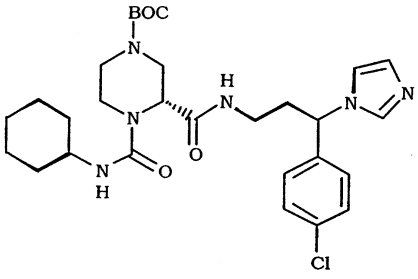


사이클로헥실 시아네이트 대신에 ="N-(벤질옥시카보닐옥시)-숙신이미드" (CBZ-OSuc)를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 5에 기재된 공정과 기본적으로 동일한 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물 (0.16g, 수율 84%)을 수득하였다.

제조 실시예 6.1

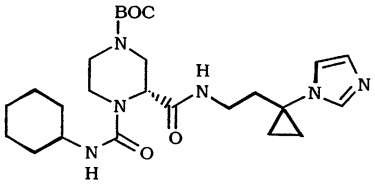
하기 아민  을 사용하는 대신에 제조 실시예2에서 수득한 아민  을 사용하는 것을 제외하고 제조 실시예 6에 기재된 공정과 기본적으로 동일한 공정을 사용하여, 하기 화합물  을 수득하였다.

제조 실시예 7



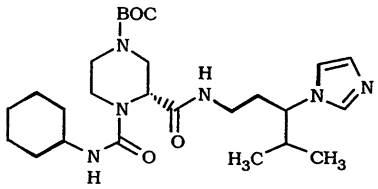
제조 실시예 3의 제목에 나타난 화합물 (표 1)을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 5의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물을 제조하였다. LCMS: MH^+ ="573.

제조 실시예 7.1



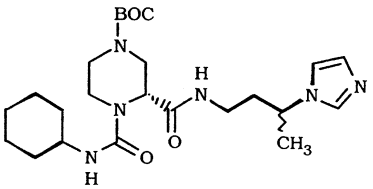
제조 실시예 2의 아민을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 5의 공정과 동일한 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물을 제조하였다.

제조 실시예 7.2



제조 실시예 4의 아민을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 5의 공정과 동일한 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물을 제조하였다.

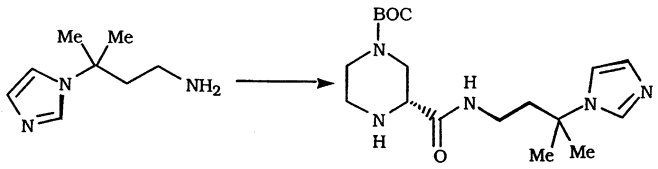
제조 실시예 7.3



제조 실시예 10의 아민을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 5의 공정과 동일한 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물을 제조하였다.

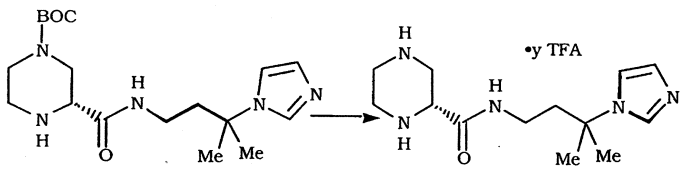
제조 실시예 8

단계 A



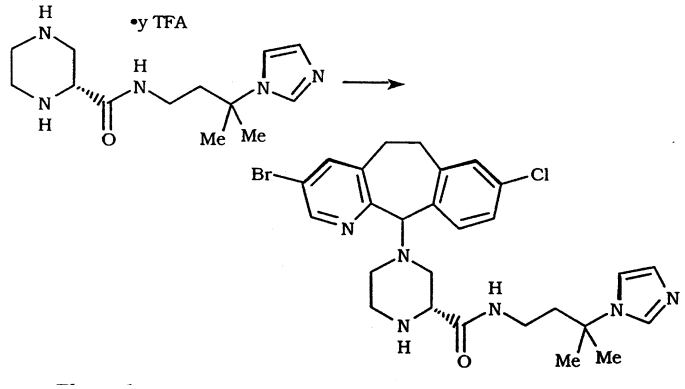
CH_2Cl_2 (10ml) 및 TEA (0.75ml, 1.0 당량) 중의 제조 실시예 1의 단계 D 의 제목의 화합물 (0.82g, 5.35mmol)에, 피페라진 무수물 (1.65g, 1.2 당량) (제조 실시예 44에 기재된 공정에 따라 제조)을 부단위로(portionwise) 첨가하고나서, 수득한 용액을 실온에서 교반하였다. 반응이 종료하면 (TLC), 상기 용액을 진공 농축시키고나서, 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 (MeOH 중의 10% NH_4) 10%를 사용한 후에 CH_2Cl_2 중의 (MeOH 중의 10% NH_4) 20%를 사용하여 조 생성물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하였다. CIMS: MH^+ ="366.

단계 B

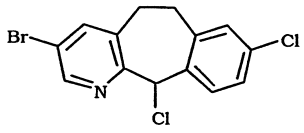


실온에서 2시간 동안, 단계 A의 제목의 화합물을 CH_2Cl_2 (25ml) 중의 TFA 50% 용액내에서 교반하였다. 수득한 용액을 감압하에 농축시켰다. 톨루엔과 함께 공비 (azeotroping)시켜 잔류하는 TFA를 제거하여, 조 생성물을 수득하여 추가 정제없이 사용하였다. CIMS: MH^+ ="266.

단계 C



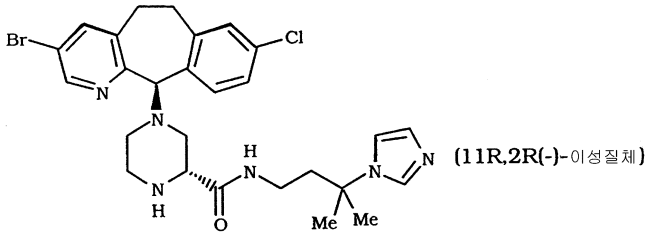
단계 B의 제목의 화합물을 CH_2Cl_2 (30ml) 중에 용해시킨 후, TEA (7.62ml, 10 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반한 후, 하기 클로라이드 42.0 (0.908g, 0.5 당량)을 첨가하였다:



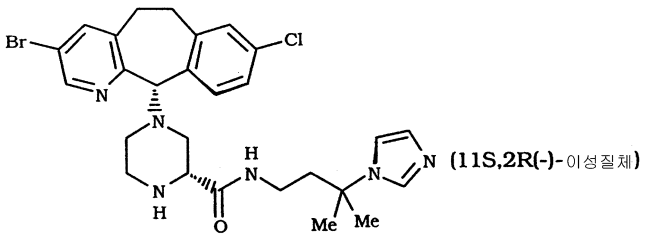
(42.0)

수득한 용액을 실온에서 96시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50ml)로 희석 및 분리시키고 나서, 수성층을 CH_2Cl_2 (2×200ml)로 추출하였다. 배합된 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 여과시키고 나서, 감압하에서 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 용액 중의 (MeOH 중의 10% NH_4OH) 5%, 7.5%, 그리고 나서 10%를 사용하여 조 생성물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하였다(0.926g, 수율 30%). CIMS: MH^+ ="571.

단계 D



(11R,2R(-)-이성질체)



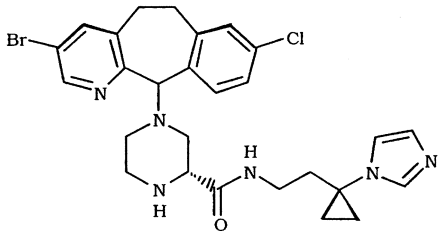
(11S,2R(-)-이성질체)

용출제로서 0.2% 디에틸아민 용액과 함께 헥산 중의 20% IPA를 사용하는 키랄팩 AD 칼럼 (ChiralPak AD column)을 사용하여 예비 HPLC를 수행하여, 단계 C의 제목의 화합물을 개개의 부분입체이성질체로 분리하였다:

이성질체 A [11S, 2R(-) 이성질체]: 잔류 시간 - 18.2분, [α] $^{20}_{D}$ ="-31.7" (MeOH 2.0ml 중의 3.0mg);

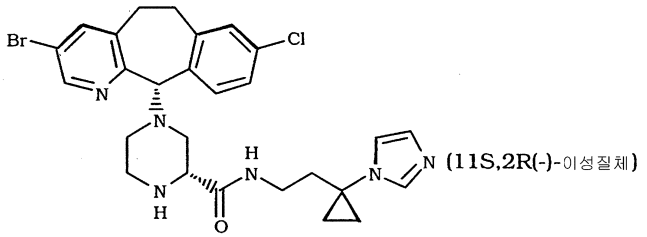
이성질체 B [11R, 2R(-) 이성질체]: 잔류 시간 - 30.3분, [α] $^{20}_{D}$ ="-6.2" (MeOH 2.0ml 중의 2.4mg).

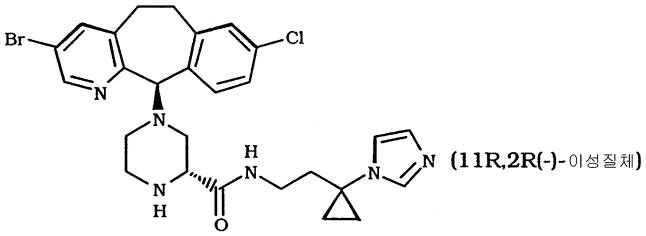
제조 실시예 9



제조 실시예 2의 제목의 화합물 (표 1)을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 8의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물을 제조하였다.

용출제로서 0.2% 디에틸아민 용액을 함유하는 헥산 중의 30% IPA를 사용하는 키랄팩 AD 칼럼 (ChiralPak AD column)을 사용하여 예비 HPLC를 수행하여, 아래의 11(S) 및 11(R) 이성질체를 분리하였다 :

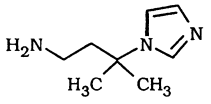


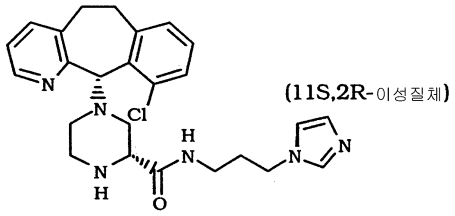


11S, 2R(-) 이성질체: 잔류 시간 - 10.2분, [α] $^{20}_{D}$ ="-32.7" (MeOH 2.0ml 중의 4.04mg), MH $^{+}$ ="569;

11R, 2R(-) 이성질체: 잔류 시간 - 22.8분, [α] $^{20}_{D}$ ="-1.2" (MeOH 2.0ml 중의 3.40mg), MH $^{+}$ ="569.

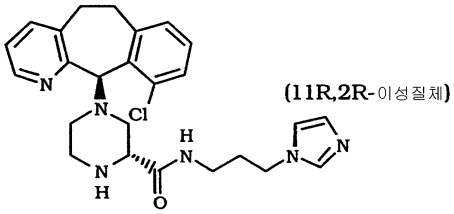
제조 실시예 9.1





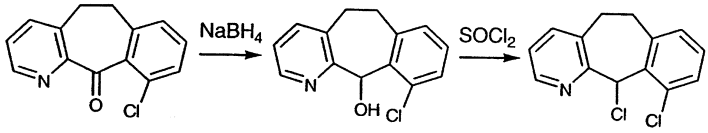
(11S,2R-이성질체)

및,



(11R,2R-이성질체)

아래의 반응식을 통해, 10-Cl 트리사이클 클로라이드 (10,11-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-B]피리딘)를 수득하였다:

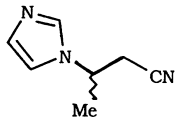


문헌에 기재된 공정을 사용하여, 출발 물질인 케톤 화합물 5,6-디하이드로-10-클로로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-c]피리딘-11-온을 제조할 수 있다 {참조: Villani 등, J.Het.Chem.8, 73-81 (1971)}. 10H 트리사이클 화합물 대신에 상기 10-클로로 화합물을 사용하여, 제조 실시예 169에 기재된 공정을 사용하여, 상기 생성물을 수득하였다.

1H NMR ($CDCl_3$ δ) 2.97 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.49 (d, 1H).

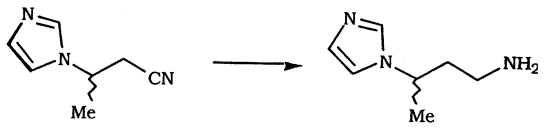
제조 실시예 10

단계 A



크로토니트릴 (10ml) 중의 이미다졸 (2.73g, 40.1mmol)을 밤새 가열하여 환류시켰다. 수득한 용액을 진공 농축시키고 나서, 잔류물을 Et_2O (50ml)로 희석시킨 후, 물 (2×100ml) 및 염수 (1×25ml) 로 세척하였다. 배합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 용액 중의 15% MeOH를 사용하여 조 생성물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하였다 (2.13g, 수율 39%). FABMS: MH^+ ="136.

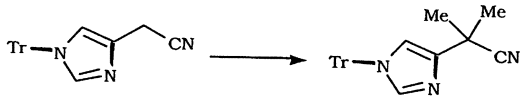
단계 B



THF (10ml) 중의 단계 A의 제목의 화합물 (0.50g, 0.0037mmol)의 용액을 LAH (5.5ml, Et_2O 중의 1.0M, 1.1 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 포화 Na_2SO_4를 적가하여 급냉시켰다. 수득한 슬러리를 고체 Na_2SO_4를 첨가하여 건조시킨 후, 셀라이트 플러그를 통해 여과시켰다. 여과물을 감압하에 농축시킨 후, 잔류하는 조 생성물을 용출제로서 (MeOH 중의 10% NH_4) 20% 용액을 사용하여 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하였다 (0.03g, 수율 6%).

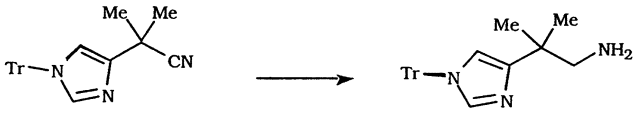
제조 실시예 11

단계 A



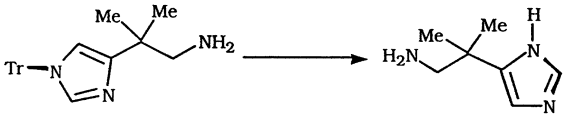
0℃에서 THF (8.0ml) 중의 iPr_2NH (0.87ml, 2.1 당량)에 nBuLi (2.5ml; 헥산 중의 2.5M; 2.1 당량)을 첨가하였다. 수득한 용액을 45분간 교반한 후, THF (7.0ml) 중의 니트릴 (1.0g, 2.97mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한 후, MeI (0.37ml, 2.0 당량)을 첨가하였다. 수득한 용액을 실온으로 가열시킨 후, 1시간 동안 교반시켰다. 산성이 될 때까지 1N HCl을 첨가하여 반응물을 급냉시킨 후, 물 (40ml)로 희석시키고 나서, EtOAc (2×200ml)로 추출하였다. 배합된 유기물을 Na_2SO_4상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 용출제로서 헥산 중의 40% EtOAc 용액을 사용하여 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하였다 (0.37g, 수율 33%). MH^+="378.

단계 B



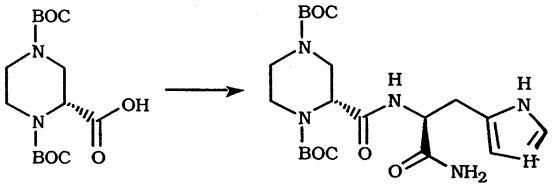
THF (5.0ml) 중의 단계 A의 제목의 화합물 (0.68g, 1.80mmol)에 $LiAlH_4$ (2.7ml, THF 중의 1.0M 용액, 1.5 당량)을 첨가하였다. 수득한 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 포화 Na_2SO_4 (10ml)를 적가하여 급냉시켰다. 상기 용액을 Et_2O (2×200ml)로 추출한 후, 배합된 유기물을 $MgSO_4$상에서 건조시키고 나서, 감압하에서 농축시켰다 (0.6g, 수율 88%).

단계 C



제조 실시예 27의 단계 C에 기재된 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물을 제조하였다.

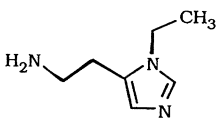
제조 실시예 12



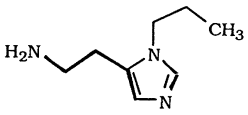
DMF (5ml) 중의 제조 실시예 43에서 제조된 피페라진 카복실산 (0.29g, 0.881mmol), L-히스티딘아미드 디하이드로클로라이드 (0.20g, 1.0 당량), DEC (0.25g, 1.5 당량), HOBT (0.18g, 1.5 당량) 및 NMM (0.48ml, 1.5 당량)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25ml) 및 CH_2Cl_2 (50ml)로 희석 및 분리시킨 후, 수성층을 CH_2Cl_2 (2×50ml)로 추출하였다. 배합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 15% MeOH를 사용하여 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하였다 (0.24g, 수율 59%). MH^+ ="467.

제조 실시예 13 내지 17

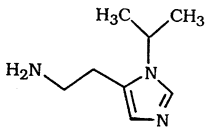
문헌 {참조: J.Chem.Soc.Perkin I (1979), 1341-1344}에 기재된 공정을 사용하여, 하기의 N-치환된 히스타민을 제조하였다:



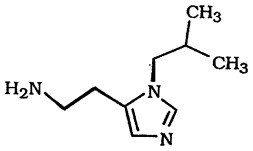
제조 실시예 13 ,



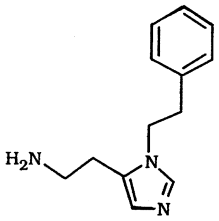
제조 실시예 14 ,



제조 실시예 15 ,



제조 실시예 16 및

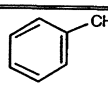
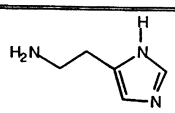
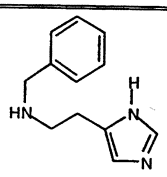
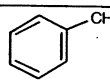
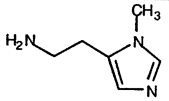
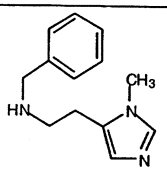
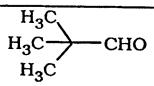
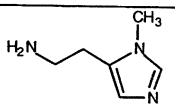
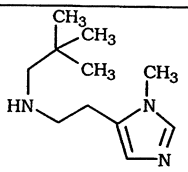
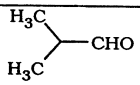
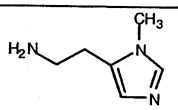
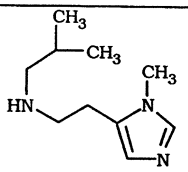
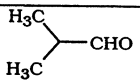
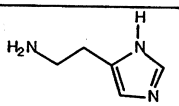
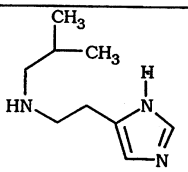


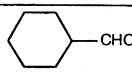
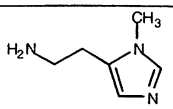
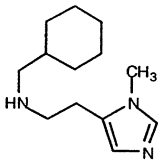
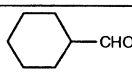
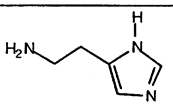
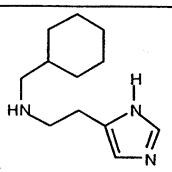
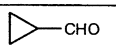
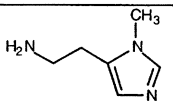
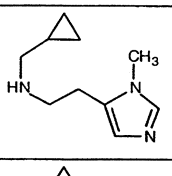
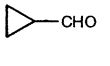
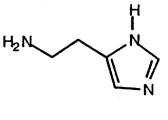
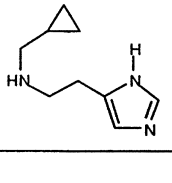
제조 실시예 17 .

제조 실시예 18 내지 26

제조 실시예 74에 기재된 공정에 따라, 하기 표 2에 기재된 알데히드 및 아민을 사용하여, 하기 표 2에 기재된 중간체 생성물을 수득할 수 있다.

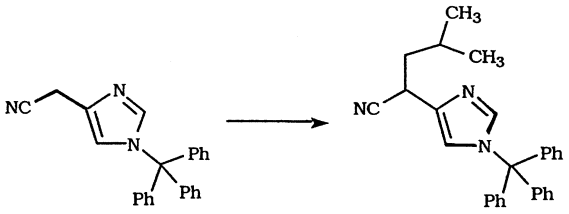
[표 2]

제조 실시예	알데히드	아민	생성물
18			
19			
20			
21			
22			

23			
24			
25			
26			

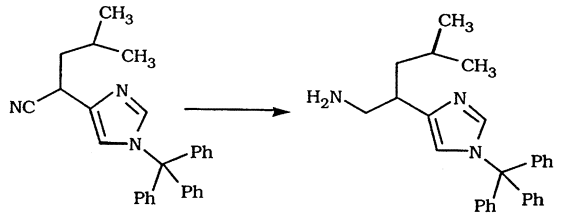
제조 실시예 27

단계 A



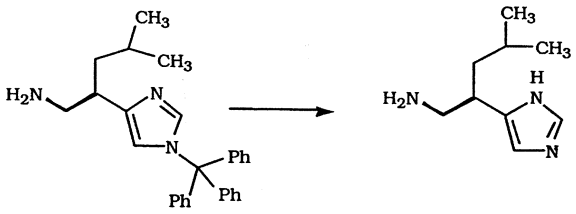
THF 10ml 중에 상기 니트릴 (1.5g, 4.29mmol)을 용해시킨 후, 질소 대기하에서 -78℃로 냉각시킨다. (사이클로헥산 중의)1.5M LDA 용액 20ml를 첨가한다. 그리고 나서, 2시간에 걸쳐 THF 10ml 중에 2-메틸프로필요오다이드 790mg (4.293mmol)을 포함하는 용액을 적가한다. 실온으로 가열시킨 후, 밤새 교반한다. 물 10ml를 첨가한 후, pH 10 내지 11이 될때까지 1N HCl을 처리한다. 메틸렌 클로라이드 100ml로 희석시킨 후, 수성 포화 Na_2SO_4 20ml를 처리한다. 용액이 투명하게 될 때까지 Na_2SO_4를 첨가한다. 유기층을 분리시킨 후, $MgSO_4$상에서 건조시킨다. 진공 농축시킨 후, 에틸 아세테이트-헥산 (1-3)을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 갈색의 반-고체의 생성물을 수득한다.

단계 B



암모니아로 포화시킨 에탄올 10ml 중에 단계 A의 생성물 (0.5g, 1.23mmol)을 용해시킨다. $H_2PtCl_6 \cdot 6H_2O$ 8.8mg (0.017mmol), 물 중의 Raney Ni 1g을 첨가한 후, 밤새 Parr 회전기 상에서 54psi에서 수소화시킨다. 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 진공 농축시킨다.

단계 C

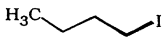


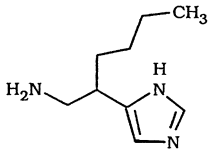
2M HCl 4ml 및 메탄올 2ml 중에 단계 B의 생성물 (0.165g, 0.403mmol)을 용해시킨다. 100분간 환류시킨 후, 진공 농축시킨다. 잔류물을 에테르로 균질화(trituration)시켜, 백색 고체로서의 하이드로클로라이드 생성물을 수득한다.

제조 실시예 28 내지 29, 29.1 및 30

2-메틸 프로필 요오다이드 대신에 상기된 알킬 또는 벤질 할라이드를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 27의 공정을 사용하여, 아래의 치환된 히스타민을 제조하였다:

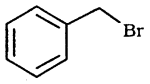
제조 실시예 28

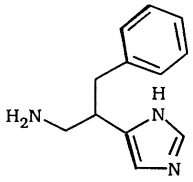




할라이드 치환된 히스타민

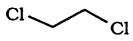
제조 실시예 29

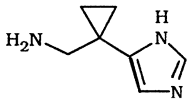




할라이드 치환된 히스타민

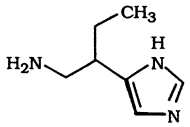
제조 실시예 29.1





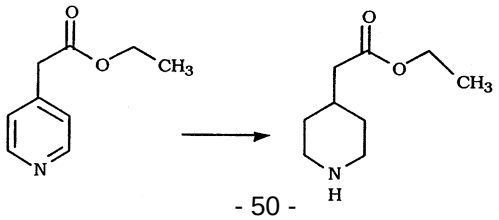
할라이드 치환된 히스타민

제조 실시예 30



할라이드 치환된 히스타민

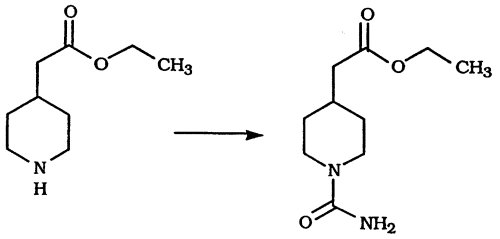
제조 실시예 31



에틸 4-피리딜 아세테이트 (4.5g, 27.24mmol)을 500ml Parr 병에 넣은 후, 무수 EtOH (70ml) 중에 용해시켰다. 이 병에 10% 팔라듐/숯(1.0g)을 첨가하였다. 이 병을 수소화기 (hydrogenator) 상에 위치시킨 후, 94시간 동안 25℃에서 수소압 55psi에서 내용물을 회전시켰다. 이러한 혼합물을 셀라이트® 를 통해 여과시킨 후, 무수 EtOH 4×40ml로 세척하였다. 여과물을 로토뱁 (rotovap) 시킨 후, 잔류물을 용출제로 디클로메탄 (메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 3%를 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (수율: 2.944g, 63%)을 수득하였다.

FABMS: m/z 172.2 (MH^+); $\delta_c(CDCl_3)$ CH_3:14.3; CH_2: 33.2, 33.2, 41.9, 46.5, 46.5, 60.2; CH: 33.4; C: 172.7; $\delta_H(CDCl_3)$ 1.18(m, 1H, H_4), 1.26 (t, 3H, CH_3), 1.71 (2H), 1.90 (1H), 1.96 (1H), 2.22 (d, 2H), 2.63 (2H), 3.07 (2H), 4.13 (q, 2H, CH_3CH_2-).

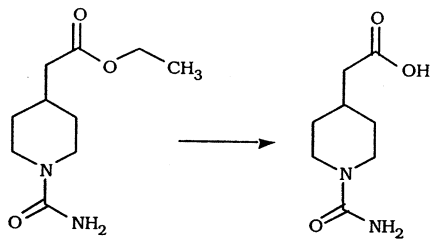
제조 실시예 32



제조 실시예 31에서 수득한 에틸 4-피페리디닐 아세테이트 (500mg, 2.92mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (25ml) 중에 용해시켰다. 트리메틸실릴 이소시아네이트 (5.9ml, 43.8mmol)을 상기 교반 용액에 첨가시킨 후, 25℃에서 17시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 CH_2Cl_2-포화된 NaHCO에서 워크-업 (work-up) 시킨 후, 생성된 제조물을 용출제로 디클로메탄 (메탄올 중의 농축 NH_4OH) 2→3%를 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (수율: 622mg, 99%)을 수득하였다.

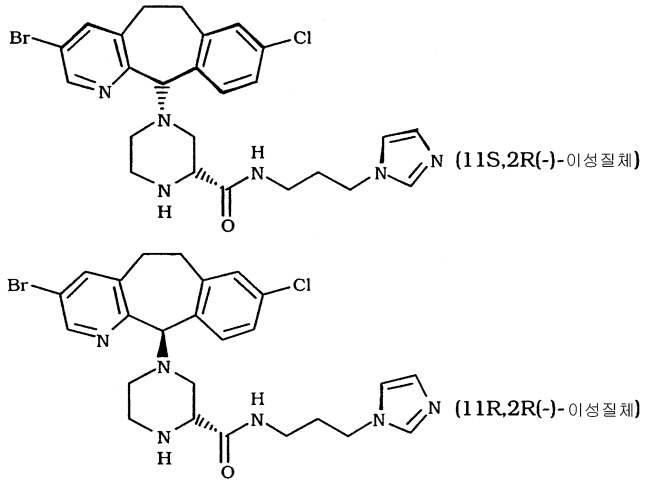
CIMS: m/z 215.3 (MH^+); $\delta_c(CDCl_3)$ CH_3:14.2; CH_2: 31.6, 31.6, 41.0, 44.2, 44.2, 60.4; CH: 32.9; C: 158.2, 172.4; $\delta_H(CDCl_3)$ 1.23(m, 1H, H_4), 1.27 (t, 3H, CH_3), 1.75 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.26 (d, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.15 (q, 2H, CH_3CH_2-), 4.56 (bs, 2H).

제조 실시예 33



제조 실시예 32에서 수득한 에틸 1-아미노카보닐-4-피페리디닐 아세테이트 (153.6mg, 0.717mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (3.58ml) 및 EtOH (3.58ml) 중에 용해시켰다. 이 용액에 1.0M LiOH (1.73ml, 1.73mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 50℃에서 5.5 시간동안 교반하였다. 상기 혼합물을 25℃로 신속하게 냉각시킨 후, 1.0N HCl (2.02ml, 2.02mmol)을 첨가하고 나서, 수득한 혼합물을 5분간 교반한 후, 로토뱁 건조시켜, 본 제목의 화합물을 제조한 후에 추가 정제없이 사용하였다.

제조 실시예 34



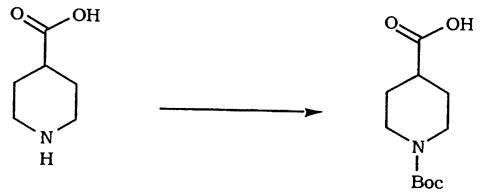
상기한 이성질체의 C_{11} -라세메이트 (제조 실시예 141) (순도 62%)를, 용출제로서 75% 헥산-25% 이소프로필 알콜-0.2% 디에틸아민을 사용하여 키랄팩 AD® 칼럼 (50×5cm) 상에서 예비 HPLC를 수행하였다. 이로 인해, 용출 순서대로, 상기한 11-S(-) 이성질체 및 11-R(-) 이성질체를 수득하였다.

11S,2R(-)-이성질체: (수율 : 0.8756g, 55%): LCMS: m/z 543.1 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2: 30.3, 30.4, 31.0, 36.3, 44.3, 44.7, 52.0, 54.5; CH: 58.7, 79.4, 118.8, 126.0, 129.6, 130.4, 132.3, 137.1, 141.3, 147.0; C: 120.0, 134.0, 135.4, 136.7, 140.9, 155.4, 172.2; δ_H ($CDCl_3$) 2.02 (2H, m, 2"-CH_2), 3.32 (2H, m, 3"-CH_2), 3.98 (2H, dd, 1"-CH_2), 4.30 (1H, s, H_{11}), 6.93 (1H, s, Im-H_5), 6.97 (1H, t, CONHCH$_2$), 7.06 (1H, s, Im-H_4), 7.11 (1H, s, Ar-H), 7.13 (2H, s, Ar-H), 7.16 (1H, s, Ar-H), 7.49 (1H, s, Ar-H_{10}), 7.57 (1H, d, Im-H_2) and 8.33 ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{20°C}$ -45.0° (MeOH, c=9.32mg/2mL).

11R,2R(-)-이성질체: (수율 : 0.5979g, 38%): LCMS: m/z 543.1 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2: 30.2, 30.3, 31.1, 36.4, 44.1, 44.7, 52.2, 54.0; CH: 58.2, 79.4, 118.8, 126.1, 129.6, 130.7, 132.3, 137.0, 141.2, 146.8; C: 119.9, 134.0, 135.2, 136.9, 140.7, 155.7, 172.1; δ_H ($CDCl_3$) 3.34 (2H, m, 3"-CH_2), 3.97 (2H, dd, 1"-CH_2), 4.30 (1H, s, H_{11}), 6.93 (1H, s, Im-H_5), 7.06 (1H, s, Im-H_4), 7.08 (1H, s, Ar-H), 7.11 (2H, s, Ar-H), 7.14 (1H, s, Ar-H), 7.15 (1H, t, CONHCH$_2$), 7.50 (1H, s, Ar-H_{10}), 7.58 (1H, d, Im-H_2) and 8.35 ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{23.5°C}$ -12.0° (MeOH, c=10.19mg/2mL).

제조 실시예 35

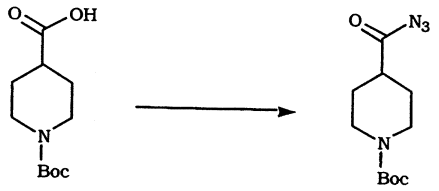
단계 A



이소니페코틱산 (10g, 77.42mmol) 및 수산화 나트륨 (3.097g, 77.42mmol)을 THF-물 (1:1) (230ml) 중에 용해시킨 후, 디-t-부틸디카보네이트 (18.59ml, 85.17mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 25℃에서 90시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 BioRad 50W-X4(H^+) 이온 교환 수지 (86.6ml)로 처리한 후, 상기 수지를 여과 제거하고 나서, THF로 세척하고 나서 물로 세척하였다. 배합된 여과물을 증발 건조시켜 본 제목의 화합물을 수득한 후, 후속 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

FABMS: m/z 229.9 (MH^+); δ_c (d_6-DMSO) CH_3:28.0, 28.0, 28.0; CH_2: 42.0-43.1 (광범위한 신호, broad signal); CH: 불명료; C: 78.5, 153.8, 175.6.

단계 B

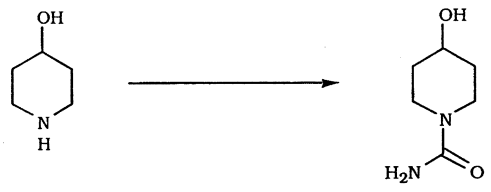


상기 단계 A의 제목의 화합물 (2g, 8.72mmol)을 무수 DMF (40ml) 중에 용해시킨 후, 상기 용액을 0℃에서 아르곤 대기하에 교반시켰다. 디페닐포스포릴 아지드 (2.07ml, 9.59mmol)를 10분에 걸쳐 첨가한 후, 트리에틸아민 (2.68ml, 9.59mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후에 25℃에서 19시간 동안 교반하였다. 증발 건조시킨 후, 디클로로메탄 중의 5→7% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 1.57g, 72%):

δ_c ($CDCl_3$) CH_3:28.5, 28.5, 28.5; CH_2: 32.9 (광범위한 신호), 42.8 (광범위한 신호); CH: 47.3; C: 79.7, 154.8, 156.5.

제조 실시예 36

단계 A



[제1 방법]

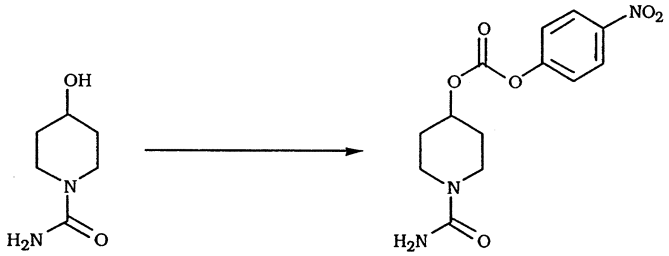
4-하이드록시피페리딘 (5g, 49.43mmol)을 무수 디클로로메탄 (50ml) 중에 용해시킨 후, 트리메틸실릴 이소시아네이트 (6.27g, 7.36ml, 54.38mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 25℃에서 아르곤 대기하에서 24시간 동안 교반하였다. 물 (10ml)을 첨가한 후, 상기 혼합물을 증발 건조시켰다. 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NHOH 10%) 10% 를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 잔류물을 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다 (수율: 6.895g, 97%):

CIMS: m/z 145.1 (MH^+); δ_C (d_6-DMSO) CH_2: 34.2, 34.2, 41.3, 41.3; CH: 66.1; C: 158.0; δ_H (d_6-DMSO) 1.22 (2H, m, 3/5-CH_2), 1.68 (2H, m, 3/5-CH_2), 2.84 (2H, m, 2/6-CH_2), 3.60 (1H, m, 4-CH), 3.68 (2H, m, 2/6-CH_2), 4.67 (1H, d, OH) 및 5.87ppm (2H, s, NH_2).

[제2 방법]

4-하이드록시피페리딘 (10g, 98.86mmol) 및 우레아 (59.4g, 988.6mmol)을 증류수 (100ml) 중에 용해시킨 후, 67시간 동안 100℃에서 가열하였다. 상기 용액을 증발 건조시켜 수득한 생성물을, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 10% 를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 8.3g, 58%).

단계 B

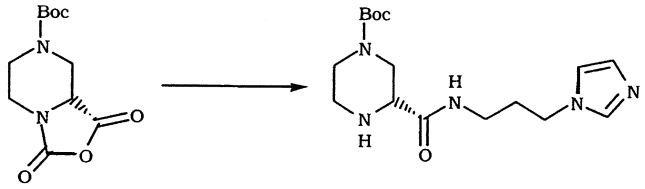


상기 단계 A의 제목의 화합물 (1g, 6.94mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (1.54g, 7.63mmol)를 무수 피리딘 (10ml) 중에 용해시킨 후, 수득한 혼합물을 24시간 동안 25℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 증발 건조시키고 나서, 잔류물을 톨루엔과 함께 공비(azeotrope)시켰다. 수득한 생성물을, 용출제로서 디클로로메탄 중의 메탄올 3%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 1.35g, 63%):

CIMS: m/z 310.05 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2: 29.9, 29.9, 40.7, 40.7; CH: 74.9, 121.7, 121.7, 125.2, 125.2; C: 145.2, 151.7, 155.3, 158.7; δ_H ($CDCl_3$) 1.82 (2H, m, 3/5-CH_2), 2.01 (2H, m, 3/5-CH_2), 3.06 (2H, s, NH_2), 3.31 (2H, m, 2/6-CH_2), 3.68 (2H, m, 2/6-CH_2), 4.98 (1H, m, 4-CH), 7.39 (2H, d, Ar-H1/6) 및 8.28ppm (2H, d, Ar-H3/5).

제조 실시예 37

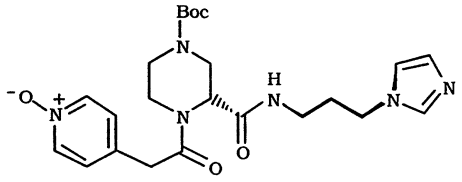
단계 A



상기 무수물 (제조 실시예 44에서 제조) (0.5088g, 1.99mmol) 및 1-(3-아미노프로필)-이미다졸 (0.260ml, 2.18mmol)을 무수 디클로로메탄 (10ml) 중에 용해시킨 후, 수득한 혼합물을 25℃ 및 아르곤 대기하에서 5분간 교반하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시킨 후, 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 추출하였다. 디클로로메탄 층을 ($MgSO_4$ 상에서) 건조시킨 후, 여과 및 증발시켜 건조시켰다. 수득한 생성물을 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH) 10%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 0.4955g, 74%):

LCMS: m/z 338.1 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_3: 28.4, 28.4, 28.4; CH_2: 31.1, 36.5, ~43.5(broad), 44.8, ~46.5(broad),; CH: 58.2, ~119.0(broad), ~129.7(broad), ~137.3(broad); C: 80.2, 154.7, 171.5; δ_H ($CDCl_3$) 1.47 (9H, s, CH_3), 6.96 (1H, s, Im-H_5), 7.08 (1H, s, Im-H_4) 및 7.52ppm (1H, s, Im-H_2).

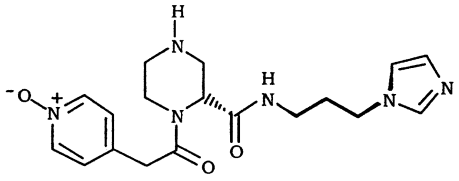
단계 B



단계 A의 제목의 화합물 (0.3248g, 0.96mmol), 4-피리딜아세트산 N1-옥사이드 (0.1916g, 1.25mmol), 1[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.24g, 1.25mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.169g, 1.25mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.1376ml, 1.25mmol)을 무수 DMF (11ml) 중에 용해시켰다. 수득한 혼합물을 25℃ 및 아르곤 대기하에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발 건조시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고 나서, 포화 중탄산 나트륨 용액으로 세척하였다. 유기층을 ($MgSO_4$ 상에서) 건조시킨 후, 여과 및 증발시켜 건조시켰다. 수득한 생성물을, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 5%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 0.4333g, 95%):

LCMS: m/z 473.1 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_3: 28.3, 28.3, 28.3; CH_2: 30.8, 36.5, 38.7, 43.2, ~43.5 (broad), ~44.5 (broad); CH: 53.8, ~119.2 (broad), 127.4, 127.6, ~129.3 (broad), ~137.5 (broad), 138.7, 138.9; C: 80.7, 134.5, 154.4, 169.6, 169.6; δ_H ($CDCl_3$) 1.44 (9H, s, CH_3), 6.97 (1H, broad s, Im-H_5), 7.09 (1H, broad s, Im-H_4), 7.20 (2H, m, Ar-H), 7.53 (1H, broad s, Im- H_2) 및 8.14ppm (2H, d, Ar-H).

단계 C

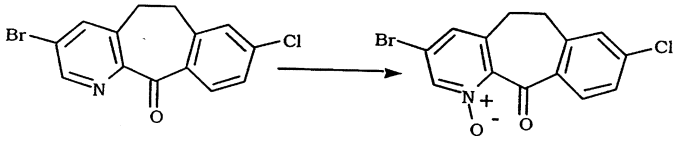


단계 B의 제목의 화합물 (0.289g, 0.612mmol)을 무수 디클로로메탄 (7.8ml) 중에 용해시키고 나서, 트리플루오로아세트산 (2.026ml, 26.3mmol)을 첨가하였다. 수득한 혼합물을 25℃ 및 아르곤 대기하에서 1.25시간 동안 교반한 후, 증발 건조시켰다. 수득한 생성물을, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 5→10%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 0.208g, 91%):

LCMS: m/z 373.1 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$-CD_3OD) CH_2: 30.4, 36.2, 38.2, 43.9, 44.5, 46.2, 46.7; CH: 52.3, ~119.2 (broad), 127.7, 127.7, ~128.3 (broad), 137.4 (broad), 138.4, 138.5, 138.5; C: 137.3, 169.8, 170.6; δ_H ($CDCl_3$-CD_3OD) 6.90 (1H, broad s, Im-H_5), 6.94 (1H, broad s, Im-H_4), 7.22 (2H, m, Ar-H), 7.47 (1H, broad s, Im-H_2) 및 8.12ppm (2H, d, Ar-H); $[\alpha]_D^{26.3°}$ +81.1° (c=10.43mg/2mL, 메탄올).

제조 실시예 38

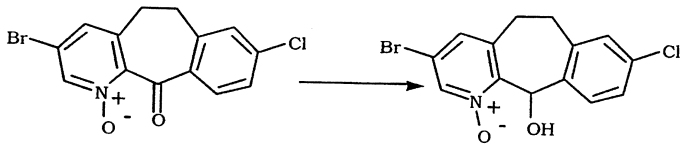
단계 A



0℃ 및 아르곤 대기하에서, 무수 디클로로메탄 (14ml) 중의 3-브로모-8-클로로-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-온 (2g)의 용액에, 30분에 걸쳐 무수 디클로로메탄 (35ml) 중의 3-클로로퍼벤조산 (1.76g, 10.4mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가열시키고, 18시간 후에 무수 디클로로메탄 (25ml) 중의 3-클로로퍼벤조산 (0.88g, 5.2mmol)의 용액을 추가로 첨가하고 나서, 이러한 혼합물을 42시간 동안 교반하였다. 이러한 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시킨 후, 1N NaOH (200ml)로 세척하였다. 수성층을 추가의 디클로로메탄 (2×200ml)으로 추출하고, 배합된 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 증발 건조시켰다. 수득한 생성물을, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 0.25%-0.5%-1%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 1.386g, 66%):

ESIMS; m/z 338.1 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2:30.5, 34.0; CH: 126.9, 127.6, 130.3, 132.5, 140.4; C: 121.0, 135.1, 138.3, 139.7, 141.6, 145.3, 188.0ppm.

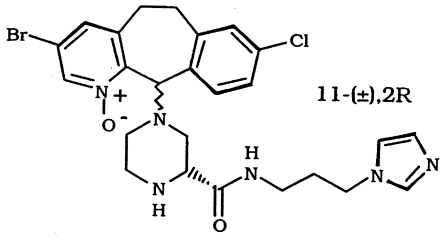
단계 B



단계 A의 제목의 화합물 (1.3422g, 3.96mmol)을 메탄올 (18ml) 중에 용해시키고, 디클로로메탄 (20ml) 및 나트륨 보로하이드라이드 (0.219g, 5.79mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 아르곤 대기하에서 교반한 후, 1시간에 걸쳐 25℃가 되도록 하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄 (800ml)으로 희석시킨 후, 1N NaOH (150ml)로 세척하였다. 수성층을 디클로로메탄 (2×100ml)으로 추출한 후, 배합된 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 증발 건조시켰다. 수득한 생성물을, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 1%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 1.24g, 92%):

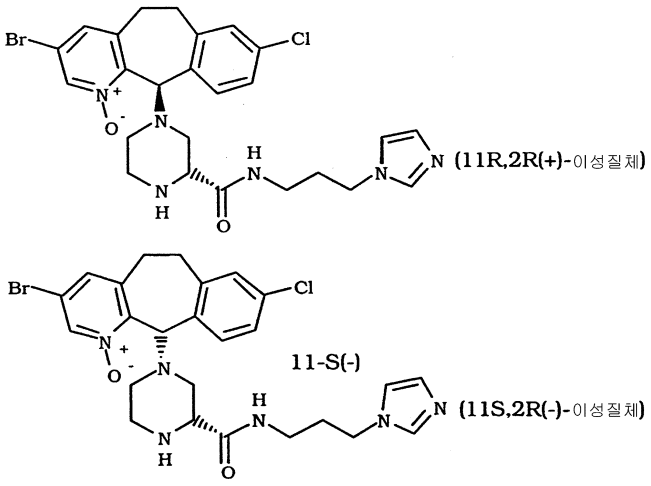
ESIMS; m/z 340.1 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2:31.2, 32.0; CH: 69.1, 126.8, 129.5, 131.7, 131.7, 136.7; C: 118.3, 134.7, 135.2, 139.7, 141.0, 148.9ppm.

단계 C



단계 B의 제목의 화합물 (0.552g, 1.62mmol) 및 트리에틸아민 (1.19ml, 8.52mmol)을 무수 디클로로메탄 (8.5ml) 중에 용해시키고 나서, 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드 (0.4ml, 5.16mmol)를 30분에 걸쳐 첨가한 후, 이 혼합물을 1.25시간 동안 0℃에서 교반하였다. 상기 용액을 증발 건조시켜, 11-메실 유도체를 수득하여 추가 정제없이 사용하였다. 상기 11-메실 유도체를 무수 디클로로메탄 (40ml) 중에 용해시키고 나서, 이 용액을 0℃에서 교반하였다. 무수 디클로로메탄 (20ml) 및 무수 DMF (20ml) 중에 용해된 N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-2(R)-피페라진카복스아미드 (제조 실시예 136) (0.5g, 2.11mmol)를 0℃에서 첨가한 후, 이 용액을 교반하고 나서 2시간에 걸쳐 25℃가 되도록 하였다. 상기 반응물을 18시간 동안 25℃에서 반응을 진행시키고 나서, 디클로로메탄으로 희석시킨 후, 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 세척하고나서, ($MgSO_4$ 상에서) 건조시킨 후, 여과 및 증발 건조시켰다. 수득한 생성물을, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 4%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 0.399g, 44%): FABMS: m/z 559.3 [MH^+].

단계 D



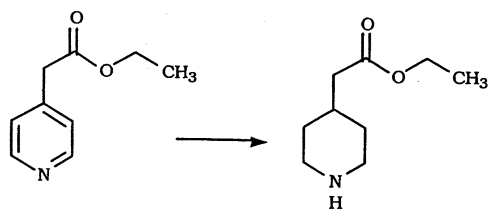
단계 C의 제목의 라세미 화합물 (0.395g)에 대해, 용출제로서 65% 헥산-35% 이소프로필 알코올-0.2% 디에틸아민을 사용하여 키랄팩 AD® 칼럼 (50×5cm) 상에서 예비 HPLC를 수행하여, 본 제목의 11-R(+)-부분입체이성질체 및 11-S(-)-부분입체이성질체를 순서대로 수득하였다.

11R,2R(+)- 부분입체이성질체 : (수율 : 0.1854g); FABMS: m/z 559.2 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2: 30.1, 30.3, 31.2, 36.4, 43.9, 44.7, 51.6, 52.8; CH: 57.8, 64.3, 118.9, 126.3, 129.6, 130.6, 130.7, 133.4, 137.3, 138.4; C: 118.2, 133.6, 134.6, 140.1, 141.0, 148.1, 172.0; δ_H ($CDCl_3$) 5.70 (1H, s, H_{11}), 6.95 (1H, broad s, Im-H_5), 7.04 (1H, broad s, Im-H_4), 7.51 (1H, broad s, Im-H_2) 및 8.22ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{20°}$ +41.2° (c=11.08mg/2mL, 메탄올).

11S,2R(-)- 부분입체이성질체 : (수율 : 0.18g); FABMS: m/z 559.2 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2: 30.1, 30.3, 31.1, 36.5, 44.4, 44.8, 51.6, 53.4; CH: 58.9, 64.4, ~119.2, 126.3, 129.5, 130.6, 130.7, 133.4, ~137.3, 138.5; C: 118.3, 133.7, 134.6, 139.9, 141.0, 148.1, 172.1; δ_H ($CDCl_3$) 5.69 (1H, s, H_{11}), 6.94 (1H, broad s, Im-H_5), 7.07 (1H, broad s, Im-H_4), 7.51 (1H, broad s, Im-H_2) 및 8.26ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{19.9°}$ -71.0° (c=10.32mg/2mL, 메탄올).

제조 실시예 39

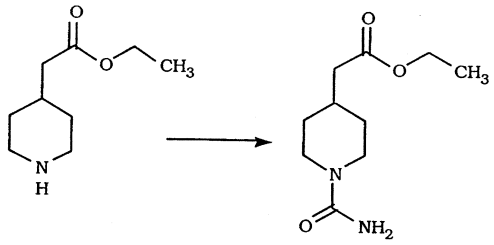
단계 A



에틸 4-피리딜 아세테이트 (4.5g, 27.24mmol)를 500ml-Parr 병에 위치시키고, 무수 EtOH (70ml) 중에 용해시켰다. 10% 팔라듐/숯 (0.1g)을 첨가한 후, 내용물을 25℃ 및 55psi 수소 기압하에서 94시간 동안 회전시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트® 를 통해 여과시킨 후, 4×40ml 무수 EtOH로 세척하였다. 여과물을 증발 건조시킨 후, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 3%를 사용하여 잔류물에 대해 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 2.944g, 63%):

FABMS: m/z 172.2 (MH^+); δC ($CDCl_3$) CH_3: 14.3; CH_2: 33.2, 33.2, 41.9, 46.5, 46.5 60.2; CH: 33.4; C: 172.7 ; δH ($CDCl_3$) 1.18 (1H, m, H_4), 1.26 (3H, t,CH_3), 1.71(2H), 1.90(1H), 1.96(1H), 2.22(2H, d), 2.63(2H), 3.07(2H), 4.13ppm (2H, q, $CH_3\underline{CH_2}$-).

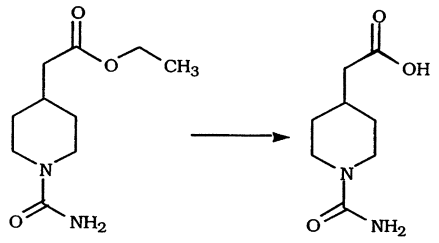
단계 B



단계 A의 에틸 4-피페리디닐 아세테이트 (500mg, 2.92mmol)를 무수 디클로로메탄 (25mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 교반시킨 후, 트리메틸실릴 이소시아네이트 (5.9mL, 43.8mmol)를 첨가한 후, 17시간 동안 25에서 교반하였다. 이 용액을 디클로로메탄으로 희석시킨 후, 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 세척하였다. 이러한 디클로로메탄층을 ($MgSO_4$ 상에서) 건조시킨 후, 여과 및 증발 건조시켰다. 이렇게 수득한 생성물에 대해, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 2%→3%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 622mg, 99%):

CIMS: m/z 215.3 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$): CH_3: 14.2; CH_2: 31.6, 31.6, 41.0, 44.2, 44.2, 60.4; CH: 32.9; C: 158.2, 172.4; δ_H ($CDCl_3$): 1.23 (1H, m, H_4), 1.27 (3H, t, CH_3), 1.75 (2H, d), 1.98 (1H, m), 2.26 (2H, d), 2.85 (2H, t), 3.94 (2H, d), 4.15 (2H, q, $CH_3\underline{CH_2}$-), 4.56 (2H, bs).

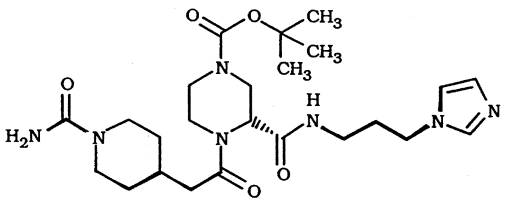
단계 C



단계 B의 에틸 1-아미노카보닐-4-피페리디닐 아세테이트 (153.6mg, 0.717mmol)를 무수 디클로로메탄 (3.58ml) 및 에탄올 (3.58ml) 중에 용해시켰다. 상기 용액에, 1.0M LiOH (1.73ml, 1.73mmol)를 첨가한 후, 이 혼합물을 5.5 시간동안 50℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 25℃로 급냉시킨 후, 1.0N HCl (2.02ml, 2.02mmol)을 첨가하고 나서, 이 혼합물을 5분간 교반한 후 증발 건조시켜, 본 제목의 화합물을 수득하여 추가 정제없이 사용하였다.

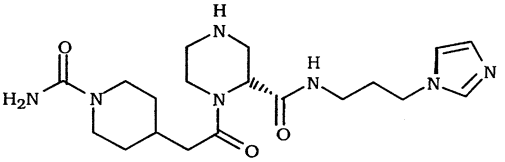
제조 실시예 40

단계 A



제조 실시예 37의 단계 A의 제목의 화합물 (0.45g, 1.33mmol), 1[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.332g, 1.73mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.234g, 1.73mmol) 및 4-메틸-모르폴린 (0.382ml, 3.46mmol)을 무수 DMF (7ml) 중에 용해시켰다. 무수 DMF (8ml) 중에 용해시킨 제조 실시예 33의 단계 C의 화합물 (0.3228g, 1.73mmol)을 첨가한 후, 이 혼합물을 25℃에서 22시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 증발 건조시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 중에서 흡인한 후, 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 세척하고나서, ($MgSO_4$ 상에서) 건조시킨 후, 여과 및 증발 건조시켰다. 잔류물에 대해, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 5%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 0.3553g, 53%).

단계 B

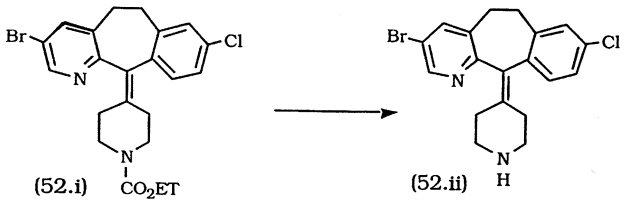


단계 A의 제목의 화합물 (0.45g, 0.9mmol)을 메탄올 (5.625ml) 중에 용해시켰다. 디옥산 (13.5ml) 중의 농축 H_2SO_4의 10% (v/v) 용액을 첨가한 후, 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 무수 메탄올 (200ml)을 첨가한 후, 상기 용액이 pH 용지에 대해 중성이 될 때까지 BioRad ® AG1-X8 (OH^-) 수지를 첨가하였다. 상기 수지를 여과 제거한 후, 메탄올로 세척하고 나서, 배합된 여과물을 증발 건조시켰다. 잔류물에 대해, 용출제로서 디클로로메탄-(메탄올 중의 농축 NH_4OH 10%) 5%→6.5%를 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다(수율: 0.317g, 96%):

FABMS: m/z 406.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$-~5% CD_3OD) CH_2: 30.8, 31.9, 31.9, 36.2/36.3/36.6, 39.1/39.3/39.5, 44.1/44.2, 44.4, 44.4, 44.8, 44.8; CH: 51.2/56.3, 119.0, 128.8, 137.0; C: 158.7, 171.0/171.1, 171.9/172.6; δ_H ($CDCl_3$- 2.86% CD_3OD) 4.84 (1H, d, H_2), 6.96 (1H, broad s, Im-H_5), 7.04 (1H, broad s, Im-H_4) 및 7.53ppm (1H, broad s, Im-H_2).

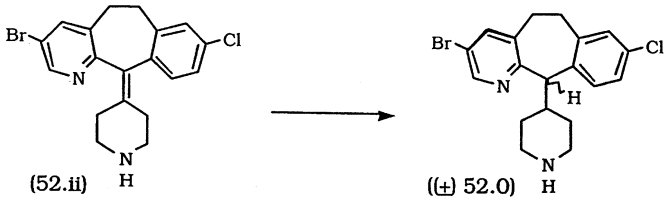
제조 실시예 40A

단계 A



농축 HCl (1L) 및 물 (100ml) 중의 상기 화합물 52.i {참조: J.Med.Chem.4890-4902(1988)} (205g)의 용액을 18시간 동안 환류시키고 나서, 얼음 (3kg)에 부었다. 50% NaOH 수용액을 첨가하여 pH 12가 되도록 한 후, EtOAc (3×4L)로 추출한 후, 추출물을 염수로 세척하고 나서, 건조 및 증발시켜 상기 화합물 52.ii (166g)를 수득하였다.

단계 B



톨루엔 (908ml) 중의 DIBAL 1M 용액을 2시간에 걸쳐 실온에서 톨루엔 (4L) 중의 화합물 52.ii (166g)의 용액에 적가한 후, 18시간 동안 교반한다. 이 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시킨 후, 1시간 동안 교반하고 나서, 1N HCl (2L)로 추출한다. 수성 추출물을 50% NaOH를 사용하여 염기화하여 pH 10이 되도록 하고, EtOAc (3×2L)로 추출한다. 이 추출물을 증발시킨 후, 실리카 겔 (1kg) 상에서 크로마토그래피를 수행한다. 10% MeOH/CH_2Cl_2로 추출하여, 본 제목의 화합물 (±)52.0 (104g)을 수득한다:

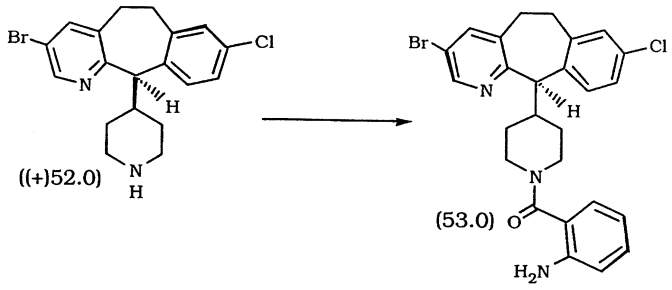
$C_{19}H_{21}N_2{}^{79}BrCl$에 대한 HRMS (FAB): 계산치 - 393.0556; 측정치 - 393.0554.

단계 C

UV 검출기를 290nm에 맞춘 상태에서 8×30cm 키랄팩 AD 칼럼 상에서의 HPLC를 통해, 상기 라세메이트 (±)52.0 (96g)를 분해시킨다. 0.05% 디에틸아민-메탄올로 추출하여, Peak 1(-) 52.0 (40g): $[\alpha]_D^{20}$ - 28.4° (c 0.3, MeOH)를 수득한다. 상기 용매로 추가 추출하여, Peak 2(+) 52.0 (42g): $[\alpha]_D^{20}$ + 27.5° (c 0.3, MeOH)를 수득한다.

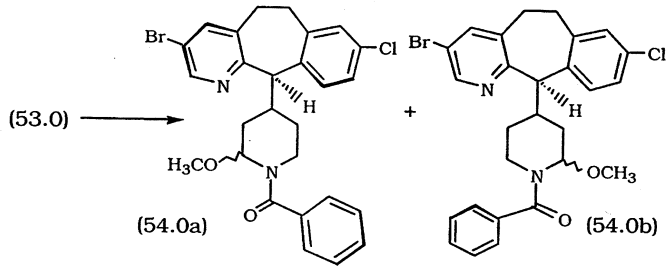
제조 실시예 41

단계 A



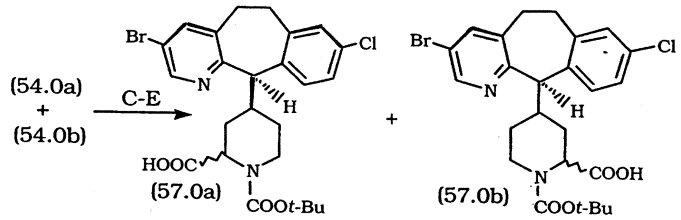
디메틸포름아미드 (30ml) 중의 화합물 (+)52.0 (2.3g)의 용액을 실온에서 3시간 동안 DMAP (0.1g) 존재하에서 이사토익 무수물 (1.25g)과 반응시킨 후, 감압하에 증발시키고 나서, 잔류하는 디메틸포름아미드를 톨루엔과 함께 등비시킨다. 잔류물을 에틸아세테이트 (50ml) 중에 용해시킨 후, 이 용액을 10% 탄산 나트륨 (3×100ml)으로 추출한다. 유기층을 실리카 겔 (100ml)을 통해 여과시키고 나서, 에틸아세테이트로 용출시킨다. 여과물을 감압하에 증발시켜, 무정형 고체로서의 본 제목의 화합물 53.0 (3.68g)을 수득한다. MS(FAB): m/z 510 (MH^+).

단계 B



메탄올 (500ml) 중의 화합물 53.0 (3.1g) 및 질산 나트륨 (0.8g)의 용액을 커프라우스 클로라이드 (0.15g)와 함께 질소 대기하에 실온에서 교반하는 동안, 4M 염산/디옥산 용액 (3.9ml)을 10분에 걸쳐 적가한다. 상기 반응 혼합물을 24시간 동안 교반한 후, 10% 탄산 나트륨을 첨가하여 pH 8로 만든 후, 감압하에 농축시키고 나서, 물 (200ml)로 희석시킨 후, 디클로로메탄 (4×100ml)으로 추출한다. 상기한 배합 추출물을 감압하에 증발시키고 나서, 조 반응 생성물에 대해 실리카 겔 (400ml) 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행한다. 25% 에틸아세테이트-헥산으로 용출하고나서 증발시켜, 탈색된 백색의 무정형 고체(2.97g)로서의 본 제목의 화합물 54.0a 및 54.0b를 수득한다. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) d 3.30 (s, 3H); MS (FAB) m/e 525 (MH^+).

단계 C 내지 E

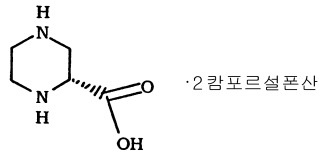


메탄올 (150ml), 2N 염산 (170ml) 및 농축 HCl (60ml) 중의 화합물 54.0a 및 54.0b (17g)의 용액을 17시간 동안 환류시키고 나서, 감압하에 증발시킨다. 수득한 무정형의 고체를 메탄올 (160ml) 중에 용해시키고 나서, 반응물이 염기성 (pH 8)이 될 때까지 교반하면서 시안산 나트륨 (15g)을 첨가한다. 상기 반응물을 2시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 (300ml)으로 희석시키고 나서, 여과시킨다. 여과물을 증발시킨 후, 잔류물을 농축 HCl (150ml) 중에 용해시키고 나서, 이러한 혼합물을 오일 욕조 (120℃) 내에서 4시간 동안 가열시킨 후, 감압하에 증발시킨다. 잔류물을 THF (100ml) 중에 용해시킨 후, 10% NaOH (30ml)를 첨가하여 pH〉 8이 되도록 하고나서, 24시간 동안 강력하게 교반하면서 THF (50ml) 중의 $(BOC)_2O$ (9g)의 용액을 적가한다. 상기 용액을 농축시켜 부피를 줄인 후, 헥산 (2×120ml) 및 빙수로 교반하고 나서, 시트르산으로 수성층을 산성화시킨 후, EtOAc로 추출한다. 추출물을 증발시켜 수득한 조 생성물을 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여, 단일 tlc 점 (16g)으로 나타나는 옅은 갈색의 고체로서의 화합물 57.0a 및 57.0b의 혼합물을 수득한다. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) d 1.40 (s, 9H); MS (FAB) m/e 535 (MH^+).

상기한 단일 tlc 점 (single tlc spot)은 4개의 이성질체의 혼합물로서, 유도체 생성 과정을 통해 하기 실시예 77 내지 79 및 87 내지 97의 화합물로 분리된다.

화합물 (-)-52.0 (17g)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 공정 (단계 A 내지 E)을 사용하여, 단일 tlc 점 (17g)으로 나타나는 옅은색의 고체로서의 화합물 58.0a 및 58.0b의 혼합물을 수득한다. MS (ES) m/e 535 $(MH)^{+}$.

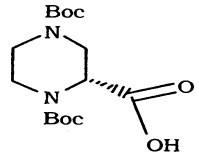
제조 실시예 42



·2캄포르설폰산

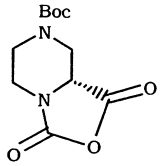
60℃에서 증류수 (1250ml) 중에서 교반하는 (R)-(-)-캄포르설폰산 (2.5kg)에, 2-카복실-피페라진 (565mg, 3.35mmol)의 칼륨염 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물이 완전히 용해될 때까지 95℃에서 교반하였다. 상기 용액을 48시간 동안 주위 온도에 방치해 두었다. 수득한 침전물을 여과시켜, 습기를 가진 고체 1444g을 수득하였다. 상기 고체를 증류수 1200ml 중에 용해시킨 후, 모든 고체가 용해될 때까지 증기 욕조상에서 가열하였다. 그리고 나서, 상기 가열된 용액을 72시간 동안 서서히 냉각되도록 방치하였다. 상기 결정 고체를 여과시켜, 백색 결정 고체로서의 순수한 2-R-에난티오머 생성물 (362g)을 수득하였다. $[\alpha]_D$="-14.9°.

제조 실시예 43



2-R-카복실-피페라진-디-(R)-(-)-캄포르설폰산 (제조 실시예 42) (362g, 0.608mol)을 증류수 (1.4L) 및 메탄올 (1.4L) 중에 용해시켰다. 50% NaOH (75ml)를 상기 교반된 반응 혼합물에 넣어, 상기 용액을 pH 약 9.5가 되도록 하였다. 상기 용액에 고체의 디-3차-부틸-디카보네이트 (336g, 1.54mol)를 첨가하였다. pH가 약 7.0으로 떨어졌다. 50% NaOH (총 175ml)를 사용하여, 상기 반응 혼합물의 pH를 9.5로 유지시키고, 상기 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반하여 백색 침전물을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음/물로 희석시켜 9L를 만든 후, 에테르 2L로 세척하였다. 상기 에테르를 제거시킨 후, 고체 시트르산을 부 단위로 (portionwise) 첨가하여 수성층의 pH를 3.0으로 조정하였다. 그리고 나서, 상기 산성 수성층을 디클로로메탄 (3X2L)로 추출하였다. 유기층을 결합시킨 후, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 증발시켜, 투명 백색 고체로서의 본 제목의 화합물 (201.6g)을 수득하였다. FABMS (M^{+1})="331.

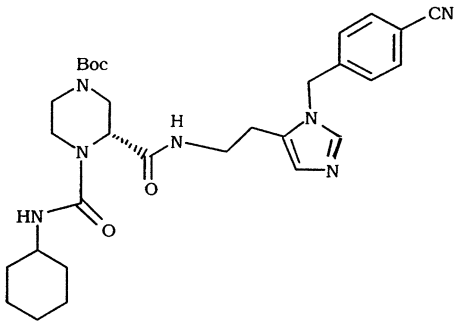
제조 실시예 44



5분에 걸쳐 질소 대기하에 5L-바닥이 둥근 플라스크내에서, N,N-디메틸포름아미드 (49.6ml) 빙냉 용액에 티오닐클로라이드 (46.7ml)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 5분간 교반한 후, 빙조를 제거하고나서, 반응 혼합물을 주위 온

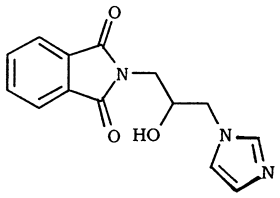
도에서 30분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 빙조내에서 다시 냉각시킨 후, 피리딘 (51.7ml) 및 아세토니트릴 (1.9L) 중의 N,N-디-3차-부톡시카보닐-2-R-카복실-피페라진 (제조 실시예 43) (201.6g, 0.61mmol)의 용액을 상기 반응 혼합물로 캐뉼라 삽입(cannulation)하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도가 되도록 가열하여, 노란색의 혼탁한 용액을 수득하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반한 후 여과시키고, 여과물을 빙수 (7L)에 부은 후, 에틸 아세테이트 (4×2L)로 추출하고 나서, 황산 나트륨 상에서 건조시킨 후, 여과 및 증발 진공 건조시켜, 백색 고체의 본 제목의 화합물 (115.6g, 73%)을 수득하였다.

제조 실시예 45



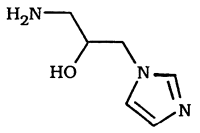
1N-p-시아노벤질 히스타민 (0.34, 1.5mmol) (제조 실시예 163)을 디클로로메탄 (10ml) 중의 Boc 무수물 (제조 실시예 44) (0.38g, 1.5mmol)의 용액에 첨가한 후, 질소 대기하에서 교반하였다. 1시간 경과 후, Boc 무수물 0.15g을 추가로 첨가한 후, 용출제로서 10% 메탄올/디클로로메탄을 사용하는 통상의 페이즈 tlc로 종료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응이 종료된 후 (약 1시간), 사이클로헥실 이소시아네이트 (0.25ml, 2mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 나서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 염수에 부은 후, 디클로로메탄 (3X)로 추출하였다. 상기 디클로로메탄 층을 배합한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 증발 건조시켰다. 잔류물에 대해 5% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 고체의 본 제목의 화합물 (0.714g)을 수득하였다. FABMS (M^{+1})="564.

제조 실시예 46



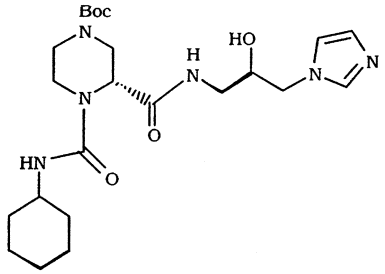
N-(2,3-에폭시프로필)프탈이미드 (2.3g, 11.3mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 중에 용해시킨 후, 이미다졸 (1.53g, 1.5 당량)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 염수를 첨가하고 나서, 수득한 생성물을 에틸아세테이트로 추출하여, 본 제목의 화합물 (0.67g)을 수득하였다.

제조 실시예 47



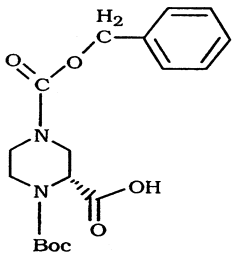
1-프탈아미도-2-하이드록시-3-1-H-이미다졸-프로판 (제조 실시예 46) (0.6g)을 에탄올 중에 용해시킨 후, 히드라진 수화물 (5ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 수득한 침전물을 여과시켰다. 여과물을 증발 건조시켜, 본 제목의 화합물을 수득하여 추가 정제없이 사용하였다.

제조 실시예 48



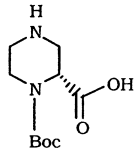
디클로로메탄 (10ml) 중의 Boc 무수물 (제조 실시예 44) (0.57gm, 2.2mmol)의 용액에 1-아미노-2-하이드록시-3-1-H-이미다졸-프로판 (제조 실시예 47) (2.2mmol)을 첨가한 후, 질소 대기하에서 교반하였다. 1시간 경과 후, 상기 Boc 무수물 0.15g을 추가로 첨가하고 나서, 용출제로서 10% 메탄올/디클로로메탄을 사용하는 통상의 페이즈 tlc로 종료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응이 종료된 후 (약 1시간), 사이클로헥실 이소시아네이트 (0.85ml, 6.6mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 나서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 염수에 부은 후, 디클로로메탄 (3X)으로 추출하였다. 상기 디클로로메탄 층을 배합한 후, $MgSO_4$상에서 건조시키고 나서, 여과 및 증발 건조시켰다. 잔류물에 대해 5% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 고체의 본 제목의 화합물 (0.487g)을 수득하였다.

제조 실시예 49



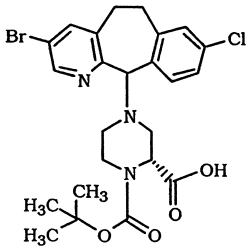
2-카복실-피페라진-디캄포설폰산 염 (제조 실시예 42) (17.85g, 30mmol)을 증류수 (180ml) 중에 용해시켰다. 디옥산 (180ml)을 첨가한 후, 50% NaOH를 사용하여 pH를 11.0으로 조정하였다. 반응 혼합물을 얼음-MeOH 욕조내에서 0 내지 5℃로 냉각시킨 후, 디옥산 (80ml) 중의 벤질클로로포르메이트 (4.28ml, 30mmol)의 용액을 30 내지 45분에 걸쳐 첨가하는 동안, 0 내지 5℃에서 교반하고 50% NaOH로 pH를 10.5 내지 11.0으로 유지시켰다. 첨가 반응을 종료한 후, 1시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 증발 건조시켜 추출할 디옥산을 제거하였다. 잔류물을 증류수 (180ml) 중에 용해시킨 후, 1N HCl로 천천히 pH 를 4.0으로 조정하였다. 상기 수용액을 에틸 아세테이트 (3×180ml)로 세척하였다 (에틸 아세테이트를 $MgSO_4$상에서 건조시킨 후, 여과 및 증발시켜, N,N-디-CBZ-2-카복시-피페라진을 수득하여 보관하였다). 목적하는 생성물을 함유하고 있는 수성층의 pH를 50% NaOH 를 사용하여 10.5 내지 11.0으로 조정한 후, 고체인 디-3차-부틸-디카보네이트 (7.86g, 36mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 교반하는 동안에 50% NaOH를 사용하여 pH를 10.5 내지 11.0으로 유지시켰다. 1시간 경과 후, pH는 안정되었다. 반응이 종료된 때, 상기 반응 혼합물을 Et_2O (2×180ml)로 세척하였다. 수성층을 빙조내에서 냉각시킨 후, 1N HCl로 pH를 (천천히) 2.0으로 조정하였다. 에틸 아세테이트 (3×200ml)로 생성물을 추출하였다. $MgSO_4$상에서 건조시킨 후 여과 및 증발시켜, 백색 고체의 순수한 생성물 (9.68g, 88%)을 수득하였다.

제조 실시예 50



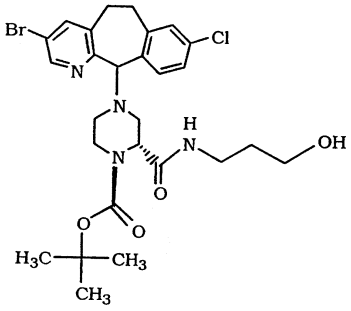
4-N-CBZ-1N-Boc-2-카복시-피페라진 (제조 실시예 49) (9.6g, 26.3mmol)을 수소화 용기 (hydrogenation vessel)내의 무수 에탄올 (100ml) 중에 용해시켰다. 상기 용기를 질소로 플러쉬 (flush)시키고 나서, 10% Pd/C (50 중량%-물 함유) 3g을 첨가하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 H_2 55psi 하에서 수소화 반응을 수행했다. 18시간 경과 후, 상기 반응 혼합물에 침전물이 생성되었다. tlc를 검사하였다 (30% MeOH/NH_3/CH_2Cl_2). 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과시킨 후, 이 패드를 EtOH 로 세척한 후에 물로 세척하였다. 여과물을 증발시켜 부피를 약 1/3로 줄여 EtOH를 제거하고, 증류수 200ml를 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다 (에틸 아세테이트층은 순수한 N,N-디-Boc-2-카복시-피페라진을 함유). 수성층을 증발 건조시킨 후, 메탄올로부터 2회 증발시켜, 순수한 생성물 (17.37g, 3.98mmol)을 수득하였다.

제조 실시예 51



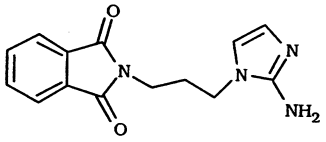
트리사이클 알코올 (참조: WO 95/10516의 제조 실시예 40) (5.6g, 17.33mmol)  을 디클로로메탄 (56ml) 중에 용해시키고, 티오닐 클로라이드 (2.46ml)를 첨가하는 동안에, 무수 질소 대기 하에서 교반하였다. 5시간 경과 후, (일정량의 상기 반응 혼합물을 1N NaOH에 첨가한후, 디클로로메탄과 함께 교반한 후, 용출제로서 50% EtOAc/헥산을 사용하는 tlc로 디클로로메탄 층을 검사함으로써) tlc를 검사하였다. 상기 혼합물을 증발시켜 검 (gum)을 수득한 후, 이 검을 무수 톨루엔으로부터 2회 추출하고 디클로로 메탄으로 1회 추출하여, 포말형 고체의 11-클로로 유도체를 수득하여 추가 정제없이 사용하였다. 수득한 11-클로로-트리사이클 화합물을 무수 DMF (100ml) 중에 용해시킨 후, 1N-Boc-2-카복시-피페라진 (제조 실시예 50) (3.98g)을 첨가하고 나서, 트리에틸아민 (12.11ml)을 첨가한 후, 이 혼합물을 질소 대기하 주위 온도에서 교반하였다. 24시간 경과 후, DMF를 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200ml) 중에 용해시키고 나서, 염수로 세척하였다. 염수층을 에틸 아세테이트로 2회 세척하고, 에틸 아세테이트 층을 배합한 후, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 증발시켜, 포말형 고체를 수득하였다. 이 고체에 대해, 0.4% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 2L, 0.5% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 6L, 0.65% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 2L, 0.8% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 2L, 1% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 4L, 3% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 2L, 5% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 2L, 10% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 2L, 15% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 2L, 20% 7N MeOH/NH_3:CH_2Cl_2 4L을 사용하여 실리카 겔의 1 1/2" X 14" 칼럼상에서 크로마토그래피를 수행하여, 최종 생성물 4.63g을 수득하였다.

제조 실시예 52



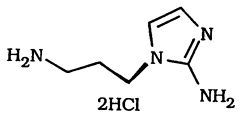
제조 실시예 51의 제목의 화합물 (1g, 1.86mmol)을 DMF (50ml) 중에 용해시킨 후, 1-아미노-3-프로판올 (0.214ml, 1.5 당량), DEC (0.71g, 2 당량), HOBT (0.5g, 2 당량) 및 N-메틸-모르폴린 (1.02ml, 5 당량)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 첨가한 후, 생성물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하여, 조 오일을 수득하고, 상기 용매를 감압하에 증발시킨 후에, 용출제로 20%-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 수집하여, 본 제목의 순수한 화합물 (0.67g, 60%)을 수득하였다.

제조 실시예 53



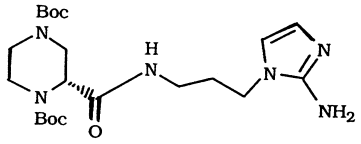
2-아미노이미다졸 (8g, 60mmol)을 DMF (200ml) 중에 용해시킨 후, 빙조내에서 냉각시켰다. 수소화 나트륨 60% 오일 분산물 (2.4g, 60mmol)을 부 단위로 첨가한 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. N-(3-브로모프로필)-프탈이미드 (16g, 74mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 0℃에서 1/2 시간 동안, 주위 온도에서 1시간 동안, 그리고 나서 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 염수에 첨가하고 나서, 에틸 아세테이트로 추출하여, 조 생성물을 수득한 후, 2% 메탄올/메틸렌 클로라이드를 사용하여 칼럼 크로마토그래피 방법으로 정제하여, 본 제목의 화합물 4.88g을 수득하였다.

제조 실시예 54



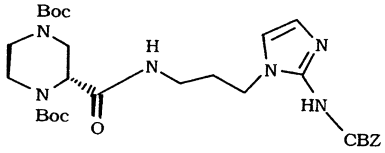
1-프탈이미도프로필-2-아미노이미다졸 (제조 실시예 53) 0.5g을 6N HCl (20ml) 중에서 6시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척한 후, 수성층을 증발 건조시켜, 본 제목의 화합물 0.45g을 수득하였다.

제조 실시예 55



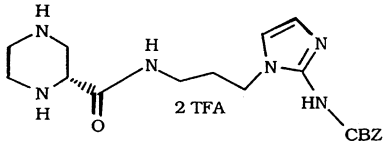
1-아미노프로필-2-아미노이미다졸 (제조 실시예 54) (0.25g) 및 N,N-디-부톡시카보닐-2-R-카복실-피페라진 (제조 실시예 43) (0.32g)을 DMF (10ml) 중에 용해시켰다. DEC (0.2g), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.135g) 및 N-메틸모르폴린 (0.54ml)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 부은 후, 디클로로메탄으로 추출하고 나서, 2% 내지 10% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 0.43g을 수득하였다. FABMS M^{+1} ="453.3.

제조 실시예 56



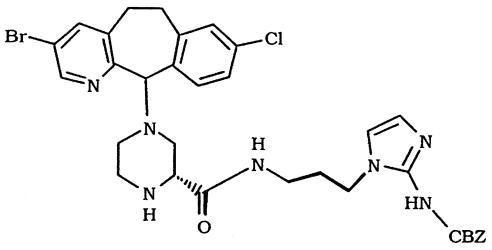
1-아미노프로필-2-아미노이미다졸릴-N1,N4-디-3차 부틸-1,2(R)-피페라진디카복스아미드 (제조 실시예 55) (0.38g)를 디클로로메탄 (20ml) 및 트리에틸아민 (0.24ml) 중에 용해시켰다. 벤질옥시카보닐-N-하이드록시숙신이미드 (0.22g)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 세척한 후, 용출제로 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 0.39g을 수득하였다. FABMS M^{+1} ="587.3.

제조 실시예 57



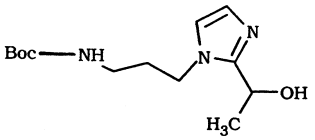
1-벤질옥시카보닐아미노프로필-2-아미노이미다졸릴-N1,N4-디-3차 부틸-1,2(R)-피페라진디카복스아미드 (제조 실시예 56) (0.4g)를 디클로로메탄 (3ml) 중에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산 (1ml)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜, 본 제목의 순수한 화합물을 수득하였다.

제조 실시예 58



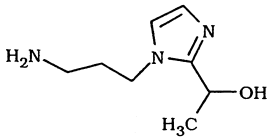
1-벤질옥시카보닐아미노프로필-2-아미노이미다졸릴-1,2(R)-피페라진디카복스아미드 (제조 실시예 57)을 DMF (50ml) 및 트리에틸아민 (0.46ml) 중에 용해시켰다. 3-브로모-8,11-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘 (171mg)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 첨가한 후, 디클로로메탄으로 추출하고 나서, 용출제로서 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 순수한 화합물 82mg을 수득하였다. FABMS M^{+1} ="694.

제조 실시예 59



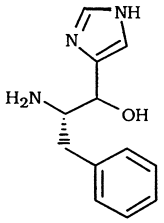
1-3차 부톡시카보닐아미노프로필-이미다졸 (0.991g, 4.4mmol)을 무수 THF (25mol) 중에 용해시킨 후, -78℃로 냉각시켰다. 사이클로헥산 중의 n-부틸리튬 2.5M 용액 (3.88ml, 9.68mmol)을 적가한 후, 반응 혼합물을 1/2 시간 동안 교반하였다. 아세트알데히드 (0.49ml, 8.8mmol)를 첨가한 후, 반응물을 1/2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가열시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시킨 후, 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 증발시켜 검 (gum)을 수득한 후, 이를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.54g)을 수득하였다. MH^{+1} ="170.

제조 실시예 60



1-3차 부톡시카보닐아미노프로필-2-하이드록시에틸-이미다졸 (제조 실시예 59) (0.51g)를 트리플루오로아세트산 중에 용해시킨 후, 3 내지 4시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 증발 건조시켜, 본 제목의 순수한 TFA 염을 수득하였다.

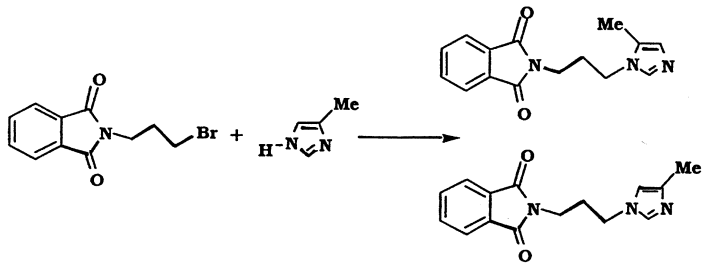
제조 실시예 61



1-N-트리틸-4-요오도이미다졸 (1.91g)을 디클로로메탄 (20ml) 중에 용해시킨 후, 에틸 마그네슘브로마이드 (1.46ml)를 교반하면서 첨가하였다. 15분 경과 후, N-Boc-페닐알라닌 알데히드 (0.5g)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄으로 세척한 후, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 나서, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 차단된 중간체 생성물 0.8g을 수득하였다. FABMS (M^{+1})="561." 이 화합물을 18시간 동안 4M HCl/디옥산으로 처리하였다. 상기 혼합물을 증발 건조시키고, 증류수내에 용해시킨 후, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수성층을 증발시켜, 본 제목의 순수한 화합물을 수득하였다. MH^{+1} ="218.

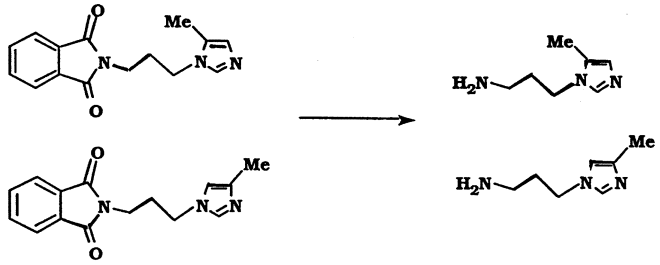
제조 실시예 62

단계 A



N-(3-브로모프로필)프탈이미드 (12.3g, 46mmol), 4-메틸이미다졸 (3.78g, 46mmol), 수소화 나트륨 (미네랄 오일 중 60%, 1.84g, 46mmol) 및 무수 DMF (50ml)로 이루어진 혼합물을 질소 대기하에 밤새 25 내지 70℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이 잔류물을 디클로로메탄으로 희석시키고 나서, 여과 및 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 1% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 (실리카 겔) 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일로서의 본 제목의 화합물 (8.04g, 65%, MH^+="270)을" 수득하였다.

단계 B

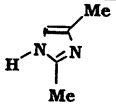
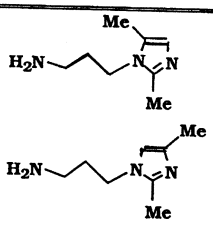
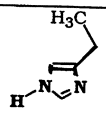
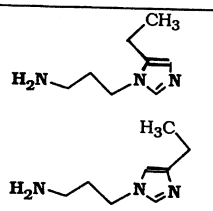
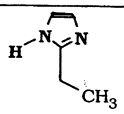
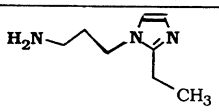
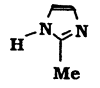
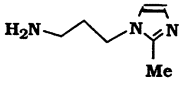
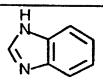
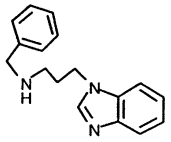


무수 EtOH (150ml) 중에 단계 A의 제목의 화합물 (8.02g, 29.8mmol)을 용해시킨 용액에 히드라진 모노 하이드레이트 (15ml)를 첨가한 후, 이 혼합물을 질소 대기하에서 환류하에 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 (실리카 겔) 잔류물으로 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일로서의 본 제목의 화합물 (2.95g, 71%, MH^+="140)을" 수득하였다.

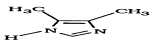
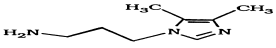
제조 실시예 63 내지 67

단계 A에서의 4-메틸이미다졸 대신에 하기 표 3의 치환된 이미다졸을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 62의 공정을 사용하여, 표 3에 나열된 아민 (생성물)을 제조하였다.

[표 3]

제조 실시예	이미다졸	생성물	MH^+	수율 (%)
63			154	70
64			154	60
65			154	68
66			140	46
66.1		 MH^+ 266.1657	----	88

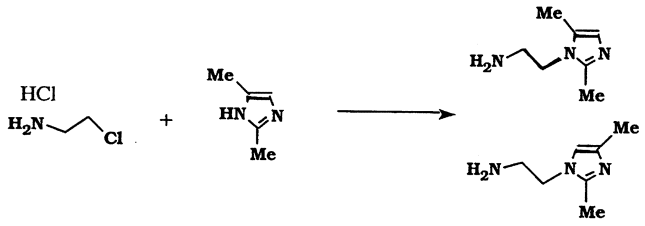
제조 실시예 67

단계 A에서의 4-메틸이미다졸 대신에 이미다졸  을 사용하고 제조 실시예 62의 공정을 사용하는 경우, 아민  을 수득하게 된다.

제조 실시예 67.1

단계 A에서의 4-메틸이미다졸 대신에 이미다졸  을 사용하고 제조 실시예 62의 공정을 사용하는 경우, 아민  을 수득하게 된다.

제조 실시예 68

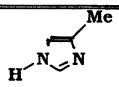
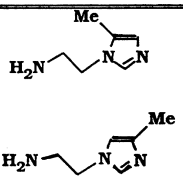
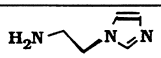
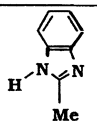
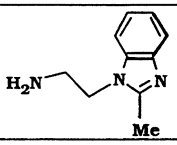
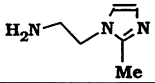
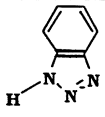
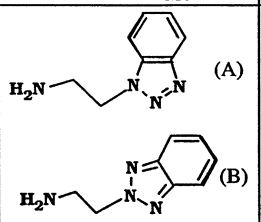


2-클로로에틸아민 하이드로클로라이드 (7.66g, 66mmol), 2,4-디메틸이미다졸 (5.88g, 61mmol), 테트라부틸 암모늄 설페이트 (0.83g, 2.5mmol), 고체 NaOH (8.81g, 220mmol) 및 무수 아세토니트릴 (80ml)의 혼합물을 질소 대기하에서 환류하에 48시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과 및 진공 농축시킨후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 (실리카 겔) 잔류물으로 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일로서의 본 제목의 화합물 (10.7g, 100%, MH $^+$="140)을" 수득하였다.

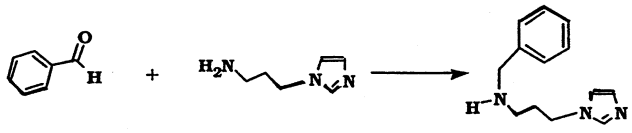
제조 실시예 69 내지 73

2,4-디메틸이미다졸 대신에 하기 표 4에 도시된 치환된 이미다졸 또는 트리아졸을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 68의 공정을 사용하여, 표 4의 아민 (생성물)을 제조하였다.

[표 4]

제조 실시예	이미다졸	생성물	MH$^+$	수율 (%)
69			126	75
70			112	65
71			176	55
72			126	53
73		 (A) (B)	(A): 163 (B) : 163	(A): 60 (B): 40

제조 실시예 74

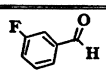
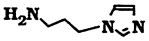
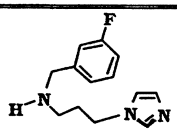
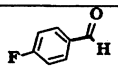
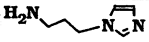
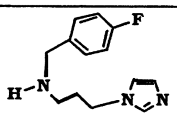
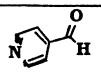
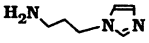
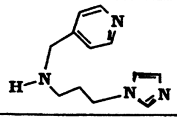


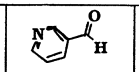
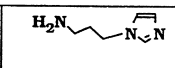
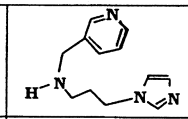
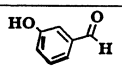
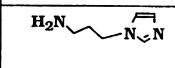
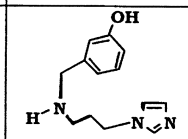
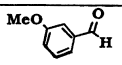
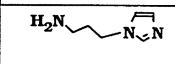
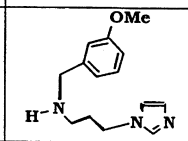
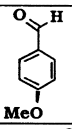
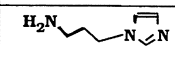
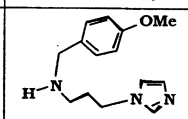
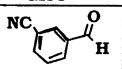
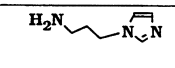
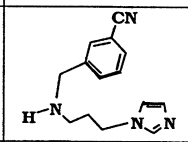
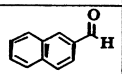
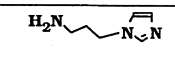
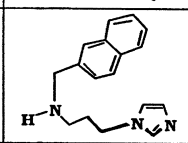
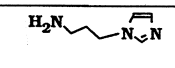
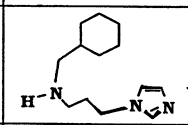
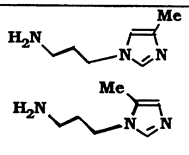
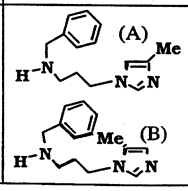
1-(3-아미노프로필)이미다졸 (37.1g, 297mmol), 벤즈알데히드 (30g, 283mmol), 3Å 분자 시브 (50g), 아세트산 나트륨 (24.1g, 283mmol) 및 무수 메탄올 (700ml)의 혼합물을 질소 대기하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 나트륨 보로하이드라이드 (10.9g, 288mmol)를 1시간에 걸쳐 부 단위로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 후, 메탄올로 세척하고 나서, 진공 농축시켜, 잔류물을 수득한 후에 디클로로메탄으로 희석시키고 나서, 10% 수산화 나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기상을 염수로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 진공 농축시켜, 옅은 노란색 오일의 본 제목의 화합물 (56.3g, 92%, MH^+ ="216)을" 수득하였다.

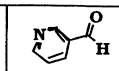
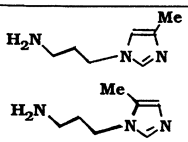
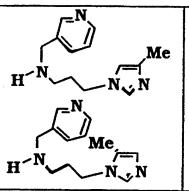
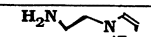
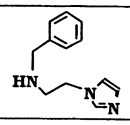
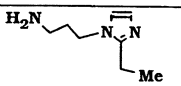
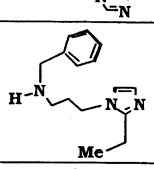
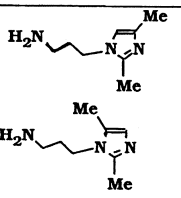
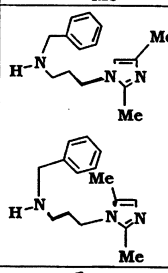
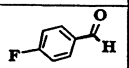
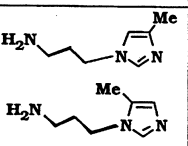
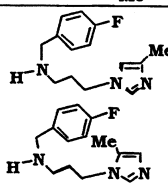
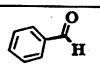
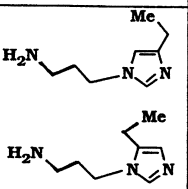
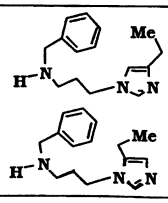
제조 실시예 75 내지 95

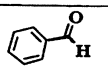
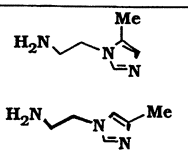
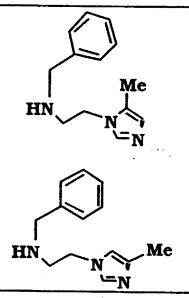
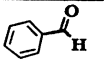
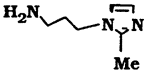
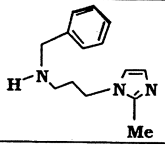
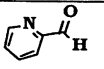
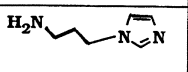
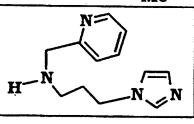
하기 표 5의 알데히드 및 이미다졸릴알킬 아민 (이미다졸)을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 74의 공정을 이용하여, 표 5의 아민 (생성물)을 수득하였다.

[표 5]

제조 실시예	알데히드	이미다졸	생성물	% 수율 (MH^+)
75				46 (234)
76				91 (234)
77				74 (217)

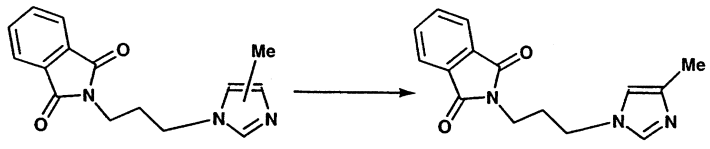
78				92 (217)
79				98 (232)
80				97 (246)
81				81 (246)
82				68 (241)
83				87 (266)
84				84 (222)
85				(A): 45 (230) (B): 21 (230)

86				62 (239)
87				80 (202)
88				63 (244)
89				86 (244)
90				83 (248)
91				20 (244)

93				44 (216)
94				95 (230)
95				68 (217)

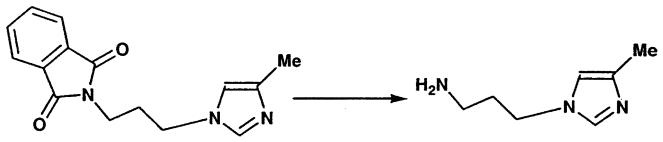
제조 실시예 95.1

단계 A



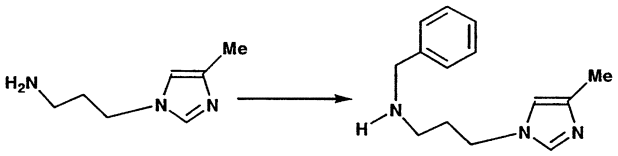
0℃로 냉각시킨 제조 실시예 62의 단계 A의 제목의 화합물 (65.7g)을 포함하는 CH_2Cl_2 용액 (500ml)에 트리틸 클로라이드 (27.2g)를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온으로 가열시킨 후, 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하고 나서, 가열하지 않고 진공 농축시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 1:1 아세톤-EtOAc)로 정제하여, 순수한 4-메틸이성질체 (35.02g, MH^+ ="270)를" 수득하였다.

단계 B



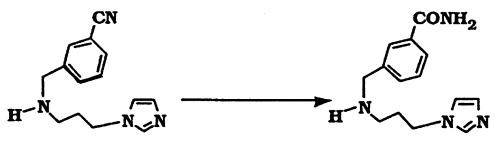
제조 실시예 95.1의 단계 A에서 제조한 순수한 4-메틸이미다졸 생성물 (35.02g)을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 62의 단계 B에 기재된 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물 (16.12g, MH^+ ="140)을" 수득하였다.

단계 C



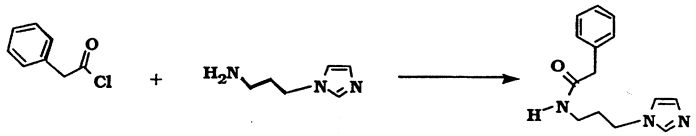
1-(3-아미노프로필) 이미다졸 대신에 제조 실시예 95.1의 단계 B에서 제조한 순수한 4-메틸이미다졸프로필아민 생성물 (16.12g)을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 74에 기재된 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물 (18.03g, MH^+ ="230)을" 수득하였다.

제조 실시예 97



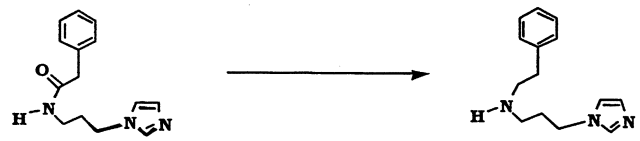
제조 실시예 82의 제목의 화합물 (0.50g, 2.1mmol), 무수 EtOH (50ml), 30% 수소 퍼옥시드 (수성) (0.45ml, 4.4 mmol) 및 1M NaOH (수성) (4.4ml, 4.4mmol)의 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시키고 나서, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 10% MeOH - CH_2Cl_2을 사용하여 (실리카 겔) 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일 형태의 본 제목의 화합물 (0.33g, 61%, MH^+="259)을" 수득하였다.

제조 실시예 98



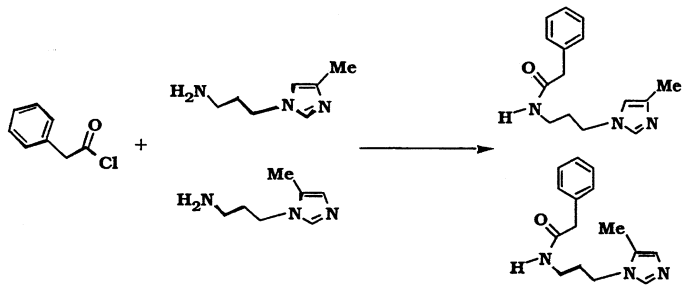
무수 CH_2Cl_2 (20ml) 중에 용해된 1-(3-아미노프로필)이미다졸 (Aldrich, 1.9ml, 16mmol) 및 트리에틸아민 (5.6 ml, 40mmol)의 냉각 (0℃) 용액에 페닐아세틸 클로라이드 (2.12ml, 16mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가열한 후, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 세척한 후, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 나서 여과시켰다. 상기 용액을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH - 98% CH_2Cl_2을 사용하여 (실리카 겔) 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일 형태의 본 제목의 화합물 (1.8g, 45%, MH^+="244)을" 수득하였다.

제조 실시예 99



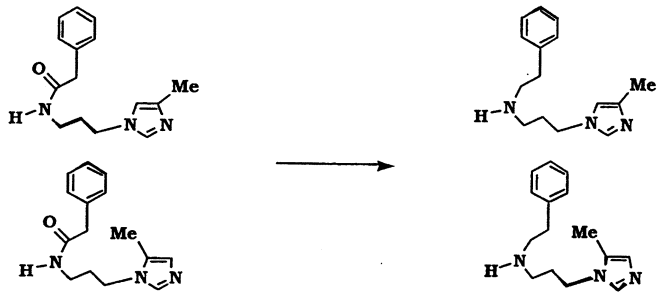
무수 THF (5ml) 중에 제조 실시예 98의 제목의 화합물 (0.51g, 2.1mmol)이 용해된 환류 용액에 보란 디메틸설파이드 착체 (6.3ml, THF 중 2M, 13mmol)를 첨가하였다. 1시간 경과 후, 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물이 산성 (pH 용지 사용)으로 판명될 때까지, 염산 (1N)을 적가하였다. 이 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 염기화시킨 후, CH_2Cl_2로 추출하고 나서, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 이 용액을 진공 농축시키고 나서, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH - 98% CH_2Cl_2을 사용하여 (실리카 겔) 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일 형태의 본 제목의 화합물 (0.25g, 52%, MH^+="230)을" 수득하였다.

제조 실시예 100



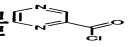
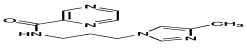
무수 CH_2Cl_2 (10ml) 중에 제조 실시예 62의 단계 B의 제목의 화합물 (0.7g, 5mmol) 및 트리에틸아민 (1.7ml, 12.5 mmol)이 용해된 냉각된 용액 (0℃)에 페닐아세틸 클로라이드 (0.67ml, 5mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가열한 후, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 1M HCl (수성)으로 세척한 후, 수성상을 1N NaOH 수용액으로 염기화시켰다. 이러한 수성상을 CH_2Cl_2로 추출한 후, 무수 $MgSO_4$상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 이 용액을 진공 농축시켜, 오일 형태의 본 제목의 화합물 (0.72g, 56%, MH^+="258)을" 수득하였다.

제조 실시예 101



무수 THF (15ml) 중에 제조 실시예 100의 제목의 화합물 (0.66g, 2.5mmol)이 용해된 환류 용액에 보란-THF 착체 (5ml, THF 중 1M, 5mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 12시간 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각시킨 후에 진공 농축시켰다. 잔류물을 1M HCl로 희석시킨 후, CH_2Cl_2로 세척하고 나서, 수성상을 50% NaOH 수용액으로 염기화시킨 후, CH_2Cl_2로 추출하고 나서, 무수 $MgSO_4$상에서 건조시킨 후 여과시켰다. 이 용액을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 3% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 (실리카 겔) 예비 플래이트 크로마토그래피로 정제하여, 오일 형태의 본 제목의 화합물 (0.21g, 35%, MH^+="244)을" 수득한 후, 이를 예비 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 AD, 5 cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 5-8% IPA-헥산+0.2% 디에틸아민)를 수행하여 정제하였다.

제조 실시예 101.1

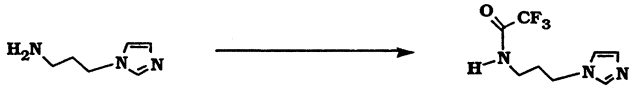
제조 실시예 62의 단계 B의 제목의 화합물과 화합물  을 반응시키는 것을 제외하고는 제조 실시예 100의 공정을 사용하는 경우, 생성물  이 수득된다.

제조 실시예 101.2

제조 실시예 101.1의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 101의 공정을 사용하는 경우, 생성물  이 수득된다.

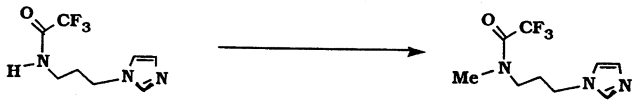
제조 실시예 102

단계 A



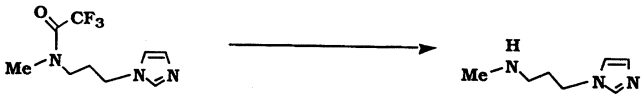
무수 CH_2Cl_2 (50ml) 중에 용해된 1-(3-아미노프로필)이미다졸 (10g, 80mmol) 및 트리에틸아민 (17.1ml, 120mmol)의 냉각된 용액 (0℃)에 트리플루오로아세트산 무수물 (12.4ml, 88mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가열한 후, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 물로 세척한 후, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 진공 농축시켜, 오일 형태의 본 제목의 화합물 (15.7g, 88%, MH^+ ="222)을" 수득하였다.

단계 B



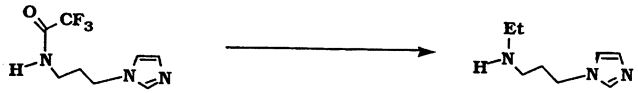
무수 DMF (10ml) 중에 용해된 단계 A의 제목의 화합물 (0.24g, 1.1mmol)에 고체 수소화 나트륨 (85mg, 2.1mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산물)을 첨가하였다. 가스 휘발 공정 (gas evolution)을 종료한 후, 메틸 요오다이드 (0.1ml, 1.1mol)를 첨가하고 나서, 이 혼합물을 70℃에서 40분간 교반하였다. 수득한 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 진공 농축시키고 나서, CH_2Cl_2 로 희석시킨 후, 물로 세척하였다. 이 용액을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켜, 오일 (0.28g)을 수득하였다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH-98% CH_2Cl_2 을 사용하여 (실리카 겔) 예비 플래이트 크로마토그래피로 정제하여, 노란색 오일 형태의 본 제목의 화합물 (78mg, 30%, MH^+ ="236)을" 수득하였다.

단계 C



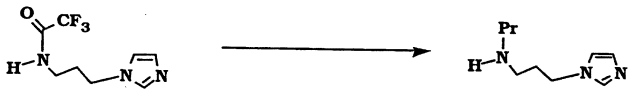
단계 B의 제목의 화합물 (74mg, 0.3mmol) 및 H_2O 중 20% KOH (0.6ml)의 혼합물을 15분간 실온에서 교반하였다. 수득한 혼합물을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 10% MeOH-90% CH_2Cl_2 을 사용하여 (실리카 겔) 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 오일 형태의 본 제목의 화합물 (65mg, 100%, MH^+ ="140)을" 수득하였다.

제조 실시예 103



메틸 요오다이드 대신에 에틸 요오다이드를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 102의 단계 B 및 C의 제목의 화합물을 제조하는 공정과 유사한 공정을 사용하여, 오일 형태의 에틸 아민 (893mg, 43%, MH^+ ="154)을" 수득하였다.

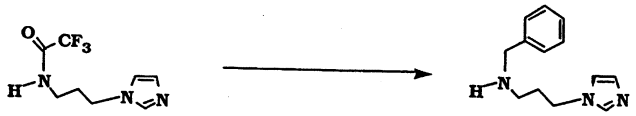
제조 실시예 104



Pr= 프로필

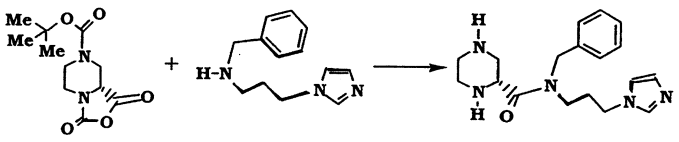
메틸 요오다이드 대신에 프로필 요오다이드를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 102의 단계 B 및 C의 제목의 화합물을 제조하는 공정과 유사한 공정을 사용하여, 오일 형태의 프로필 아민 (649mg, 29%, MH $^{+}$ ="168)을" 수득하였다.

제조 실시예 105 (제조 실시예 74의 대체 공정)



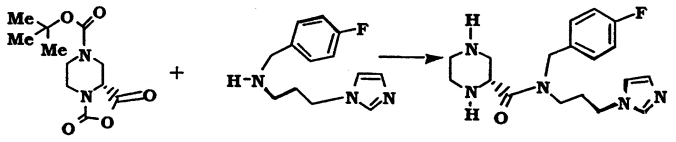
메틸 요오다이드 대신에 벤질 브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 102의 단계 B 및 C의 제목의 화합물을 제조하는 공정과 유사한 공정을 사용하여, 오일 형태의 벤질 아민 (1.64g, 56%, MH $^{+}$ ="216)을" 수득하였다.

제조 실시예 106



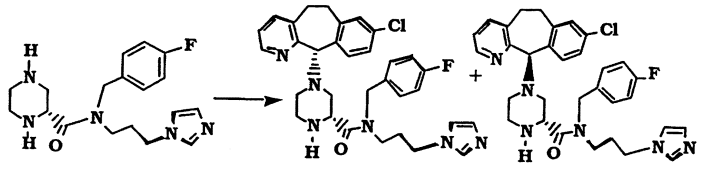
제조 실시예 74의 제목의 화합물 (1.34g, 6.2mmol), 제조 실시예 44의 제목의 화합물 (1.6g, 6.2mmol), 트리에틸 아민 (1.3ml, 9.3mmol) 및 무수 CH_2Cl_2 (10ml)의 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (10ml)을 첨가한 후, 수득한 혼합물을 1.5시간 동안 추가로 교반하였다. 수성 NaOH (1N)을 적가하여 반응 혼합물을 중성화시킨 후, 수득한 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 무수 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과 및 진공 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 1% MeOH - 99% CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여 오일 형태의 본 제목의 화합물 (520mg, 26%, MH $^{+}$ ="328)을" 수득하였다.

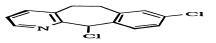
제조 실시예 107



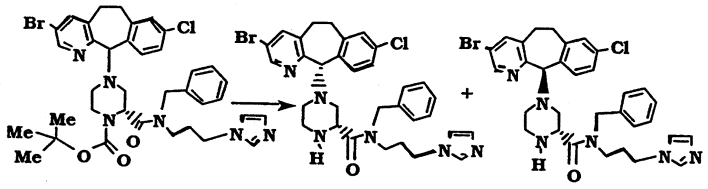
제조 실시예 76의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 106의 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물 (0.16g, 10%, MH $^{+}$ ="346)을" 제조하였다.

제조 실시예 108



제조 실시예 107의 제목의 화합물(146mg, 0.55mmol) 및 8-Cl-트리사이클릭 클로라이드 (참조: WO 95/10516의 제조 실시예 7)  (159mg, 0.46mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 110의 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물을 제조한 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 예비 플래이트 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 분리하였다. 부분 입체이성질체 A (45mg, 17.1%, MH^+="573);" 부분 입체이성질체 B (43mg, 16.3%, MH^+="573).

제조 실시예 109

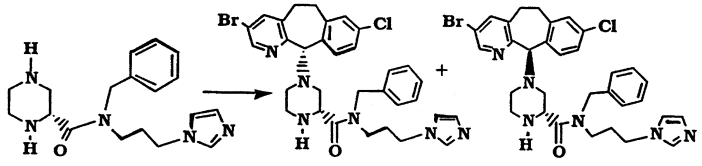


무수 CH_2Cl_2 (25ml)중에 실시예 113의 제목의 화합물 (4.90, 6.7mmol)이 용해된 용액에 TFA (15ml)를 첨가하였다. 이 용액을 질소 대기하에서 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축시키고 나서, CH_2Cl_2로 희석시킨 후, NaHCO 포화 수용액으로 세척하고 나서, 무수 $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 이 혼합물을 여과 및 진공 농축시키고 나서, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH - 98% CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 부분입체이성질체 혼합물(3.66g, 정량) 로서의 본 제목의 화합물을 수득하였다. 상기 부분입체이성질체에 대해 예비 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 99.8% MeOH+0.2% 디에틸아민)를 수행하여 11S,2R 부분입체이성질체 A (1.62g) 및 11R,2R 부분입체이성질체 B (1.97g)를 수득하였다.

11S,2R 부분입체이성질체 A의 이화학 데이터: mp ="109.3℃;" MH^+="633;" $[\alpha]^{20}_D$=" - " 66.2 ° (3.93mg/2ml MeOH).

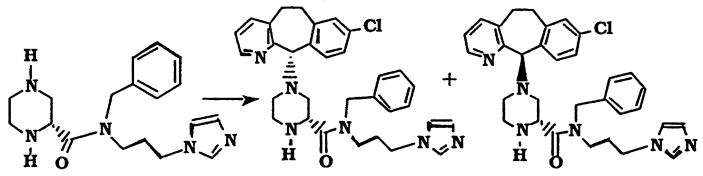
11R,2R 부분입체이성질체 B의 이화학 데이터: mp ="64.5℃;" MH^+="633;" $[\alpha]^{20}_D$=" - " 41.8 ° (4.69mg/2ml MeOH).

제조 실시예 110 (제조 실시예 109의 대체 공정)



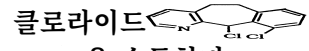
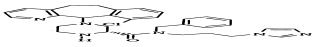
제조 실시예 106의 제목의 화합물 (510mg, 1.6mmol), 트리사이클릭 클로라이드 (화합물 42.0) (534mg, 1.6mmol), 트리에틸아민 (1.1ml, 7.8mmol) 및 CH_2Cl_2 (10ml)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH - 98% CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 옅은 노란색 고체의 본 제목의 화합물 (420mg, 42%, MH^+="633)을" 수득하였다. 상기 부분입체이성질체에 대해 예비 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 99.8% MeOH+0.2% 디에틸아민)를 수행하여 부분입체이성질체 A (182mg) 및 부분입체이성질체 B (126mg)를 수득하였다.

제조 실시예 111

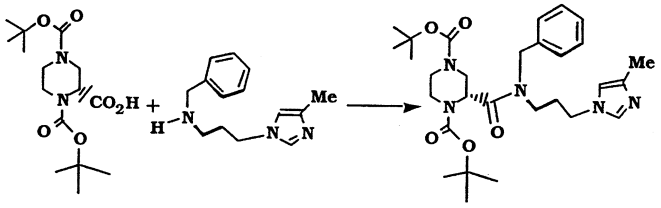


제조 실시예 106의 제목의 화합물 (1.93g, 5.9mmol), 8-Cl-트리사이클릭 클로라이드 (참조: WO 95/10516의 제조 실시예 7) (1.56g, 5.9mmol), 트리에틸아민 (4.1ml, 29.5mmol) 및 CH_2Cl_2 (10ml)의 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH - 98% CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 옅은 노란색 고체의 본 제목의 화합물 (1.56g, 49%, MH^+="555)을" 수득하였다. 상기 부분입체이성질체에 대해 예비 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 30% IPA+ 70% 헥산 + 0.2% 디에틸아민)를 수행하여 11S,2R 부분입체이성질체 A (0.72g) 및 11R,2R 부분입체이성질체 B (0.57g)를 수득하였다.

제조 실시예 111.1

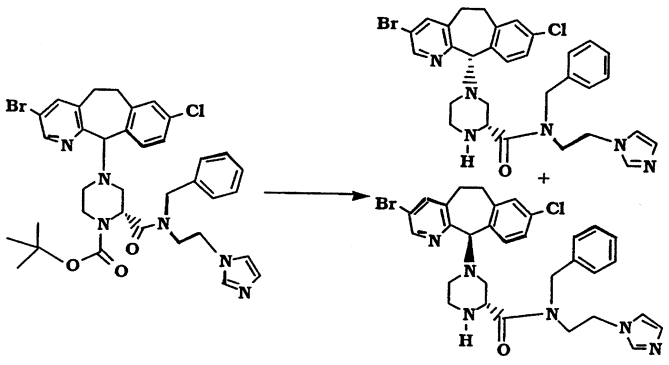
10-Cl-트리사이클릭 클로라이드  를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 111을 사용하여,

을 수득한다.

제조 실시예 112



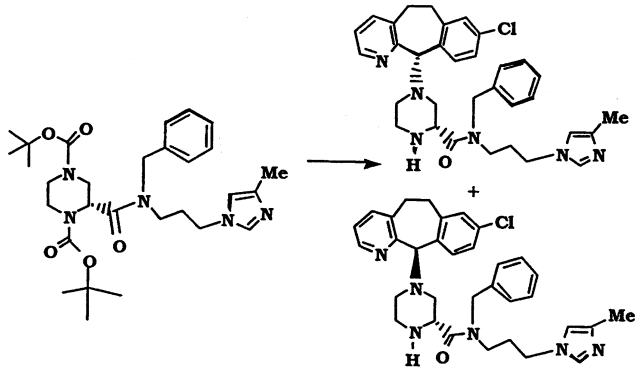
제조 실시예 43 에서 제조한 카복실산 (2g, 6mmol)에 HOBT (0.82g, 6.1mmol), DEC (1.2g, 6.0mmol), 예비 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 8% IPA+ 92% 헥산 + 0.2% 디에틸아민)로 분리한 제조 실시예 85의 제목의 화합물 (1.39g, 6.1mmol), NMM (1.7ml, 15.5mmol) 및 무수 DMF (60ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, NaOH (수성)로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2-15% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (1.8g, 55%, MH^+="542)을" 수득하였다.

제조 실시예 113



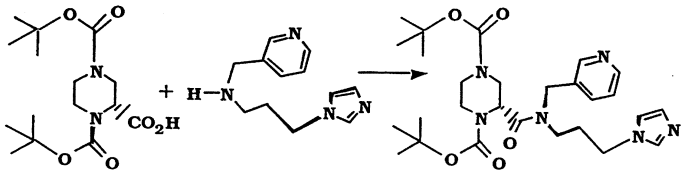
하기 실시예 126의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 109의 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물을 제조 및 분리하였다: 11S,2R(-) 부분입체이성질체 A: 수율 25.4%, MH $^{+}$ ="619;" [α] $^{20}_{D}$ ="-" 46.7° (1.86 mg/2ml MeOH); 11R,2R(-) 부분입체이성질체 B: 수율 21.1%, MH $^{+}$ ="619;" [α] $^{20}_{D}$ ="-" 23.0° (2.6mg/2ml MeOH).

제조 실시예 114



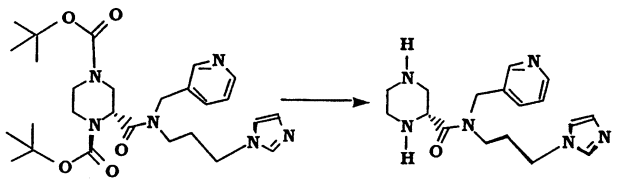
무수 CH_2Cl_2 (5ml) 중에 용해된 제조 실시예 112의 제목의 화합물 (1.8, 3.33mmol)의 용액에 TFA (5ml)를 첨가하였다. 이 용액을 질소 대기하에서 밤새 실온에서 교반하고 나서, 진공 농축시킨 후, DMF (10ml)로 희석시켰다. 여기에, 8-Cl-트리사이클릭 클로라이드 (562mg, 1.1mmol) 및 트리에틸아민 (10ml)을 첨가한 후, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척한 후, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 3-10% MeOH - 98% CH_2Cl_2을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (11S,2R 부분입체이성질체 A: 152mg, 27%, MH $^{+}$ ="569;" 11R,2R 부분입체이성질체 B: 316mg, 56%, MH $^{+}$ ="569)을" 수득하였다.

제조 실시예 115



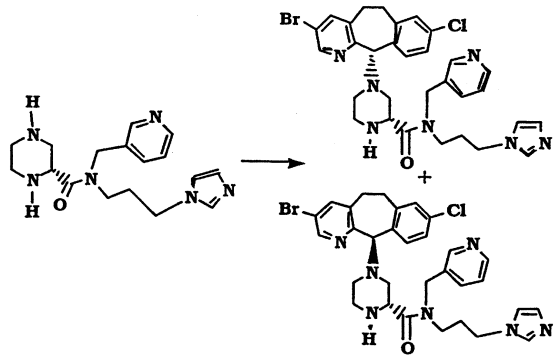
제조 실시예 43의 제목의 화합물 (2.64g, 8.0mmol)에 HOBT (1.26g, 9.3mmol), DEC (1.79g, 9.3mmol), 제조 실시예 78의 제목의 화합물 (1.44g, 6.7mmol), NMM (1.5ml, 13.6mmol) 및 무수 DMF (10ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시키고 나서, CH_2Cl_2로 희석시킨 후, NaOH (수성)으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 1% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.94g, 27%, MH $^{+}$ ="529)을" 수득하였다.

제조 실시예 116



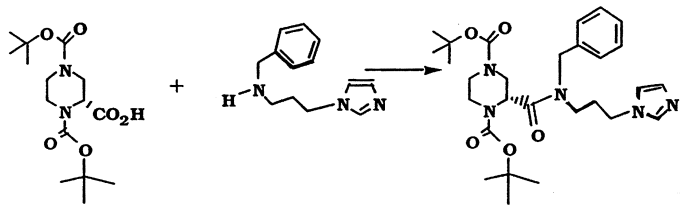
제조 실시예 115의 제목의 화합물 (0.73g, 1.38mmol) 및 무수 CH_2Cl_2 (5ml)를 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (2ml)을 첨가한 후, 이렇게 수득한 혼합물을 1.5시간 동안 추가로 교반하였다. 수성 NaOH (1 N)을 적가하여 반응 혼합물을 중성화시킨 후, 이렇게 수득한 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5-15% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (346mg, 76%, M H^+ ="329)을" 수득하였다.

제조 실시예 117



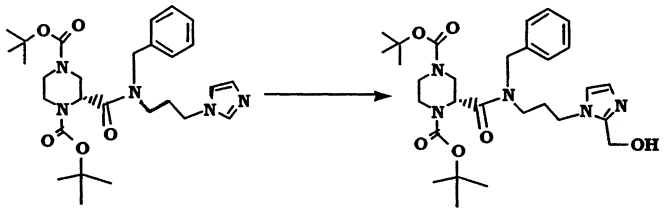
제조 실시예 116 (343mg, 1mmol) 및 트리사이클릭 클로라이드 (화합물 42.0) (718mg, 2mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 110의 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물을 제조 및 분리하였다: 11S,2R 부분입체이성질체 A: 135mg, 29%, MH $^+$ ="634;" 11R,2R 부분입체이성질체 B: 126mg, 27%, MH $^+$ ="634.

제조 실시예 118



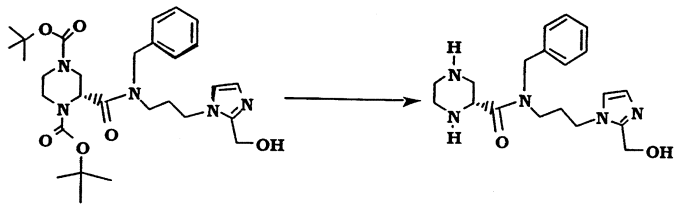
제조 실시예 43에서의 카복실산 (7.26g, 22mmol)에 HOBt (3.92g, 29mmol), DEC (5.49g, 29mmol), 제조 실시예 74의 제목의 화합물 (4.73g, 22mmol), NMM (4.84ml, 44mmol) 및 무수 DMF (35ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, NaOH (수성)으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 1% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (1.71g, 15%, MH $^+$ ="528)을" 수득하였다.

제조 실시예 119



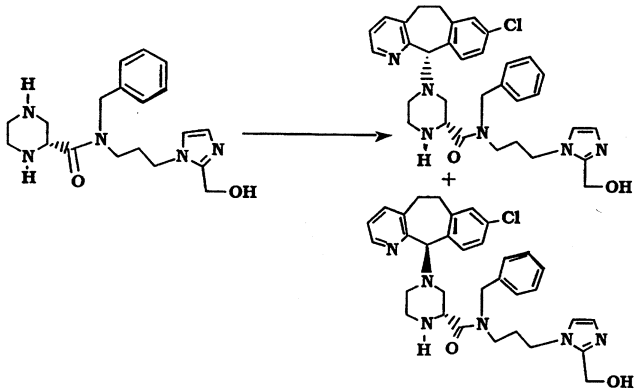
제조 실시예 118의 제목의 화합물 (1.4g, 2.7mmol) 및 파라포름알데히드 (고체, 2.8g)를 밀폐된 튜브내에서 12시간 동안 130℃에서 가열하였다. 이 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시킨 후, 여과시켰다. 유기상을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 1% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.89g, 59%, MH^+="558)을" 수득하였다.

제조 실시예 120



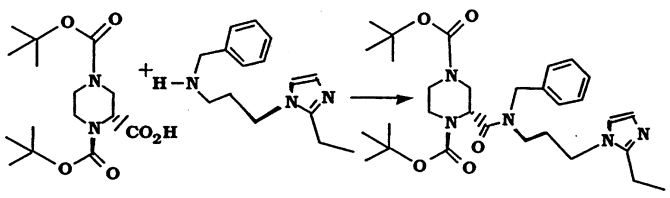
제조 실시예 119의 제목의 화합물 (0.88g, 1.6mmol), 무수 CH_2Cl_2 (10ml) 및 트리플루오로아세트산 (10ml)을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 수성 NaOH (1N)을 적가하여 반응 혼합물을 중성화시킨 후, 진공 농축시키고 나서, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5-12% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (503mg, 88%, MH^+="358)을" 수득하였다.

제조 실시예 121



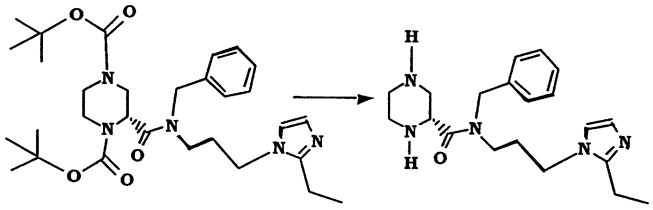
제조 실시예 120의 제목의 화합물 (498mg, 1.4mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (10ml) 중에 용해시킨 후, 여기에 8-Cl-트리사이클릭 클로라이드 (370mg, 1.4mmol) 및 트리에틸아민 (0.6ml)을 첨가하고 나서, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 3% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 부분입체이성질체 혼합물로서의 본 제목의 화합물 (수율 38%)을 수득한 후, 예비 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 30% IPA-헥산 + 0.2% 디에틸아민)로 분리하였다: 부분입체이성질체 A (178mg, MH^+="585)및" 부분입체이성질체 B (130mg, MH^+="585).

제조 실시예 122



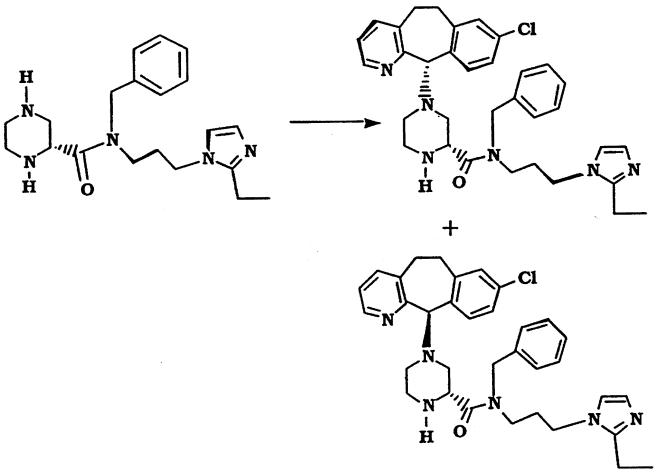
제조 실시예 43에서의 카복실산 (8.11g, 25mmol)에 HOBT (4.39g, 33mmol), DEC (6.33g, 33mmol), 제조 실시예 88의 제목의 화합물 (5.97g, 25mmol), NMM (5.5ml, 50mmol) 및 무수 DMF (40ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 48시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, NaOH (수성)으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조 시킨 후, 진공 농축시켰다. 잔류물에 대해, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 1% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (5.24g, 38%, MH^+="556)을" 수득하였다.

제조 실시예 123



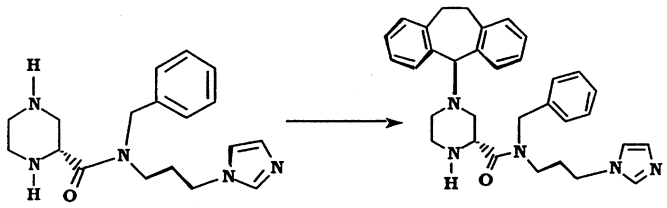
제조 실시예 122의 제목의 화합물 (5.23g, 9.4mmol), 무수 CH_2Cl_2 (10ml) 및 트리플루오로아세트산 (10ml)을 밤새 교반하였다. 수성 NaOH (1N)을 적가하여 반응 혼합물을 중성화시킨 후, 진공 농축시키고 나서, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5-9% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (2.69mg, 81%, MH^+="356)을" 수득하였다.

제조 실시예 124



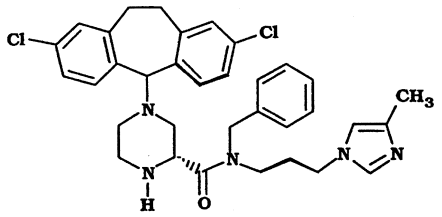
제조 실시예 123의 제목의 화합물 (2.67, 7.5mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (40ml) 중에 용해시켰다. 여기에, 8-Cl-트리사이클릭 클로라이드 (1.98g, 7.5mmol) 및 트리에틸아민 (3.14ml)을 첨가한 후, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, $NaHCO_3$포화 수용액으로 세척한 후, 무수 $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 여과 및 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 1-2% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (수율 43%)을 수득하였다: 부분입체이성질체 A (1.2g, MH^+="583)및" 부분입체이성질체 B (681mg, MH^+="583).

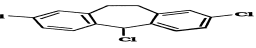
제조 실시예 125



제조 실시예 106의 제목의 화합물 (200mg, 0.61mmol), 클로로벤조수베란 (140mg, 0.61mmol), 트리에틸아민 (0.43ml, 3.1mmol) 및 CH_2Cl_2 (10ml)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 건조시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 예비 플래이트 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 옅은 노란색 고체로서의 본 제목의 화합물 (63mg, 20%, MH^+="520)을" 수득하였다.

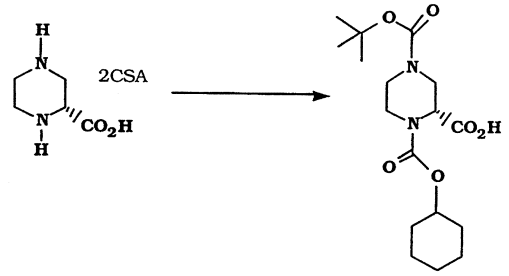
제조 실시예 126



8-Cl-트리사이클릭 클로라이드 대신에 3,8-디클로로 트리사이클릭 화합물  을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 114의 공정을 사용하는 경우, 본 제목의 화합물을 수득할 수 있다.

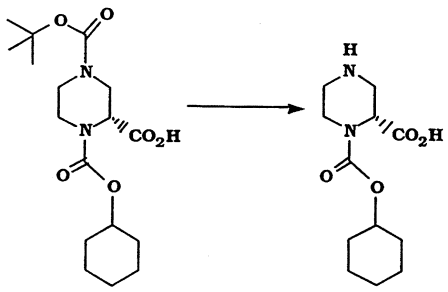
제조 실시예 127

단계 A



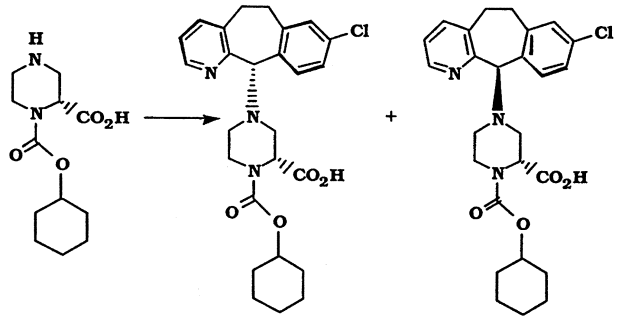
물 (80ml) 및 디옥산 (80ml) 중에 용해된 피페라진 카복실산 디캄포르설폰산 염 (제조 실시예 42) (14.63g, 24.6mmol)에 50% NaOH (수성)을 첨가하여 pH 11이 되도록 하였다. BOC-ON (6.65g, 27.04mmol)을 첨가하는 동안, 실온에서 6.5시간 동안 교반하면서 50% NaOH를 사용하여 pH 11을 유지시켰다. 10% HCl (수성)를 사용하여 pH를 9.5로 낮춘 후, 사이클로헥실 클로로포르메이트 (4.0g, 24.6mmol)를 적가하는 동안, 50% NaOH (수성)을 천천히 첨가하면서 pH 9.5로 유지시키면서 25℃에서 12시간 동안 더 교반하였다. 이 혼합물을 Et_2O로 추출한 후, 수성상을 6M HCl (수성)을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 이 수성상을 EtOAc로 추출한 후, 유기상을 무수 $MgSO_4$상에서 건조시키고 나서, 여과 및 진공 농축시킨 후, 25-50% EtOAc-헥산을 사용하여 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔)로 정제하여, 본 제목의 화합물 (6.65g, 76%, MH^+="357)을" 수득하였다.

단계 B



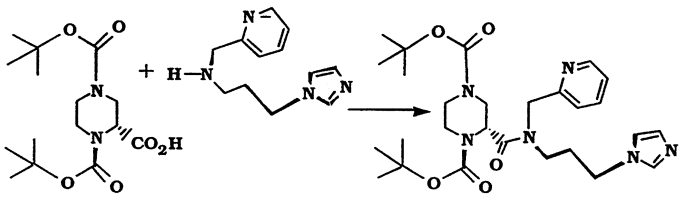
무수 CH_2Cl_2 (50ml) 중에 용해된 단계 A의 제목의 화합물 (6.65g, 18.7mmol) 및 트리플루오로아세트산 (20ml)을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 유기상을 진공 농축시켜 잔류물을 수득하였다.

단계 C



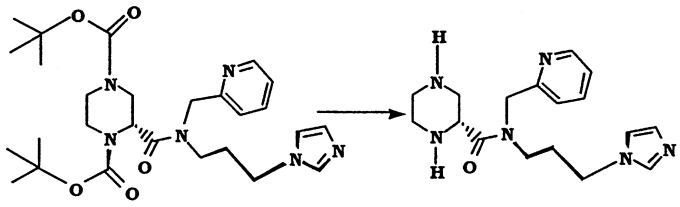
단계 B의 제목의 화합물을 무수 CH_2Cl_2 (50ml) 및 DMF (50ml) 중에 용해시켰다. 여기에, 8-Cl-트리사이클릭 클로라이드 (8.42g, 31.8mmol) 및 트리에틸아민 (3ml)을 첨가한 후, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, EtOAc로 희석시키고 나서, 3N NaOH로 세척한 후, 유기상을 50% 시트르산으로 중성화시키고 나서, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 진공 농축시킨 후, 2-5% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (11S,2R 부분입체이성질체 A - 2.43g, 27%, MH$^+$="485;" 11R,2R 부분입체이성질체 B - 2.5g, 30%, MH$^+$="484).

제조 실시예 128



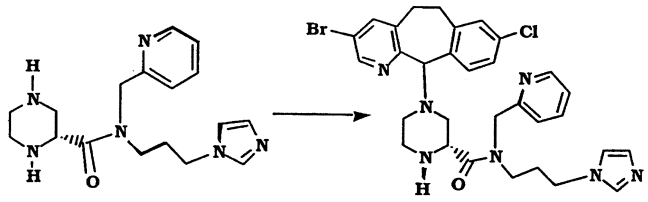
제조 실시예 43의 제목의 화합물 (1.83g, 5.6mmol)에 HOBT (0.88g, 6.5mmol), DEC (1.24g, 6.5mmol), 제조 실시예 95의 제목의 화합물 (1g, 4.6mmol), NMM (1.0ml, 9.25mmol) 및 무수 DMF (10ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, NaOH (수성)으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 건조시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 10% MeOH - CH_2Cl_2을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.70g, 24%, MH^+="529)을" 수득하였다.

제조 실시예 129



제조 실시예 128의 제목의 화합물 (0.70g, 1.3mmol), 무수 CH_2Cl_2 (10ml) 및 트리플루오로아세트산 (10ml)을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 진공 농축시켰다. 수성 NaOH (1N)을 적가하여 반응 혼합물을 중성화한 후, 수득한 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 10% MeOH - CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 갈색 오일 형태의 본 제목의 화합물 (232mg, 53%, MH^+="329)을" 수득하였다.

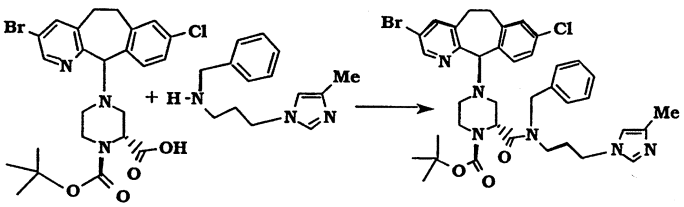
제조 실시예 130



제조 실시예 129의 제목의 화합물 (0.20g, 0.61mmol)을 무수 DMF (5ml) 중에 용해시켰다. 여기에, 트리사이클릭 클로라이드 (화합물 42.0) (0.2g, 0.58mmol) 및 트리에틸아민 (0.43ml, 3.0mmol)을 첨가한 후, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 부은 후, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 10% MeOH - CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (100mg, 27%, MH^+="634)을" 수득하였다.

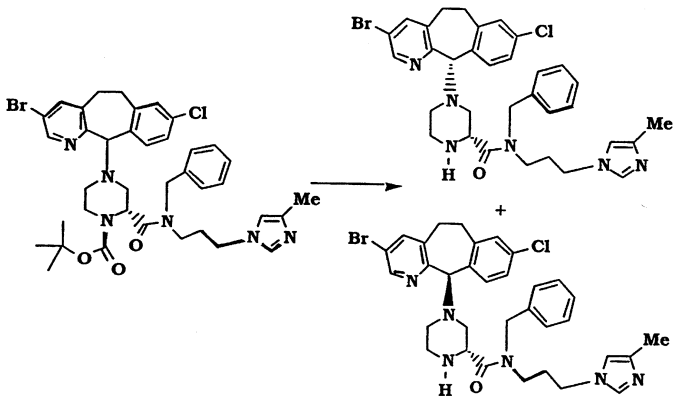
제조 실시예 131

단계 A



0℃로 냉각시킨 제조 실시예 51의 제목의 화합물 (1.4g, 순도 70%, 1.8mmol) 및 CH_2Cl_2 (10ml)을 트리에틸아민 (0.5ml, 3.6mmol) 및 이소부틸 클로로-포르메이트 (0.25ml, 1.9mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반한 후, 제조 실시예 95.1의 제목의 화합물 {0.4g, 1.7mmol, 예비 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 8% IPA + 92% 헥산 + 0.2% 디에틸아민)로 분리}을 첨가하고 나서, 이 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 1M NaOH (수성)으로 세척하고 나서, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2-5% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 부분입체이성질체의 혼합물로서의 본 제목의 화합물 (0.45g, 34%, MH^+="747)을" 수득하였다.

단계 B

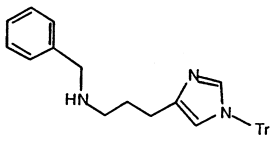


무수 CH_2Cl_2 (5ml) 중에 용해된 단계 A의 제목의 화합물 (0.45, 0.60mmol)을 포함하는 용액에 TFA (5ml)를 첨가하였다. 이 용액을 질소 대기하에 밤새 실온에서 교반한 후, 진공 농축시키고 나서, CH_2Cl_2로 희석시킨 후, 1N NaOH (수성)으로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시키고 나서, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2-5% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 부분입체이성질체의 혼합물로서의 본 제목의 화합물을 수득하였다. 예비 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 60% IPA + 40% 헥산 + 0.2% 디에틸아민)를 수행하여 상기 부분입체이성질체를 분리하여, 부분입체이성질체 A (0.11g) 및 부분입체이성질체 B (0.23g)를 수득하였다:

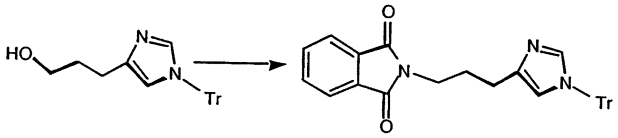
11S,2R(-) 부분입체이성질체 A의 이화학 특성: MH^+="647;" $[\alpha]^{20}_D$="-" 45.4° (2.91mg/2ml MeOH);

11R,2R(-) 부분입체이성질체 B의 이화학 특성: MH^+="647;" $[\alpha]^{20}_D$="-" 23.5° (2.21mg/2ml MeOH).

제조 실시예 132



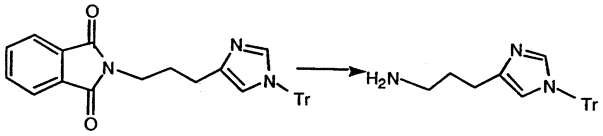
단계 A



0℃에서, THF (100ml) 중의 1-(트리페닐메틸-1H-이미다졸-4-일)-3-하이드록시프로판 (WO 96/29315) (5.04g, 13.68mmol), 프탈이미드 (2g, 13.6mmol) 및 트리페닐 포스핀 (3.57g, 13.6mmol)의 교반된 용액에 디에틸 아조디카복실레이트 (2.14ml, 13.6mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 실온에서 16시간 동안 교반하고 나서, 여과시켜 본 제목의 화합물 (4.6g, 100%)을 수득하였다.

CIMS: m/z (MH^+) ="498;" δ_H ($CDCl_3$) 1.72 (bs, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 6.6-7.8 (m, 21H).

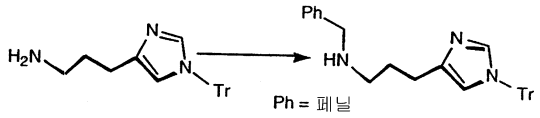
단계 B



단계 A의 제목의 화합물 (2g, 4.02mmol) 및 히드라진하이드레이트 (3.89ml, 80.39mmol)를 에탄올 (80ml) 중에서 환류하에 16시간 동안 가열하였다. 고체를 여과 제거시킨 후, 여과물을 증발시켜 본 제목의 화합물 (1.35g, 91%)을 수득하였다.

CIMS: m/z (MH^+) ="368;" δ_H ($CDCl_3$) 1.8-1.85 (m, 2H), 2.6-2.62 (m, 2H), 2.8-2.83 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H).

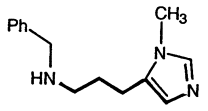
단계 C



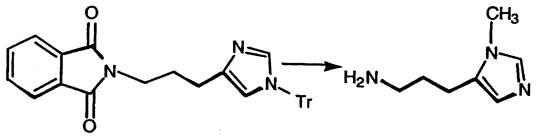
단계 B의 제목의 화합물 (1.5g, 4.08mmol) 및 벤즈알데히드 (0.433g, 4.08mmol)의 교반된 용액에 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.256g, 4.08mmol)를 첨가하였다. 아세트산을 이용하여 상기 용액의 pH를 약 4.25로 조정하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 50% NaOH로 pH를 11.5로 조정한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 에틸 아세테이트 추출물을 물 및 염수로 세척한 후, ($MgSO_4$ 상에서) 건조시키고 나서 증발시켜, 조 잔류물을 수득한 후, 용출제로서 4% (메탄올 중의 10% 농축 NH_4OH)-CH_2Cl_2을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (1.04g, 78%)을 수득하였다.

CIMS: m/z (MH^+) ="458;" δ_H ($CDCl_3$) 1.8-1.82 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.15-7.4 (m, 6H).

제조 실시예 133

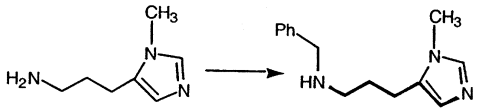


단계 A



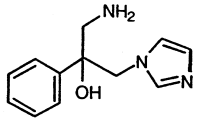
CH_2Cl_2 (20ml) 중의 제조 실시예 132의 단계 A의 제목의 화합물 (2g, 4.1mmol)을 요오드화 메틸 (0.75ml, 12.05 mmol)로 처리한 후, 16시간 동안 교반하였다. 이를 증발 건조시켜 검 잔류물 (gummy residue)을 수득한 후, 6N HCl (25ml)와 함께 16시간 동안 환류시켰다. 증발 건조시켜 반고체를 수득한 후, 수성 $NaHCO_3$로 중성화시키고 나서, 다시 증발 건조시켜 반-백색 고체를 수득하였다. CH_2Cl_2 (100ml) 및 MeOH (50ml)와 함께 교반한 후, 고체를 여과 제거시켰다. 여과물을 증발시켜, 본 제목의 화합물 (0.3g)을 수득하였다. CIMS: m/z (MH^+) 140: δ_H ($CDCl_3$) 1.8 (m,2H), 2.6-2.8 (m,4H), 3.6 (s,3H), 6.68 (s,1H), 7.4 (s,1H)

단계 B

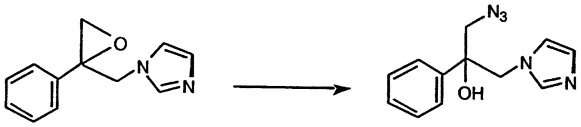


메탄올 중의 단계 A의 제목의 화합물 (1.97g, 14.14mmol), 벤즈알데히드 (1.65g, 15.55mmol), 아세트산 나트륨 (1.1g, 13.42mmol) 및 3Å 분자 시브 (2g)를 18시간 동안 교반하였다. 여기에, 나트륨 보로하이드라이드 (0.519g, 13.72mmol)를 첨가한 후, 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거한 후, 여과물을 증발시켜 얻은 잔류물을 크로마토그래피하여, 본 제목의 화합물 (0.59g, 18.5%)을 수득하였다. CIMS: m/z (MH^+) ="230;" δ_H ($CDCl_3$) 1.8 (q, 2 H), 2.6 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H).

제조 실시예 134



단계 A



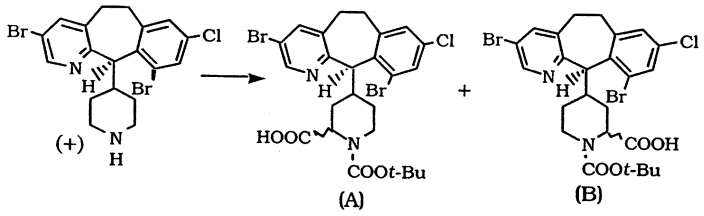
1-(2-페닐-2,3-에폭시프로필)-1H-이미다졸 (GB 2 099818A) (2.15g, 10.85mmol) 및 나트륨 아지드 (1.41g, 21.71mmol)를 DMF (20ml) 중에서 60℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 증발 건조시킨 후, CH_2Cl_2로 추출하고 나서, 염수로 세척한 후, ($MgSO_4$상에서) 건조시키고 나서 증발시켜, 본 제목의 화합물 (0.932g, 36%)을 수득하였다.

CIMS: m/z (MH^+) ="244;" δ_H ($CDCl_3$) 3.7 (q, 2H), 4.5 (dd,2H), 6.6 (s,1H), 6.95 (s,1H), 7.3-7.45 (m,5 H), 8.2 (s,1H).

단계 B

에탄올 (15ml) 중의 단계 A의 제목의 화합물 (0.8g, 3.31mmol)을 50psi 하에서 밤새 10% Pd/탄소 (0.2g) 상에서 수소화시켰다. 상기 촉매를 여과 제거시킨 후 증발시켜, 본 제목의 화합물 (0.71g, 98%)을 수득하였다. CIMS: m/z (MH^+) ="218.

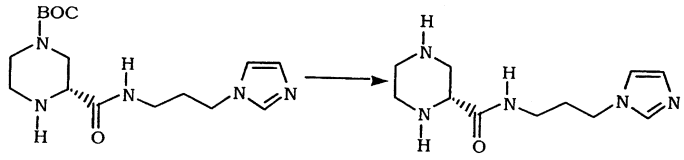
제조 실시예 135



상기 (+) 이성질체로부터 시작하여 제조 실시예 41의 단계 A 내지 E에 의해, 단일 tlc 스팟으로 나타나는 옅은 갈색 고체 형태의 본 제목 화합물 A 및 B를 수득하였다.

^{1}NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 1.42 (s, 9H), 4.85 (m,2H0, 7.12 (s,1H), 7.50 (s,1H), 7.55 (s,1H), 8.48 (m,1H) ; HRMS (FAB) $C_{25}H_{28}N_2O_4BrCl^{81}$ Br에 대한 계산치 - 615.0084, 측정치 - 615.0092.

제조 실시예136

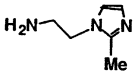
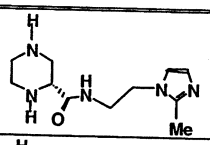
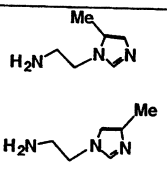
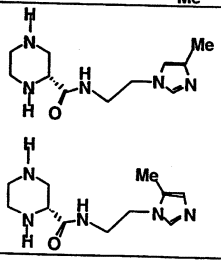


제조 실시예 37의 단계 A의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 123의 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물 (양적 수율; MH^+ ="338)을" 수득하였다.

제조 실시예 137 내지 138

제조 실시예 106의 공정을 이용하여, 하기 표 5A에 나열된 피페라진을 이에 상응하여, 아민을 사용하여 제조하였다.

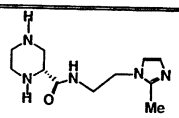
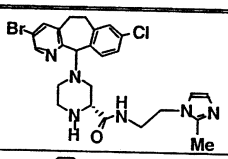
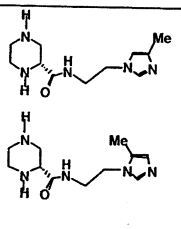
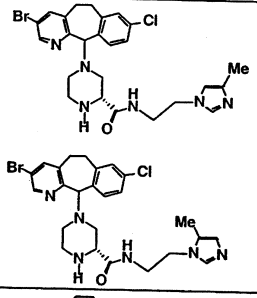
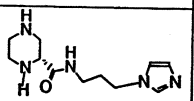
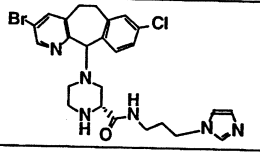
[표 5A]

제조 실시예	아민	생성물	수율 (%)	MH^+
137			47	238
138			100	238

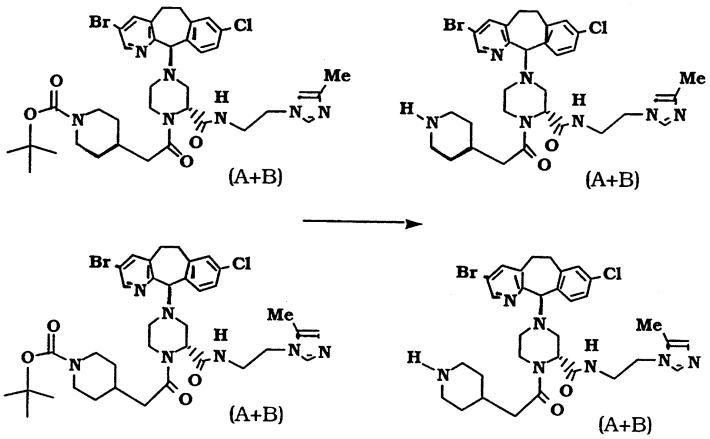
제조 실시예 139 내지 141

제조 실시예 110의 공정 및 하기 표 5B에 나열된 피페라진을 사용하여, 이에 상응하는 트리사이클릭 아민을 제조하였다.

[표 5B]

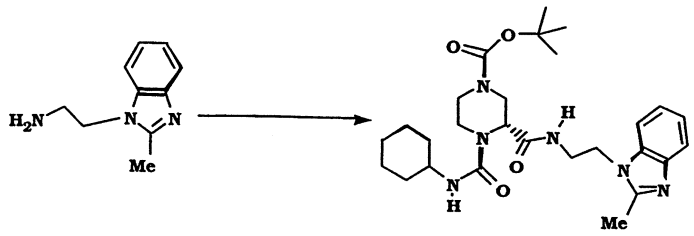
제조 실시예	피페라진	생성물	수율 (%)	MH^+
139			73	543
140			34	543
141			31	543

제조 실시예 142



실시예 289의 제목의 화합물 (0.39g, 0.51mmol), 무수 CH_2Cl_2 (3ml) 및 트리플루오로아세트산 (3ml)을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공 농축시켰다. 수성 NaOH (1N)을 적가하여 반응 혼합물을 중성화시킨 후, 수득한 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이 잔류물에 대해 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 탈색된 백색 고체 형태의 본 제목의 화합물 (52mg, 15%, mp="150℃," MH^+="768)을" 수득하였다.

제조 실시예 143

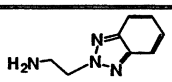
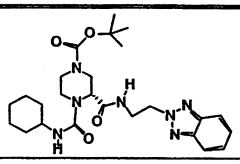
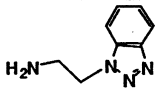
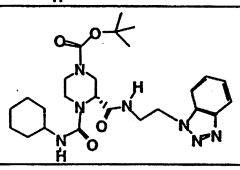
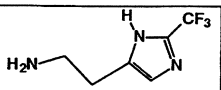
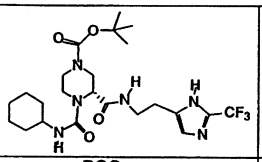
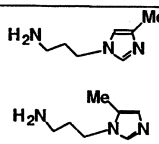
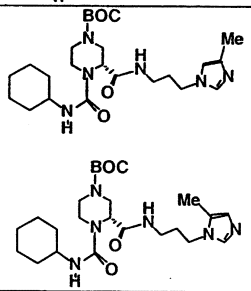
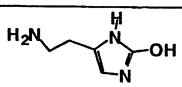
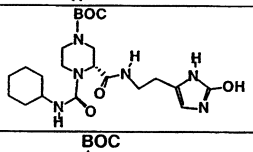
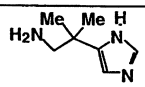
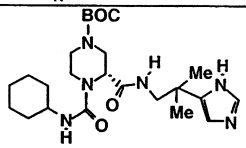
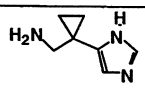
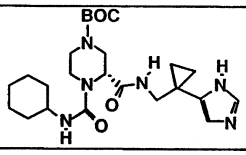


무수 디클로로메탄 (10ml) 중에 제조 실시예 71의 제목의 화합물 (0.9g, 5.14mmol) 및 제조 실시예 44에서의 무수물 (1.38g, 1.05 당량)이 용해된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 무수물 (0.105g)을 추가로 첨가한 후, 1시간 경과 후에 사이클로헥실 이소시아네이트 (0.98ml, 7.71mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 나서, 1.5시간 동안 추가로 교반하였다. 진공 농축시킨 후, 용출제로서 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 1-3% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 백색 고체 형태의 본 제목의 화합물 (1.82g, 69%, mp="126.9" 내지 128.9℃, MH^+="513)을" 수득하였다.

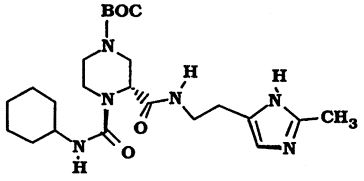
제조 실시예 144 내지 149

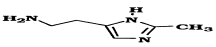
제조 실시예 143에 기재된 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 상응하는 아민을 사용하여 하기 표 5C에 나열된 BOC-보호된 피페라진을 제조하였다.

[표 5C]

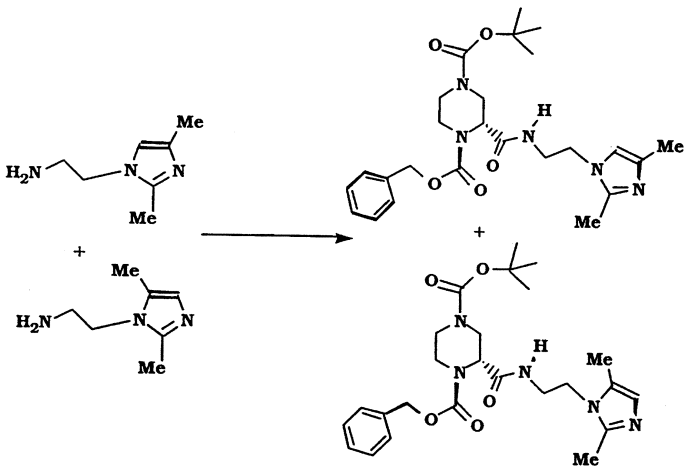
제조 실시예	아민	생성물	수율 (%)	MH^+
144			100	500
145			100	500
146			57	517
147			100	477
149			58	465
149A			----	----
149B			----	----

제조 실시예 150



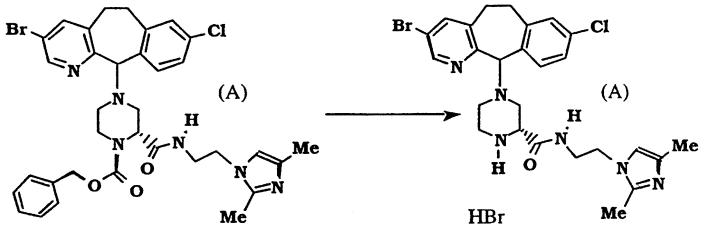
제조 실시예 71에서의 아민 대신에 아민  을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 143에 기재된 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하는 경우, 본 제목의 화합물을 수득할 수 있다.

제조 실시예 151



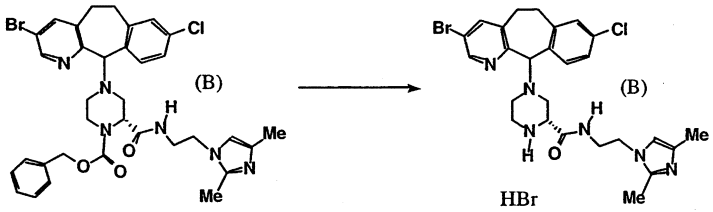
무수 디클로로메탄 (30ml) 중에 제조 실시예 68의 제목의 화합물 (2.12g, 15.2mmol), 트리에틸아민 (30.4mmol) 및 제조 실시예 44에서의 무수물 (3.89g, 15.2mmol)이 용해된 용액을 실온에서 30분간 교반시켰다. 벤질옥시카보닐 숙신이미드 (4.17g, 16.7mmol)를 첨가한 후, 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 진공 농축시킨 후, 용출제로서 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (2.57g, 35%)을 수득하였다. 5% 이소프로판올-95% 헥산-0.2% 디에틸아민을 사용하여 HPLC (키랄팩 AD 칼럼)를 통해 상기 위치 이성질체를 분리하여, 2,4-디메틸 이성질체 (mp="64.2℃," MH^+="486)" 및 2,5-디메틸 이성질체 (mp="71.5℃," MH $^+$="486)를" 수득하였다.

제조 실시예 152



실시예 293의 제목의 부분입체이성질체 A 화합물 (0.386g, 0.56mmol), 빙초산 (3ml) 및 아세트산 중의 33% HBr (1ml)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르를 추가한 후, 침전물을 여과하고 나서, 진공 건조하여 본 제목의 화합물 (0.48g, 100%, MH $^+$="557)을" 수득하였다.

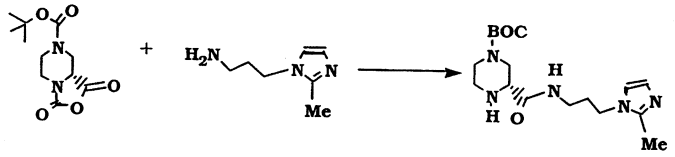
제조 실시예 153



실시예 293의 제목의 부분입체이성질체 B 화합물 (0.372g), 초산 (3ml) 및 아세트산 중의 33% HBr (1ml)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르를 추가한 후, 침전물을 여과하고 나서, 진공 건조하여 본 제목의 화합물 (0.433g, 100%, MH^+ ="557)을" 수득하였다.

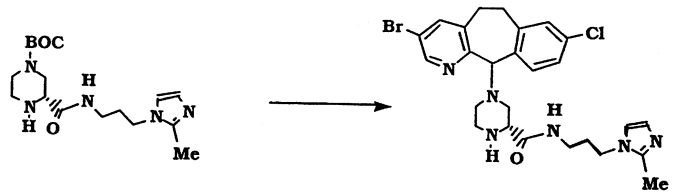
제조 실시예 154

단계 A



제조 실시예 66의 제목의 화합물 (1.0g, 7.2mmol), 제조 실시예 44에서의 무수물 (2.2g, 8.6mmol), 트리에틸 아민 (1.5ml, 10.8mmol) 및 무수 CH_2Cl_2 (10ml)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다.

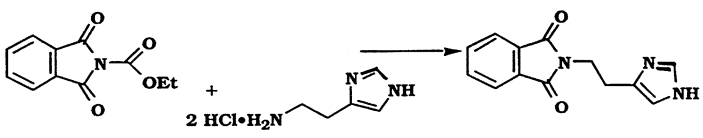
단계 B



CH_2Cl_2 (10ml) 중에 용해된 단계 A의 제목의 화합물 (1.0g, 7.2mmol)에 트리플루오로아세트산 (10ml)을 첨가한 후, 수득한 혼합물을 5시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2 (50ml)으로 희석시키고 나서, 트리사이클릭 클로라이드 (화합물 42.0) (2.7g, 7.9mmol) 및 트리에틸아민 (5-10ml)으로 배합한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시키고 나서, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 부분입체이성질체의 혼합물로서의 본 제목의 화합물 (1.9g, 47%, MH^+ ="557)을" 수득하였다.

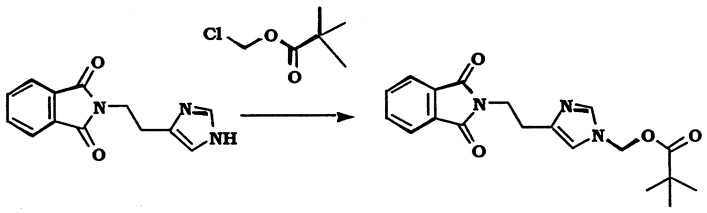
제조 실시예 155

단계 A



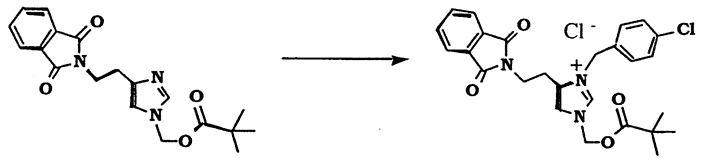
실온에서 30분에 걸쳐 증류수 (1250ml) 중의 히스타민 디하이드로클로라이드 (46.7g, 0.250mol, 1.0 당량) 및 탄산 나트륨 (54.3g, 0.513mol, 2.05 당량)의 교반 용액에 N-카베톡시프탈이미드 (62.8g, 0.275mol, 1.1 당량)를 부 단위로(portionwise) 첨가하였다. 수득한 순백색 현탁액을 실온에서 90분간 격렬하게 교반하였다. 상기 고체를 여과 제거한 후, 빙냉 증류수 (4×50ml)로 완전히 세척하였다. 고체를 수집한 후에 P_2O_5 상에서 60℃에서 12시간 동안 진공 건조시켜, 본 제목의 화합물 (59.2g, 0.245mol, 98%, MH^+ ="242)을" 수득하였다.

단계 B



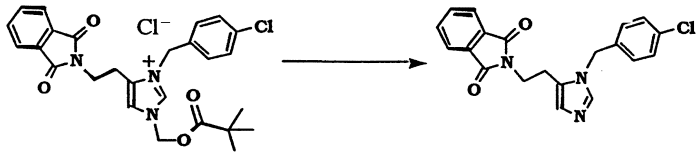
질소 대기하에서 90℃에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 100ml) 중의 클로로메틸 피발레이트 (18.5ml, 0.125mol, 1.2 당량)의 용액을 무수 DMF (500ml) 중의 단계 A 의 화합물 (25.0g, 0.104mol, 1.0 당량) 및 탄산 칼륨 (17.2g, 0.125mol, 1.2 당량)의 교반 용액에 1시간에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 50℃에서 휘발성 물질을 진공 제거하였다. 잔류물을 염수 (100ml) 내에 흡수한 후, 에틸 아세테이트 (4×25ml)로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과 및 30℃에서 진공 농축시켰다. 잔류하는 탈색된 백색의 고체를 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (헥산:아세톤 ="6:4" v/v)를 수행하여, 본 제목의 화합물(20g, 0.056mol, 54%, MH^+ ="356)을" 수득하였다.

단계 C



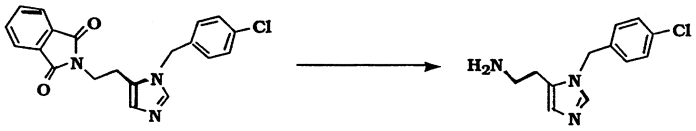
질소 대기하에서 48시간 동안 환류시키면서 단계 B의 제목의 화합물 (5g, 14.1mmol) 및 4-클로로벤질클로라이드 (2.5g, 15.5mmol)의 용액을 무수 아세토니트릴 (60ml) 중에서 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정시키고 나서, 고체 형태의 본 제목의 화합물 (3.2g, 47%, MH^+ ="480)을" 수득한 후, 여과물을 농축시켜 추가의 생성물 (3.6g, 53%)을 수득하였다.

단계 D



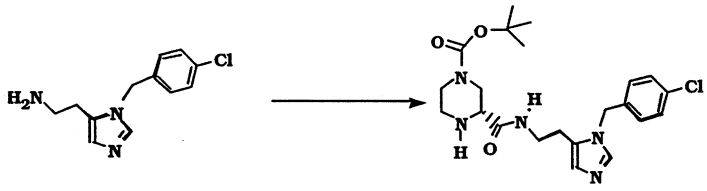
-20℃에서 MeOH (10ml)로 희석시킨 단계 C의 제목의 화합물 (3.2g, 6.6mmol)의 교반된 용액에 메탄올 중에 암모니아가 용해된 7N 용액 (10ml, 0.007mol)을 서서히 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온으로 가열한 후, 12시간 동안 추가로 교반하고 나서, 진공 농축시킨 후, 용출제로서 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 3% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 점성 고체 형태의 본 제목의 화합물 (1.2g, 51%, MH^+ ="366)을" 수득하였다.

단계 E



무수 에탄올 (20ml) 중의 단계 D의 제목의 화합물 (1.21g, 3.3mmol) 및 히드라진 모노하이드레이트 (1.7ml, 0.033 mol, 10 당량)의 용액을 질소 대기하에서 20분간 50℃에서 교반하였다. 수득한 현탁액을 에탄올 및 디클로로메탄으로 희석시킨 후, 여과시켰다. 여과물을 진공 농축시켜, 노란색 오일 고체로서의 본 제목의 화합물 (0.7g, 91%, MH^+ ="236)을" 수득하였다.

단계 F

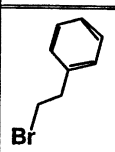
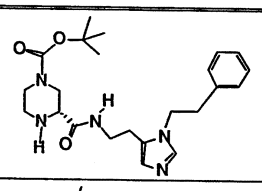
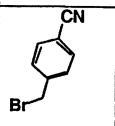
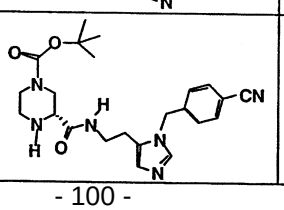


무수 디클로로메탄 (10ml) 중에 용해된 단계 E의 제목의 화합물 (0.695g, 2.94mmol) 및 제조 실시예 44의 무수물 (0.75g, 2.94mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 무수물(0.1g)을 추가로 첨가한 후, 1시간 경과한 후에 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, 1M HCl (수성)으로 추출하였다. 수성상을 1N NaOH (수성)으로 염기화시키고 나서, CH_2Cl_2로 추출한 후, 유기상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과시킨 후, 유기상을 진공 농축시켜, 백색 포말 (0.744g, 57%, MH^+ ="448)을" 수득하였다.

제조 실시예 156 내지 157

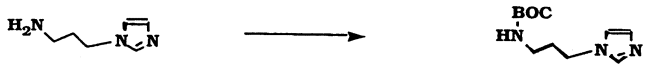
제조 실시예 155의 단계 C 내지 F의 공정에 따라, 상응하는 아릴알킬 할라이드를 사용하여 하기 표 5D에 나열된 피페라진을 제조하였다.

[표 5D]

제조 실시예	할라이드	생성물	MH^+
156			428
157			441

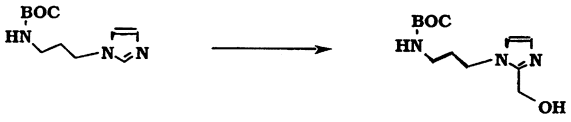
제조 실시예 158

단계 A



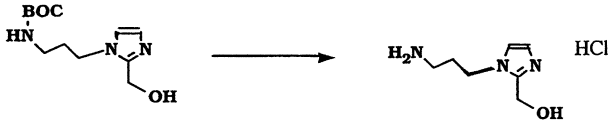
물 (200ml) 및 MeOH (200ml) 중에 용해된 3-(1H-이미다졸-1-일)프로필아민 (20ml, 167.6mmol)에 50% NaOH (수성)을 첨가하여 pH 9.5가 되도록 하였다. 디-3차 부틸디카보네이트 (41g, 187.9mmol)를 첨가하는 동안, 4시간 동안 실온에서 교반하고 50% NaOH로 pH 9.5를 유지시켰다. 이 혼합물을 진공 농축시켜 대부분의 MeOH를 제거한 후, CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 무수 $MgSO_4$상에서 건조시킨 후, 여과시키고 나서, 진공 농축시켜, 본 제목의 화합물 (23.7g, 63%, MH^+="226)을" 수득하였다.

단계 B



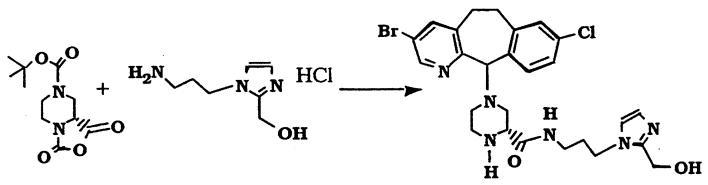
무수 THF (15ml) 중에 단계 A의 제목의 화합물 (0.50g, 2.22mmol)을 용해시키고 -78℃에서 교반시킨 용액에 n-부틸리튬 (2.8ml, 헥산 중 1.75M)을 첨가한 후, 수득한 혼합물을 -20℃로 가열하고 나서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 재냉각시킨 후, 무수 DMF (0.35ml, 4.52mmol)를 첨가하였다. 25℃로 가열한 후에 2시간 동안 이 온도에서 교반한 후, MeOH (2ml) 및 $NaBH_4$ (171mg, 4.5mmol)를 첨가하고 나서, 수득한 혼합물을 1시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, 디클로로메탄으로 희석시키고 나서, 물로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 용출제로서 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5-10% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.32g, 56%, MH^+="256)을" 수득하였다.

단계 C



단계 B의 제목의 화합물 (0.31g, 1.2mmol)에 디옥산 중의 4M HCl (5ml)을 첨가한 후, 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 진공 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이를 단계 D에서 직접 사용하였다.

단계 D

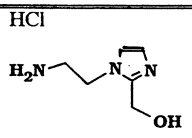
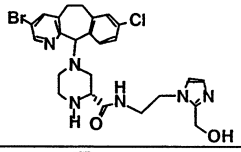
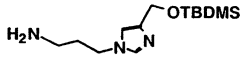
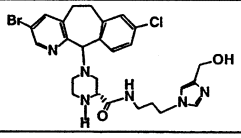


무수 DMF (10ml) 중에 용해된 단계 C의 제목의 화합물, 트리에틸아민 (4ml) 및 제조 실시예 44에서의 무수물 (0.55g, 2.15mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, 무수 CH_2Cl_2 (5ml), DMF (5ml) 및 트리플루오로아세트산 (10ml)으로 희석시켰다. 수득한 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 농축시키고 나서, 무수 CH_2Cl_2 (5ml) 및 DMF (5ml)로 희석시켰다. 트리사이클릭 클로라이드 (화합물 42.0) (0.75g, 2.17mmol) 및 트리에틸아민 (3ml)을 첨가한 후, 이 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후에 여과 및 진공 농축시킨 후, 용출제로서 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5-10% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 부분입체이성질체 혼합물로서의 본 제목의 화합물 (0.376g, 33%, MH^+="573)을" 수득하였다.

제조 실시예 159 내지 160

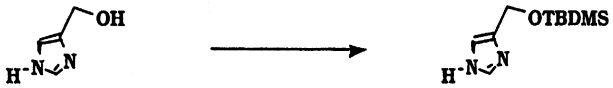
제조 실시예 158의 단계 D의 공정에 따라, 상응하는 아민 또는 아민 하이드로클로라이드를 사용하여 하기 표 5E에 나열된 피페라진을 제조하였다.

[단계 5E]

제조 실시예	아민	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+
159			1. 37 2. 559
160			1. 25 2. 573

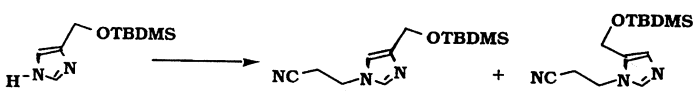
제조 실시예 161

단계 A



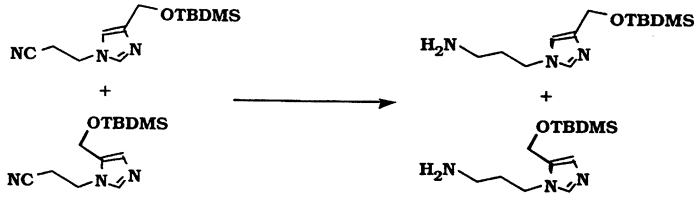
무수 CH_2Cl_2 (20ml) 중에 용해된 4-하이드록시메틸이미다졸 (2g, 14.9mmol), 트리에틸아민 (5ml) 및 TBDMS-Cl (2.5g, 16.6mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 여과시킨 후, 무수 Et_2O로 희석시키고 나서, 재여과시켰다. 여과물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켜, 본 제목의 화합물 (2.22g, 71%, MH^+="213)을" 수득하였다.

단계 B



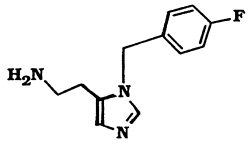
아크릴로니트릴 (10ml) 중에 용해된 단계 A의 제목의 화합물 (2.22g, 10.5mmol)을 포함하는 용액을 환류하에 48시간 동안 교반하였다. 진공 농축시켜, 본 제목의 화합물 (2.09g, 75%, MH^+="266)을" 수득하였다.

단계 C



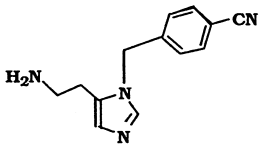
실온에서 48시간 동안, 단계 B의 제목의 화합물 (2.08g, 7.85mmol), 래니 니켈 (230mg), MeOH (20ml) 및 NH_4OH (7.5ml)의 혼합물을 Parr 수소화기내에서 교반시켰다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 진공 농축시키고 나서, CH_2Cl_2로 희석시킨 후, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5% MeOH-CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 [4-치환된 이성질체 - 465mg, 22%, MH^+="270;" 5-치환된 이성질체 - 220mg, 10%, MH^+="270]을" 수득하였다.

제조 실시예 162



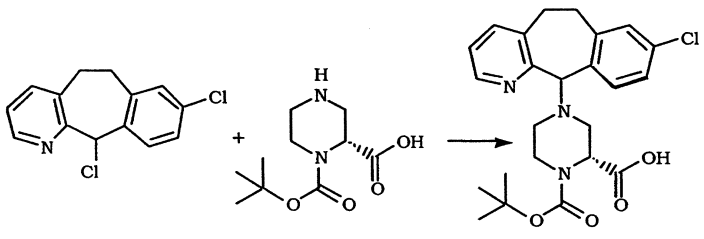
제조 실시예 155의 단계 C의 4-클로로벤질 클로라이드 대신에 4-플루오로벤질 브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 155의 단계 C 내지 E에 따라, 본 제목의 화합물 (52%, MH^+="220)을" 제조하였다.

제조 실시예 163

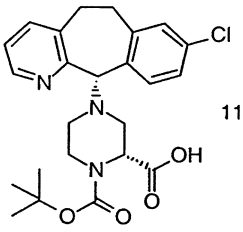


제조 실시예 155의 단계 C의 4-클로로벤질 클로라이드 대신에 4-시아노벤질 브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 155의 단계 C 내지 E에 따라, 본 제목의 화합물 (63%, MH^+="227)을" 제조하였다.

제조 실시예 164

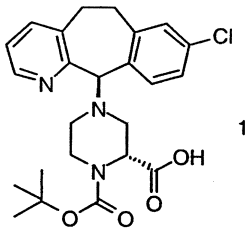


DMF (60ml) 중의 제조 실시예 50의 제목의 화합물 (4.0g, 17.3mmol) 및 TEA (12.05ml, 5 당량)의 용액에 트리사이클릭 클로라이드 (5.04g, 1.1 당량)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 72시간 동안 교반하면서, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 3M NaOH로 희석시킨 후, EtOAc로 추출하였다. 수성층을 50% 시트르산으로 중성화시킨 후, EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 12% (MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 조 생성물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하여, 제1 용출 이성질체로서 C-11(S) 이성질체 (2.13g, 54%) 및 제2 용출 이성질체로서 C-11(R) 이성질체 (2.4g, 61%)를 수득하였다.



11S,2R(+)-이성질체

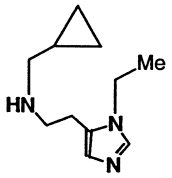
11(S),2(R)(+) 이성질체 (제1 용출 이성질체): $[\alpha]_D^{20}$ ="+" 84.9° (5.18mg/5.0ml MeOH); LCMS: MH^+ ="458.



11R,2R 이성질체

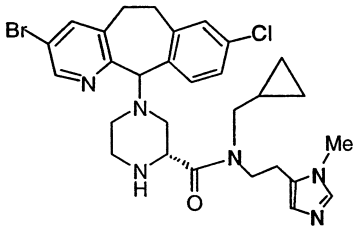
11(R),2(R) 이성질체 (제2 용출 이성질체): FABMS:MH^+ ="458.

제조 실시예 165



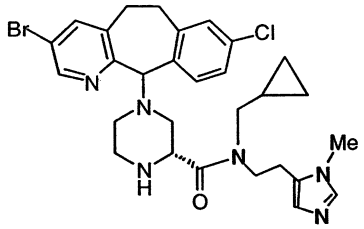
N-1-메틸 히스타민 대신에 제조 실시예 13의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 25의 공정에 따라, 본 제목의 화합물 (33%, MH^+ ="195)을" 제조하였다.

제조 실시예 166



상기와 유사하게, 실시예 289의 제목의 화합물 대신에 실시예 305의 제목의 부분입체이성질체 A를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 142의 공정에 따라, 본 제목의 화합물 (80%, MH $^{+}$ ="599)을" 제조하였다.

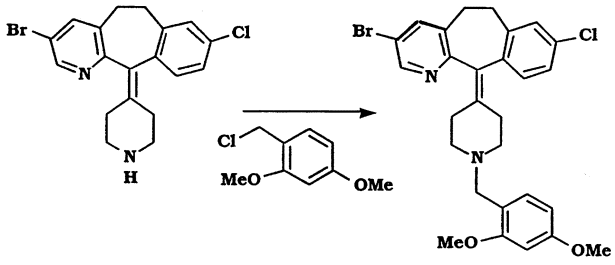
제조 실시예 167



실시예 289의 제목의 화합물 대신에 실시예 305의 제목의 부분입체이성질체 B를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 142의 공정에 따라, 본 제목의 화합물 (100%, MH $^{+}$ ="599)을" 제조하였다.

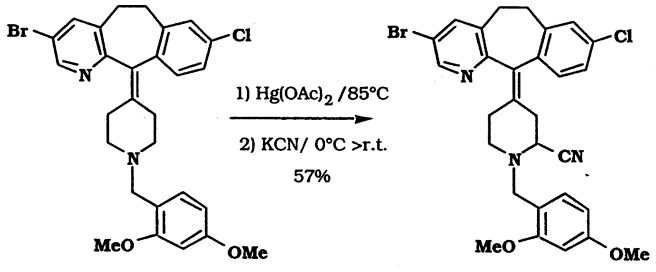
제조 실시예 168

단계 A



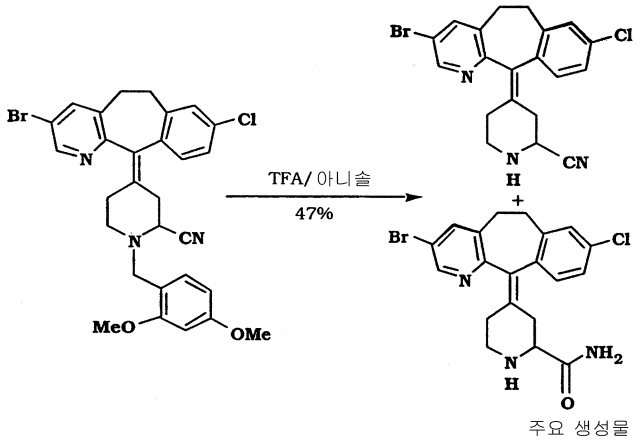
120℃에서 가열하여 제조 실시예 40A의 단계 A의 제목의 화합물 (화합물 52.ii) (5g, 12.8mmol)을 2,4-디메톡시벤즈알데히드 (2.7ml) 중에 용해시켰다. 포름산 (1.3ml)을 반응 혼합물에 첨가하는 동안, 반응 혼합물을 120℃에서 45분간 교반하였다. 수득한 고체 혼합물을 디클로로메탄 중에 용해시킨 후, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 증발 건조시켜 고체를 수득한 후, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여 본 제목의 화합물 (5.17g, FABMS (M^{+1})="463.4)을" 수득하였다.

단계 B



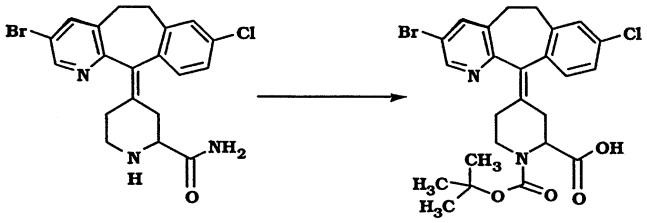
단계 A의 제목의 화합물 (1g, 1.8mmol)을 5% 아세트산/물 (45ml) 중에 용해시킨 후, 85℃에서 교반시켰다. 아세트산 수은 (2.3g)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 빙조내에서 냉각시킨 후, 시안화 칼륨 (1.25g)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 18시간 동안 격렬하게 교반하였다. 1N 수산화 나트륨 (과량)을 첨가한 후, 이 생성물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 용출제로서 에틸아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행한 후, 본 제목의 화합물 (0.747g)을 수득하였다.

단계 C



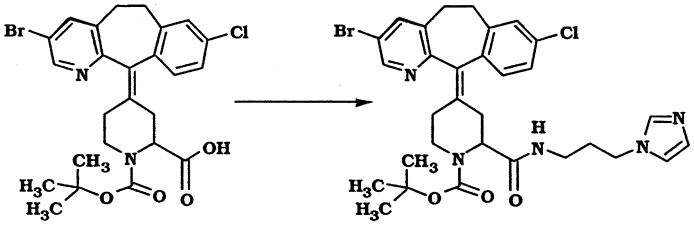
단계 B의 제목의 화합물 (0.2g)을 트리플루오로아세트산 (6ml) 및 아니솔 (0.5ml) 중에 용해시킨 후, 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용출제로서 2% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 카복스아미드 생성물 (72mg)을 수득하였다. FABMS(M^{+1})="432.

단계 D



단계 C의 주요 생성물 (카복스아미드) (0.19g)를 6N 염산 (10ml) 중에 용해시킨 후, 24시간 동안 환류시켰다. 상기 6N HCl을 진공 제거한 후, 잔류물을 물 (5ml) 중에 용해시켰다. 디-3차 부틸디카보네이트 (0.13g)를 첨가한 후, 1N 수산화 나트륨을 사용하여 반응 혼합물의 pH를 9.0으로 조정하였다. 2시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응 혼합물을 시트르산에 첨가하고 나서, 디클로로메탄으로 추출한 후 조 생성물을 수득하여, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (93mg)을 수득하였다. FABMS(M^{+1})="533.

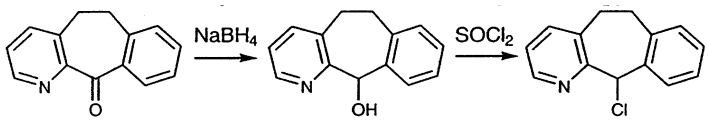
단계 E



단계 D의 제목의 화합물 (70mg, 0.13mmol)을 DMF (2ml) 중에 용해시킨 후, DEC (37mg, 0.19mmol), HOBT (26mg, 0.19mmol) 및 N-메틸-모르폴린 (42μℓ, 0.4mmol)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 주위 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 물에 첨가한 후에 디클로로메탄으로 추출하고 나서, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (86mg)을 수득하였다. FABMS(M^{+1})="640.

제조 실시예 169

11-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-B]피리딘



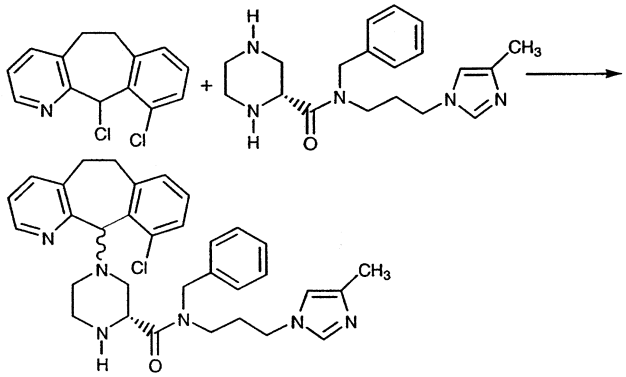
출발물질인 상기 케톤 화합물 5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타 [1,2-c]피리딘-11-온은, 미합중국 특허 US 3,419,565에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

0℃에서 메탄올 (50ml) 중의 상기 케톤 화합물 (3g, 14.35mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드 (2g, 53.3mmol)를 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 얼음 (10g) 및 2N HCl (10ml, 2N NaOH (13ml)를 사용하여 염기화시킴)을 첨가하여 급냉시킨 후, $MeCl_2$ (2×50ml)로 추출하였다. 유기층을 분리한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서 여과시킨 후, 용매를 증발시켜 알코올 화합물 (3g, 100%)을 수득하였다. 1N NMR (DMSO, δ) 3.0 내지 3.4 (m,4H), 6.101 (brs,2H), 7.0 내지 7.3 (m,4H), 8.314 (d,1H).

실온에서 $MeCl_2$ (50ml) 중의 상기 알코올 화합물 (2.5g, 11.84mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (3ml, 41.12mmol)를 첨가한 후, 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 물 (50ml) 및 5% NaOH (10ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 $MeCl_2$ (100ml)로 추출한 후, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 여과시킨 후, 용매를 증발시켜 갈색 고체를 수득한 후, 에테르로 분쇄시키고 나서, 여과물을 농축시켜 백색 고체 (1.5g)를 수득하였다. 1N NMR ($CDCl_3$, δ) 2.9 내지 3.0 (m,2H), 3.6 (m,1H), 3.9 (m,1H), 6.3 (s,1H), 7.2 (m,3H), 7.3 (d,1H), 7.4 (d,1H), 7.5 (d,1H), 8.42 (d,1H).

여과된 고체를 건조시켜, 추가의 생성물 (0.9g)을 수득하였다. 총 수율: 2.4g, 87%.

제조 실시예 170

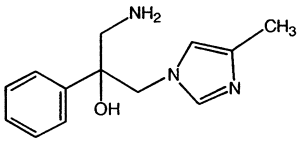


아세토니트릴 (5ml)를 10-클로로 트리사이클 (0.5g, 1.90mmol)(제조 실시예 9.1) 및 치환된 피페라진 (0.78g, 1.90mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 트리에틸아민 (1ml, 7.18mmol)을 첨가한 후, 이 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물 (50ml) 및 5% NaOH를 첨가하고 나서, 이 혼합물을 $MeCl_2$ (2×100ml)로 추출하였다. 유기층을 분리한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 용매를 증발시켜, 2가지의 부분입체이성질체의 혼합물 형태의 목적하는 생성물 (0.7g, 57%)을 수득한 후에, 용출제로서 2% NH_4OH를 함유하는 5% v/v MeOH/$MeCl_2$을 이용하여 실리카 겔상에서 칼럼 크로마토그래피 방법으로 분리하였다: 이성질체 A (보다 극성이 작은 이성질체)가 먼저 용출되었다.

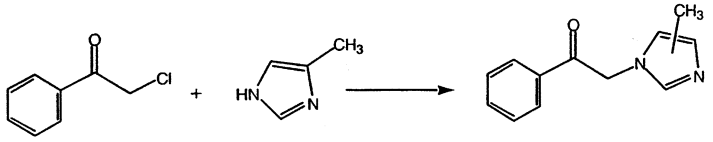
[표 5F]

이성질체	질량 (Fabs, MH)	$[\alpha]^{20}_D$
A, B	569.1	- - -
A	569.2786	- 55.9°C ="0.1085
B	569.2816	- 27.4°C ="0.1085

제조 실시예 171

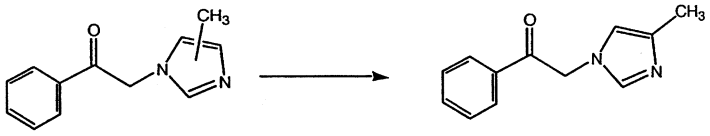


단계 A



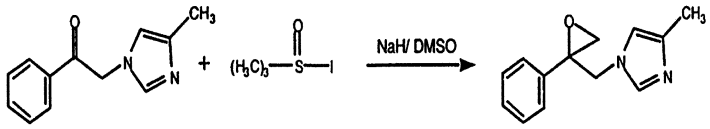
2-클로로아세토페논 (25g, 0.16mol) 및 4-메틸 이미다졸 (66.1g, 0.8mol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 용출제로서 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 CH_2Cl_2/3% CH_3OH 를 사용하여 실리카 겔 상에서 조 생성물에 대해 크로마토그래피 방법을 수행하여, 4- 및 5-메틸 1H-이미다졸릴 아세토페논 (23g, 73%)의 혼합물을 수득하였다. MS,MH^+ ="201"

단계 B



CH_2Cl_2 (200ml) 중의 단계 A의 생성물에 트리틸 클로라이드 (7.28g, 0.26ml)를 첨가한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물에 대해 에틸 아세테이트/아세톤 (3:1)을 용출제로 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 4-메틸-1H-이미다졸릴 아세토페논 (15.5g)을 수득하였다. FabMS:MH^+ ="201.

단계 C

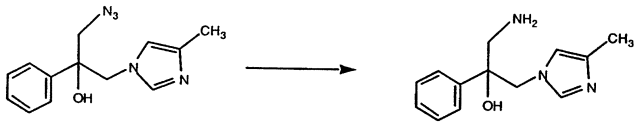


DMSO (50ml) 중의 트리메틸 설폭소늄 요오다이드 (5.49g, 24.97mmol) 및 NaH (0.998g, 24.97mmol)의 혼합물에, 단계 B의 생성물 (5g)을 첨가한 후, 1.5시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 상기 생성물을 추출한 후, 염수로 세척하고 나서, 건조시키고 나서 용매를 증발시켜, 1-(2-페닐-2,3-에폭시프로필)-1H-4-메틸 이미다졸 (3.44g, 64%)을 수득하였다. FABMS:MH^+="215.

단계 D

60℃에서 12시간 동안 단계 C의 생성물 (3.45g, 16.11mmol) 및 나트륨 아지드 (2.093g, 32.21mmol)를 DMF (100ml) 중에서 가열시켰다. 증발 건조시키고 나서, CH_2Cl_2로 추출한 후에 염수로 세척한 후, ($MgSO_4$상에서) 건조시켰다. 증발시킨 후, 본 제목의 화합물 (3.83g, 93%)을 수득하였다. FABMS:MH^+="258.

단계 E

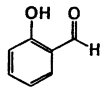
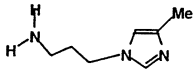
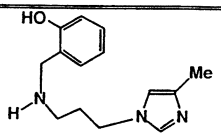
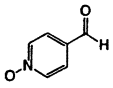
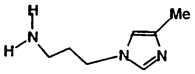
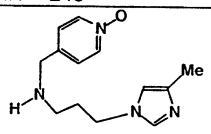
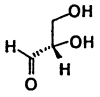
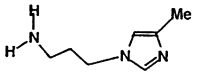
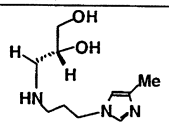
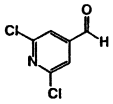
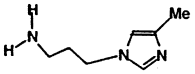
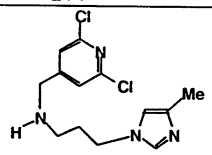
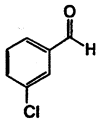
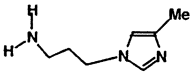
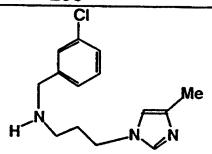


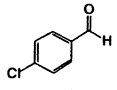
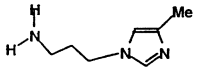
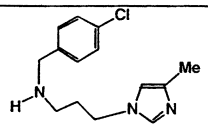
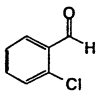
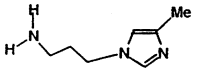
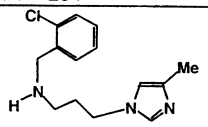
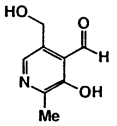
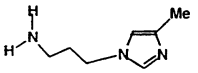
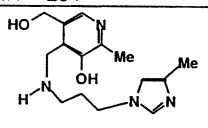
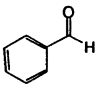
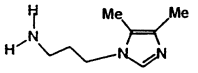
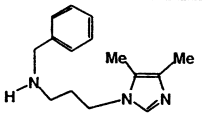
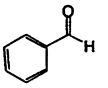
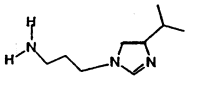
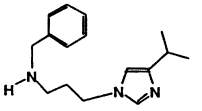
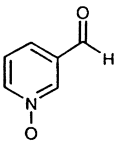
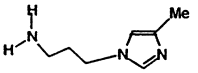
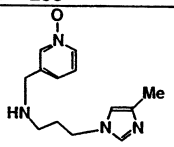
에탄올 (80ml) 중의 단계 D의 제목의 화합물을 10% Pd/탄소 (1.2g) 상에서 50psi 하에서 밤새 수소화 반응을 수행했다. 상기 촉매를 여과 제거한 후 증발시켜, 본 제목의 화합물 (2.83g, 노란색의 점성 오일)을 수득하였다.

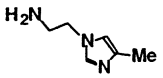
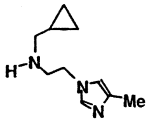
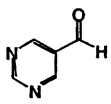
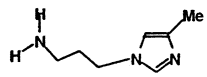
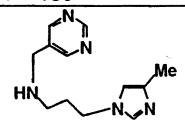
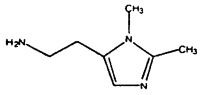
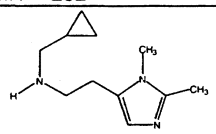
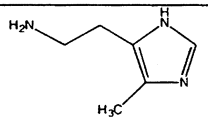
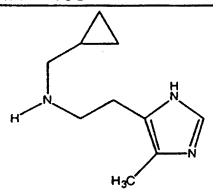
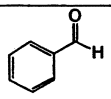
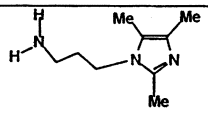
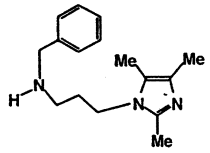
제조 실시예 172 내지 188

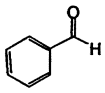
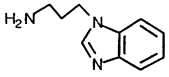
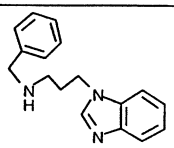
하기 표 5G의 알데히드 및 이미다조알킬 아민 (이미다졸)을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 74의 공정에 따라, 표 5G의 아민 화합물 (생성물)을 수득하였다.

[표 5G]

제조 실시예	알데히드	이미다졸	생성물
172			 % 수율 = 60 MH^+ = 246
173			 % 수율 = 22 MH^+ = 247
174			 % 수율 = 27 MH^+ = 214
175			 % 수율 = 59 MH^+ = 299
176			 % 수율 = 76 MH^+ = 264

177			 % 수율 = 77 MH^+ = 264
178			 % 수율 = 79 MH^+ = 264
179			 % 수율 = 45 MH^+ = 291
180			 % 수율 = 71 MH^+ = 244
181			 % 수율 = 25 MH^+ = 258
182			 % 수율 = 89 MH^+ = 247

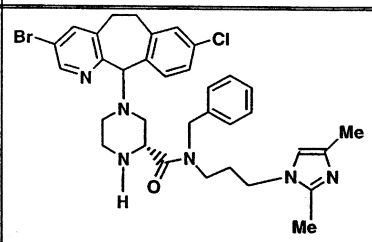
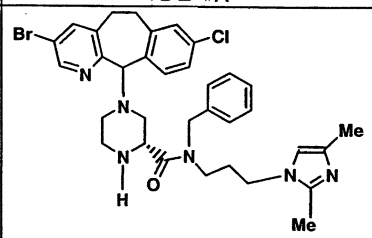
183			 % 수율 = 13 MH^+ = 180
184			 % 수율 = 27 MH^+ = 232
185			 % 수율 = 50 MH^+ = 195
186			 % 수율 = 12 MH^+ = 180
187			 % 수율 = 84 MH^+ = 258

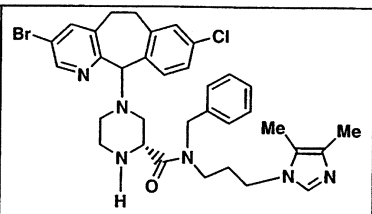
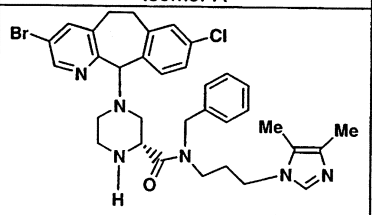
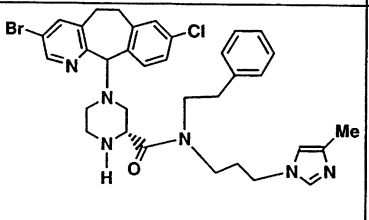
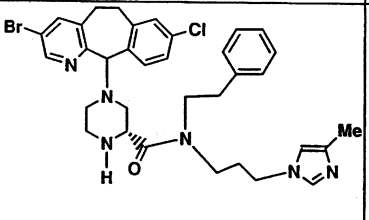
188			 % 수율 = 88 MH^+ = 266

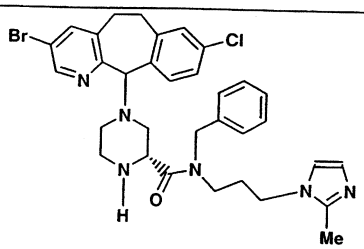
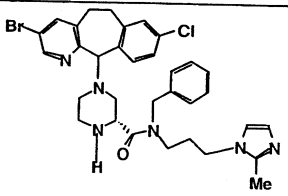
제조 실시예 190 내지 197

하기 표 5H에 나열된 실시예의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 109의 공정에 따라, 아민 화합물 (생성물)을 수득하였다.

[표 5H]

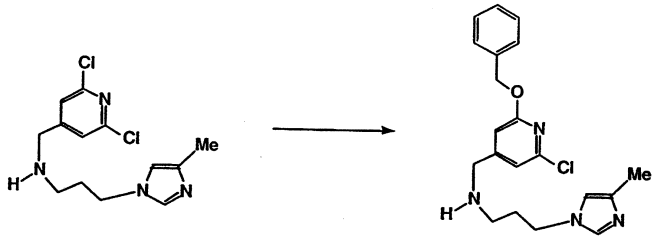
제조 실시예	실시예 No.의 BOC 화합물	생성물	1.수율 (%) 2. MH^+
190	343	 이성질체A	1. 661 2. 87
191	344	 이성질체 B	1. 661 2. 80

192	345	 Isomer A	1. 72 2. 661
193	346	 이성질체 B	1. 71 2. 661
194	347	 이성질체A	1. 93 2. 661
195	348	 이성질체B	1. 92 2. 661

196	349	 이성질체A	1.85 2.647
197	350	 이성질체B	1.87 2.647

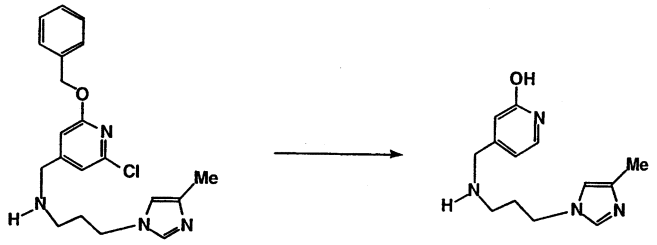
제조 실시예 199

단계 A



제조 실시예 175의 제목의 화합물 (0.9g), 벤질 알코올 (0.68ml), 고체 수산화칼륨 (0.66g), 18-크라운-6-에테르 (80mg) 및 무수 톨루엔 (20ml)을 환류하에 교반하였다. 예비 플래이트 크로마토그래피 (실리카, 4% MeOH-CH_2Cl_2, NH_4OH 포화)를 통해 정제하여, 벤질 에테르 (0.73g, 68%, MH^+ ="371)를" 수득하였다.

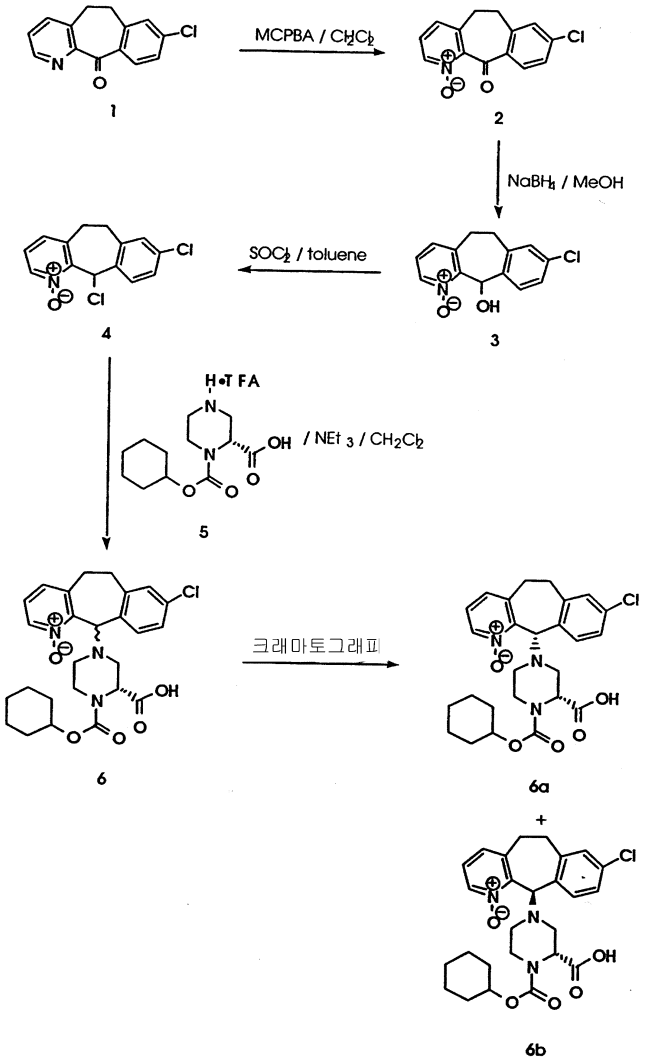
단계 B



단계 A의 제목의 화합물 (0.72g), 메탄올 (60ml) 및 10% 팔라듐/탄소 (300mg)을 50psi 수소 대기 하에서 3일간 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과시켜 용액을 수득한 후, TEA (3 당량) 및 CH_2Cl_2로 처리하였다. 여과 및 예비 플래이트 크로마토그래피 (실리카, 5% MeOH-CH_2Cl_2, NH_4OH 포화)를 통해 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.20g, 42%, MH^+ ="247)를" 수득하였다.

제조 실시예 200

트리사이클릭 N-옥사이드 잔기의 제조 방법



1→2

질소 대기하에 0℃에서, 무수 디클로로메탄 (100ml) 중의 8-클로로-4-아자-10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-5-온 (상기 화합물 1) (10g, 41.04mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 무수 디클로로메탄 (250ml) 중의 3-퍼옥시벤조산 (25g, 102.59mmol, 2.5 당량) 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 이 용액을 천천히 (3시간) 실온으로 가열한 후, 12시간 동안 교반하였다. 이 용액을 1M 수산화 나트륨 수용액 (5×100ml)으로 추출한 후, 염수 (2×100ml)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후 여과시키고 나서, 30℃ 및 하우스 진공 (house vacuum) 하에서 농축시켜, 카나리아 노란색 (canary yellow) 고체로서의 화합물 2를 수득하였다. 화합물 2를 추가 정제없이 직접 이용하였다.

수율: 10g ≡38.51mmol ≡94%

$[M+H]^+$ ="260

HRMS(FAB+): $C_{14}H_{11}ClNO_2$ ($[M+H]^+$)에 대한 계산치 - 260.0475; 측정치 - 260.0478

2→3

질소 대기하에 0℃에서, 무수 메탄올 (500ml) 중의 화합물 2 (10g, 38.51mmol, 1.0 당량)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드 (2.21g, 57.76mmol, 1.5 당량)를 부 단위로 15분에 걸쳐 첨가하였다. 수득한 현탁액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 실온에서 1시간 동안 더 교반하였다. 30℃에서 하우스 진공하에 휘발성 물질을 제거한 후, 1M NaOH 수용액 (250ml) 중에서 잔류물을 흡수하였다. 상기 수용액을 디클로로메탄 (5×100ml)으로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 염수 (100ml)로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후 여과시키고 나서, 30℃ 및 하우스 진공 (house vacuum) 하에서 농축시켜, 라임-녹색 (lime-green) 고체로서의 화합물 3을 수득하였다. 화합물 3을 추가 정제없이 직접 이용하였다.

수율: 9g ≡34.39mmol ≡89%

$[M+H]^+$ ="262

HRMS(FAB+): $C_{14}H_{13}ClNO_2$ ($[M+H]^+$)에 대한 계산치 - 262.0635; 측정치 - 262.0636

3→4

질소 대기하에 0℃에서, 화합물 3 (9g, 34.39mmol, 1.0 당량) 및 무수 톨루엔 (150ml)의 교반된 용액에 티오닐 클로라이드 (5ml, 68.78mmol, 2.0 당량)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 이러한 크림색의 현탁액을 천천히 (3시간) 실온으로 가열시킨 후, 12시간 동안 교반하였다. 하우스 진공하에 30℃에서 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (250ml) 중에서 흡수한 후, 중간 정도의 염기성인 pH 9가 될 때까지 빙냉 $NaHCO_3$ 포화 수용액 (5×100ml)으로 세척하였다. 유기층을 염수 (100ml)로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서 여과시킨 후, 하우스 진공하에 30℃에서 농축시켜, 크림색 고체의 화합물 4 (기본적으로 정량적인 수율)를 수득하였다. 화합물 4는 반응성이 크기 때문에, 정제 또는 특성 판별 (^1H NMR 제외) 없이 직접 사용하였다.

수율: 9.55g ≡34.09mmol ≡99%

4→6

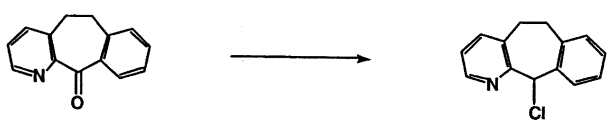
질소 대기하에 실온에서, 무수 디클로로메탄 (50ml) 중의 화합물 5 (공지 화합물; 9.38g, 25.33mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (18ml, 126.65mmol, 5.0 당량)을 적가하였다. 이 용액을 실온에서 30분간 교반한 후, 0℃로 냉각시켰다. 무수 디클로로메탄 (50ml) 중의 화합물 4 (8.52g, 30.39mmol, 1.2 당량)의 용액을 25분에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물을 서서히 (3시간) 실온으로 가열한 후, 12시간 동안 교반하였다. 하우스 진공하에 30℃에서 휘발성 물질을 제거하였다. 50% m/v 시트르산 수용액 (100ml) 중에서 잔류물을 흡수한 후, 에틸 아세테이트 (5×100ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 배합한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서 여과시킨 후, 하우스 진공하에 30℃에서 농축시켰다. 잔류하는 크림색 고체에 대해 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2:MeOH ="19:1" v/v)를 수행하여, 상기 트리사이클의 C-11에서 부분입체이성질체적으로 순수한 이성질체 6a 및 6b를 수득하였다.

화합물 6a:수율: 5.75g ≡11.50mmol ≡45%; 탈색된 백색의 포말; M.p: 78-83℃ ; [M+H]+="500;" HRMS(F_{AB}+): $C2_6H_31ClN3O^5$ ([M+H]+)에 대한 계산치 - 500.1953; 측정치 - 500.1952

화합물 6b:수율: 3.00g ≡6.00mmol ≡24%; 탈색된 백색의 포말; M.p: 94-99℃ ; [M+H]+="500;" HRMS(F_{AB}+): $C2_6H_31ClN3O^5$ ([M+H]+)에 대한 계산치 - 500.1953; 측정치 - 500.1952

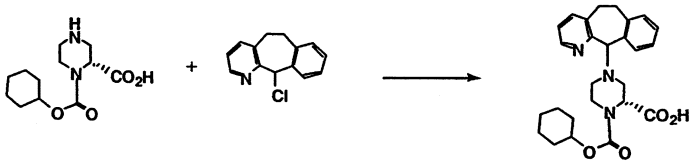
제조 실시예 201

단계 A



8-클로로 트리사이클 화합물을 미합중국 특허 제3,419,565에 기재된 8-H 유사체로 치환하는 것을 제외하고는 미합중국 특허 제5,151,423에 개시된 공정에 따라, 상기 8-하이드리도 트리사이클릭 클로라이드 화합물을 수득하였다.

단계 B



상기 8-클로로 트리사이클릭 클로라이드 대신에 제조 실시예 201의 단계 A 에서의 8-하이드리도 트리사이클릭 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 127의 단계 C에 기재된 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 단리하였다.

3% MeOH/CH_2Cl_2을 사용하여 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)로 상기 이성질체를 분리하였다.

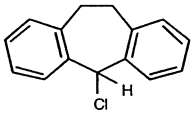
이성질체 A: C(11)-(S): 38%, MH^+="450;"

이성질체 B: C(11)-(R): 31%, MH^+="450.

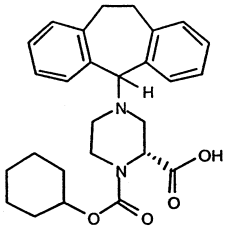
제조 실시예 202

단계 A

8-Cl 트리사이클릭 클로라이드 대신에 트리사이클릭 클로라이드

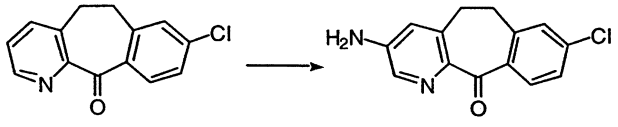


를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 127의 단계 C의 공정에 따라, 하기의 산을 수득한다:



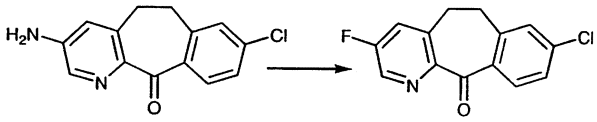
고체, 수율 51%, mp="120.5" 내지 125.1℃.

제조 실시예 202A



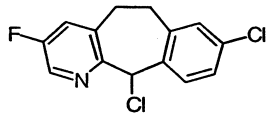
롤라타딘 대신에 3-H 케톤 화합물 {참조: J.Het.Chem (1971) 8, 73}을 사용하는 것을 제외하고는 3-아미노롤라타딘을 제조하는 방법을 개시한 문헌 {참조: J.Med.Chem. (1997), 40, 4290}에 기재된 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물을 제조하였다.

제조 실시예 203



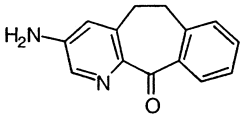
0℃에서 제조 실시예 202A의 제목의 화합물 (1.62g, 6.26mmol)을 톨루엔 (10ml) 중의 $NO^+BF_4^-$ (0.81g, 1.1 당량)에 부 단위로 첨가하였다. 수득한 슬러리를 0℃에서 2.5시간 동안 교반한 후, 실온이 되도록 하였다. 반응 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열한 후 냉각시키고 나서, 1N NaOH로 중성화시킨 후, EtOAc (3×50ml)로 추출하였다. 배합된 유기물을 1N HCl (2×25ml), 포화 $NaHCO_3$ (1×25ml) 및 물 (1×15ml)로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 감압하에서 농축시켰다. 70:30 헥산:EtOAc 혼합물을 용출제로 사용하여 조 생성물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 노란색 고체 (0.68g, 수율 42%)를 수득하였다. LCMS:MH^+ ="262.

제조 실시예 204



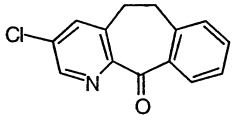
제조 실시예 201의 단계 A의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 제조 실시예 203의 케톤 화합물로부터 본 제목의 화합물 (0.66g, 조 생성물 수율 100%)을 제조하여 추가 정제없이 사용하였다.

제조 실시예 205



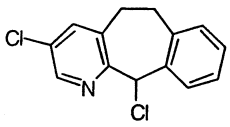
EtOH (100ml) 중의 제조 실시예 202A의 제목의 화합물 (2.00g, 7.74mmol) 및 5% Pd/C (0.50g)의 용액에 $NH_4^+HCO_2^-$ (2.44g, 10 당량)를 첨가한 후, 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고 나서, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (100ml)로 희석시킨 후, CH_2Cl_2 (3×75ml)로 추출하였다. 배합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 진공 농축시켜, 노란색 고체 (1.22g, 수율 70%)를 수득하여 추가 정제없이 사용하였다. FABMS:MH^+ ="225."

제조 실시예 206



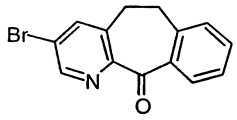
0℃에서 CH_3CN (25ml) 중의 $CuCl_2$ (0.88g, 1.2 당량) 및 tBuONO (0.98ml, 1.5 당량)에 제조 실시예 205의 제목의 화합물 (1.22g, 5.44mmol)을 부 단위로 첨가하였다. 수득한 용액을 RT로 가열한 후, 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1M HCl (10ml)를 첨가하여 급냉시킨 후, 15% NH_4OH로 중성화시킨 후, EtOAc (3×100ml)로 추출하였다. 배합된 유기물을 15% NH_4OH (1×50ml), 1M HCl (1×50ml) 및 포화 $NaHCO_3$로 세척하고 나서, Na_2SO_4상에서 건조시킨 후에 여과 및 농축시켰다. 용출제로서 50:50 EtOAc:헥산을 사용하여 조 생성물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 옅은 노란색의 고체 (0.81g, 수율 61%)를 수득하였다. CIMS:MH^+="244.

제조 실시예 207



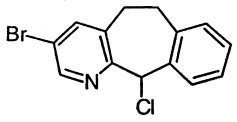
제조 실시예 201의 단계 A의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 제조 실시예 206의 케톤 화합물로부터 본 제목의 화합물을 제조하여 추가 정제없이 사용하였다.

제조 실시예 208



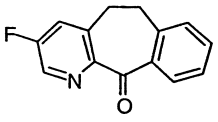
$CuCl_2$ 대신에 $CuBr_2$를 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 206의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물 (1.33g, 수율 60%)을 제조하였다. FABMS:MH^+="244.

제조 실시예 209



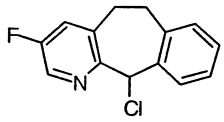
제조 실시예 201의 단계 A의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 제조 실시예 208의 케톤 화합물로부터 본 제목의 화합물을 제조하여 추가 정제없이 사용하였다.

제조 실시예 210



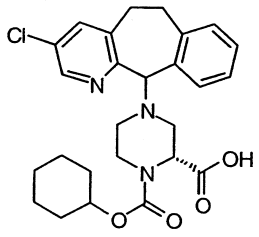
제조 실시예 205의 제목의 화합물을 대체하는 것을 제외하고는 제조 실시예 203의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물을 제조할 수 있다.

제조 실시예 211



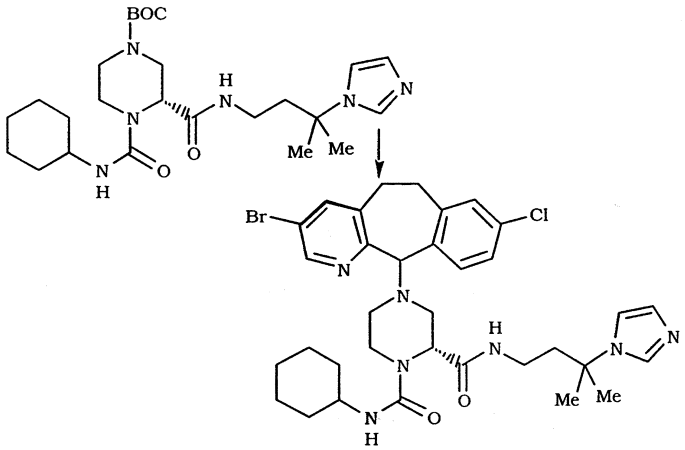
제조 실시예 210의 케톤 화합물로부터 시작하는 것을 제외하고는 제조 실시예 201의 단계 A의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물을 제조할 수 있다.

제조 실시예 212

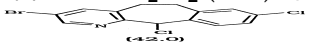


3-H, 8-Cl 트리사이클릭 클로라이드 화합물 대신에 제조 실시예 207에서 제조된 3-Cl, 8-H 트리사이클릭 클로라이드 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 127의 단계 C의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물 [C-11(S)- 및 (R)-이성질체]를 제조하였다. FABMS:MH^+="484.

실시예 1

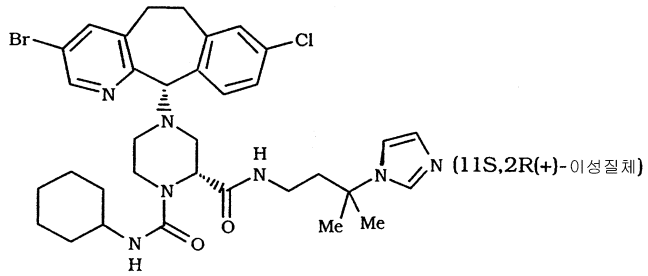


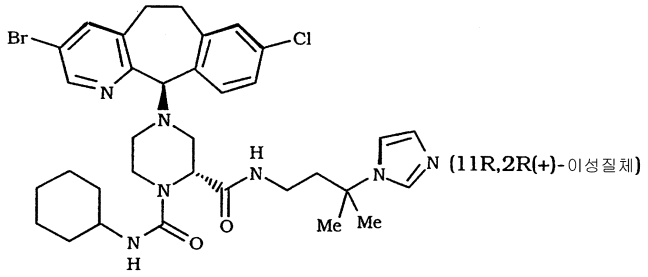
0℃에서 출발 물질이 모두 소비될 때까지(TLC), 제조 실시예 5의 제목의 화합물 (0.44g, 0.897mmol)의 용액을 CH_2Cl_2 (10ml) 및 TFA (4ml) 중에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 과량의 TFA를 제거하고나서, 상기 화합물을 CH_2Cl_2 (5ml) 중에 재용해시킨 후에 클로라이드 (화합물 42.0) (0.37g, 1.2 당량)



및 TEA (2.5ml, 10 당량)로 처리하고 나서, 실온에서 84시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (25ml), 물 (25ml) 및 CH_2Cl_2 (25ml)로 희석시킨 후, 분리시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2로 추출한 후, 배합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 감압하에 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 5% (MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 조 생성물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 갈색 고체 (0.45g, 수율 71%)를 수득하였다. mp="142" 내지 144℃; FABMS:MH^+="696.

실시예 2



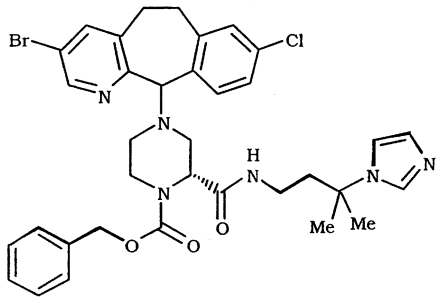


용출제로서 0.2% 디에틸아민과 함께 헥산 용액 중의 12% i-PrOH를 사용하여 키랄팩 AD 칼럼을 이용한 예비 HPLC에 의해, 실시예 1의 제목의 화합물을 11(S)(+)- 및 11(R)(+) 부분입체이성질체로 분리하였다.

11S,2R(+) 이성질체: 보유 시간 ="29.21분;" [α] $^{23.5}_{D}$ ="+19.1" ($CHCl_3$ 2.0ml 중 3.35mg); mp="147" 내지 149℃; LCMS:MH^+ ="696.

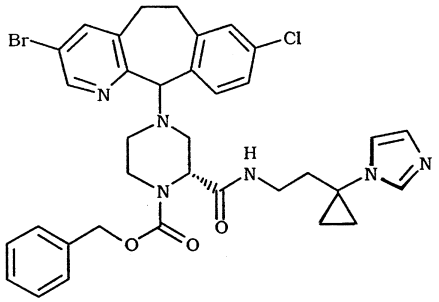
11R,2R(+) 이성질체: 보유 시간 ="39.8분;" [α] $^{24.1}_{D}$ ="+73.0" ($CHCl_3$ 2.0ml 중 3.07mg); mp="128" 내지 131℃; LCMS:MH^+ ="696.

실시예 3



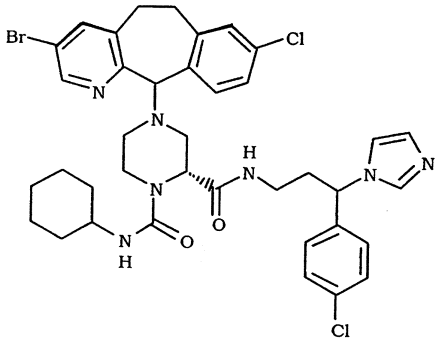
제조 실시예 6의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 본 제목의 화합물 (0.085g, 45%)을 제조하였다. mp ="103" 내지 106℃; LCMS:MH^+ ="705.

실시예 4



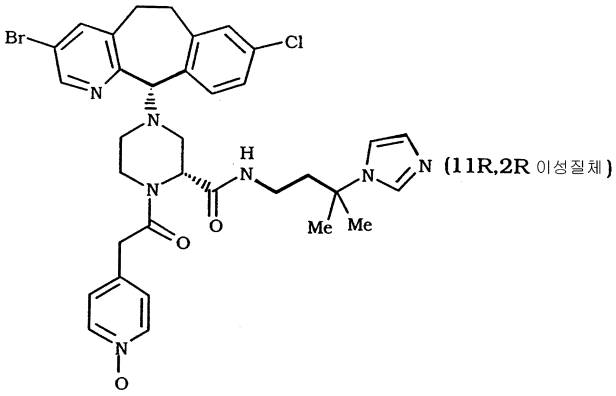
제조 실시예 6.1의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 3의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 제조하였다. mp ="111" 내지 115℃; MH^+ ="703.

실시예 5



제조 실시예 7의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 제조하였다. mp ="138" 내지 140℃; LCMS:MH^+ ="778.

실시예 6

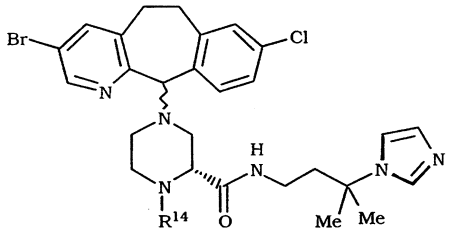


DMF (1.0ml) 중의 제조 실시예 8의 제목의 화합물 (11S,2R(-) 이성질체) (0.10g, 0.17mmol)의 용액을 4-피리딜 아세트산 N-옥사이드 (0.039g, 1.5 당량), NMM (0.03ml, 1.5 당량), DEC (0.049g, 1.5 당량) 및 HOBT (0.034 g, 1.5 당량)로 처리한 후, 이렇게 수득한 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 $NaHCO_3$ (10ml)를 첨가하여 급냉시킨 후, CH_2Cl_2 (4×50ml)로 추출하였다. 배합된 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 진공 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 15% (MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 조 잔류물에 대해 예비 TLC를 수행하여, 상기한 11S,2R 이성질체 (0.044g, 수율 39%)를 수득하였다. mp="115" 내지 117℃; LCMS:MH^+="706.

제조 실시예 8의 라세메이트 (즉, 11R,2R 이성질체)를 사용하는 것을 제외하고는 상기와 기본적으로 동일한 공정에 따라, 이에 상응하는 라세메이트 (즉, 11R,2R 이성질체 생성물)을 수득할 수 있다.

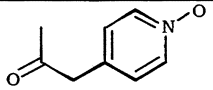
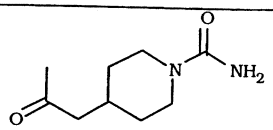
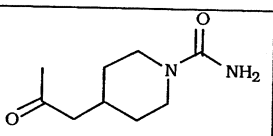
실시예 7 내지 9

실시예 6의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 하기 화학식의 화합물

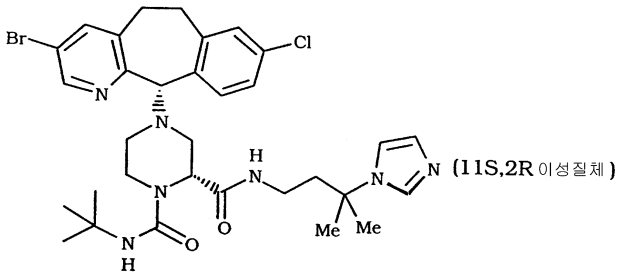


{여기서, R^{14} 는 하기 표 6에 정의되어 있다}을 수득하였다.

[표 6]

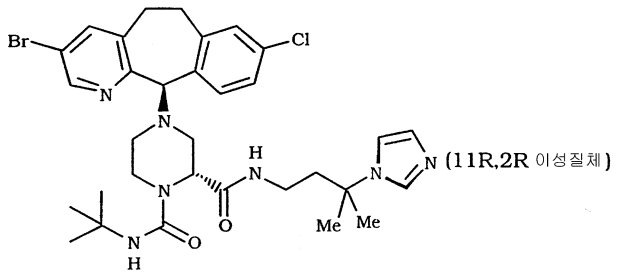
실시예	R^{14}=	MP (℃)	질량 스펙트럼
7	 11R,2R 이성질체	148-150	LCMS: MH^+=706
8	 11S,2R 이성질체	123-127	LCMS: MH^+=739
9	 11R,2R 이성질체	150-153	LCMS: MH^+=739

실시예 10



CH_2Cl_2 (2.0ml) 중의 제조 실시예 8의 제목의 화합물 (11S,2R 이성질체) (0.080g, 0.14mmol)의 용액을 t-BuNCO (0.080ml, 5.0 당량)로 처리하였다. 수득한 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 10% (MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 조 생성물에 대해 예비 TLC를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.045g, 수율 48%)를 수득하였다. mp="139" 내지 142℃; LCMS:MH^+="670.

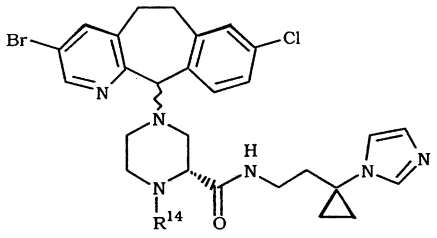
실시예 11



제조 실시예 8의 11R,2R 이성질체를 대체하는 것을 제외하고는 실시예 10의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 제조하였다. mp="157" 내지 159℃; LCMS:MH^+="670.

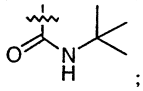
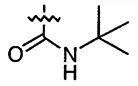
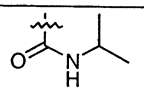
실시예 12 내지 14

제조 실시예 9의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 10의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 하기 화학식의 화합물

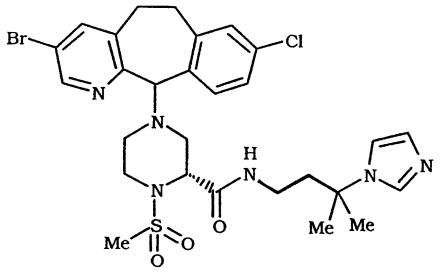


{여기서, R^{14} 는 하기 표 7에 정의되어 있다}을 수득하였다.

[표 7]

실시예	R=	MP (°C)	질량 스펙트럼
12	 ; 11S,2R 이성질체	136-139	LCMS: MH^+= 668
13	 11R,2R 이성질체	106-110	LCMS: MH^+= 668
14	 11R/S,2R 이성질체	133-139	LCMS: MH^+= 654

실시예 15

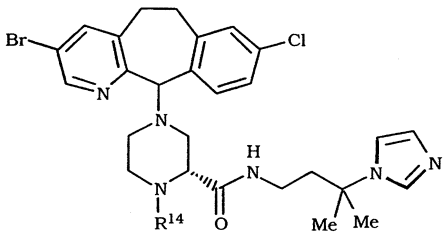


CH_2Cl_2 (4ml) 중의 제조 실시예 8의 제목의 화합물 (11-라세메이트) (0.072g, 0.12mmol) 및 TEA (0.010ml, 1.1 당량)의 용액에 $MeSO_2Cl$ (0.01ml, 1.1 당량)을 첨가한 후, 수득한 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 $NaHCO_3$ (5ml)를 첨가하여 급냉시킨 후, CH_2Cl_2 (2×50ml)로 추출하였다. 배합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 진공 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 10% (MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 조 잔류물에 대해 예비 TLC를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (44mg, 수율 63%)를 수득하였다. mp="107" 내지 110℃ ; LCMS:MH^+ ="649.

상기와 기본적으로 동일한 공정에 따라, 제조 실시예 8의 제목의 화합물 11R,2R 또는 11S,2R 이성질체를 각각 사용하여, 11R,2R 또는 11S,2R 이성질체를 수득할 수 있다.

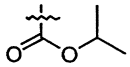
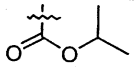
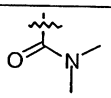
실시예 16 내지 18

실시예 15의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 하기 화학식의 화합물

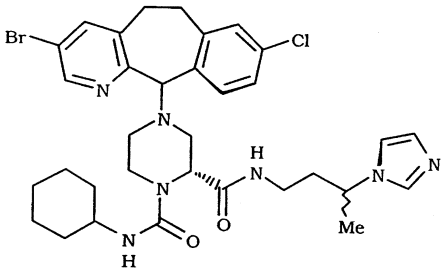


{여기서, R^{14} 는 하기 표 8에 정의되어 있다}을 수득하였다.

[표 8]

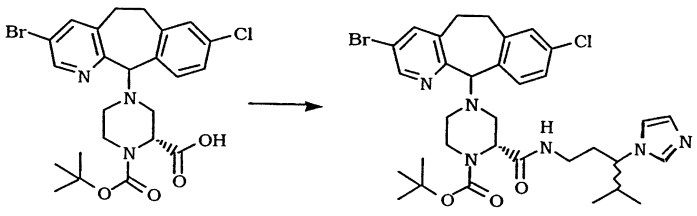
실시예	R=	MP (°C)	질량 스펙트럼
16	 11S,2R 이성질체	109-111	LCMS: MH^+=657
17	 11R,2R 이성질체	107-108	LCMS: MH^+=657
18	 11R/S,2R 이성질체	139-142	LCMS: MH^+=642

실시예 19



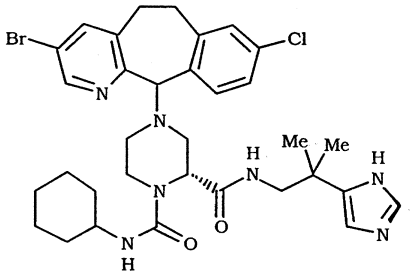
제조 실시예 7.3의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 제조하였다. mp="133" 내지 138℃; LCMS:MH^+="682.

실시예 20



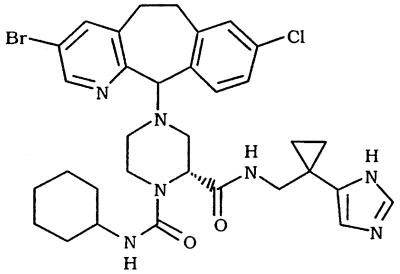
DMF (6.0ml) 중의 제조 실시예 51의 산 (0.487g, 0.90mmol), DEC (0.201g, 1.2 당량), HOBT (0.73g, 6.0 당량) 및 NMM (0.60ml, 6.0 당량)의 용액에 표 1에 기재된 제조 실시예 4의 제목의 화합물 (0.211g, 1.4 당량)을 첨가하였다. 수득한 용액을 실온에서 3일간 교반하였다. 물을 첨가하여 반응 혼합물로부터 조 생성물을 침전시킨 후, 여과시켰다. 용출제로서 0.5 내지 3%의 농도 구배를 갖는 CH_2Cl_2 중의 0.5% 증분 (MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.411g, 수율 67%)를 수득하였다. mp="178" 내지 179℃; MH^+="685.

실시예 21



제조 실시예 11의 단계 C의 제목의 화합물을 대체하는 것을 제외하고는 실시예 110의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다. mp="150" 내지 154℃; MH^+="682.

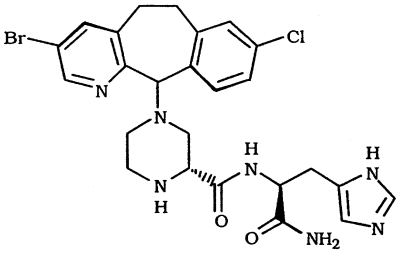
실시예 22

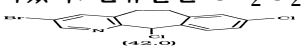


제조 실시예 102의 단계 C의 제목의 화합물 대신에, 제조 실시예 11의 단계 A의 요오드화 메틸 대신에 디클로로메탄을 사용하여 제조 실시예 11의 단계 a-c의 방법으로 제조된 아민 화합물을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 10의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 제조하였다. mp="156" 내지 158℃; MH^+="680.

실시예 24

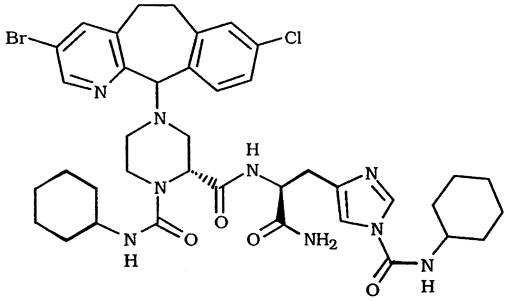
단계 A



CH_2Cl_2 (5.0ml) 및 TFA (3.0ml) 중의 제조 실시예 12의 제목의 화합물 (0.23g, 0.49mmol)을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (5.0ml) 중에 용해시킨 후, TEA (0.45ml, 20 당량) 및 클로라이드 (0.056g, 0.33 당량)  로 처리하고 나서, 실온에서 48시간 동안

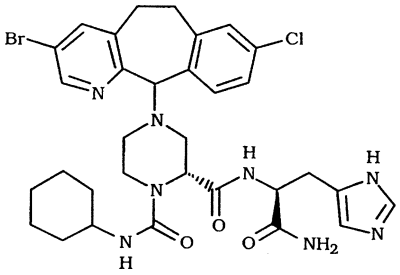
교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (5.0ml) 및 물 (15ml)로 희석시킨 후, CH_2Cl_2 (2×50ml)로 추출하였다. 배합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켰다. 용출제로서 CH_2Cl_2 중의 15% (MeOH 중의 10% NH_4OH) 용액을 사용하여 조 생성물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.063g, 수율 67%)를 수득하였다. mp ="157℃(분해);" FABMS:MH^+ ="572.

단계 B



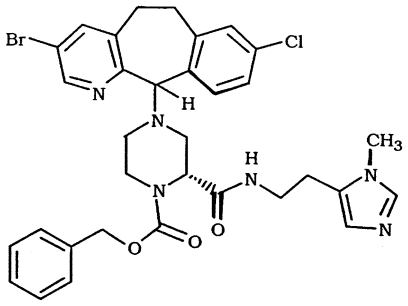
CH_2Cl_2 (3ml) 중의 단계 A의 제목의 화합물 (0.058g, 0.101mmol)을 과량의 사이클로헥실 이소시아네이트로 처리한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, 용출제로서 CH_2Cl_2 용액 중의 8% MeOH를 이용하여 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.062g, 수율 75%)를 수득하였다. mp ="164" 내지 167℃; FABMS:MH^+ ="822.

실시예 25

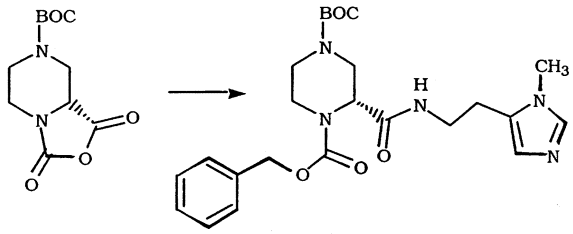


실시예 24의 제목의 화합물 (0.045g, 0.0547mmol)을 농축 NH_4OH (3.0ml) 및 MeOH (3.0ml) 중에서 밤새 교반하였다. 수득한 용액을 진공 농축시킨 후, 용출제로서 CH_2Cl_2 용액 중의 15% MeOH를 이용하여 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.022g, 수율 58%)를 수득하였다. mp ="164" 내지 169℃; FABMS:MH^+ ="697.

실시예 26

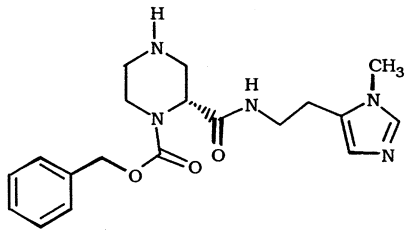


단계 A



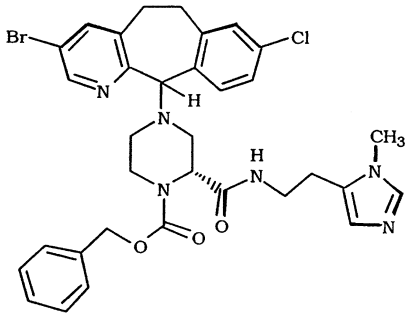
메틸렌 클로라이드 (100ml) 중에 3-메틸히스타민 하이드로클로라이드 (2.99g, 15.09mmol)를 용해시킨 후, 트리에틸아민 (3.21g, 31.70mmol)을 용해시킨다. 질소 대기하에서 30분간 교반한 후, 소량씩 제조 실시예 44의 무수물 (4.83g, 18.87mmol)을 첨가하고 나서, 질소 대기하에서 30분간 교반한다. 벤질 클로로포르메이트 (4.14g, 16.60mmol)를 첨가한 후, 밤새 교반한다. 메틸렌 클로라이드 (100ml)로 희석시킨 후, $NaHCO_3$ 수용액으로 세척한다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 진공 농축시킨다. 97% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 3% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 (650g) 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 생성물을 수득한다. mp ="51.8" 내지 63.2℃.

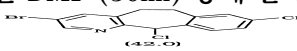
단계 B



메틸렌 클로라이드 (30ml) 중에 단계 A의 생성물 (4.9g)을 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산 (13ml)을 첨가한다. 질소 대기하에서 밤새 교반한 후, 진공 농축시킨다. 잔류물을 에테르로 분쇄한 후, 진공 건조시켜, 투명 오일의 생성물을 수득한다.

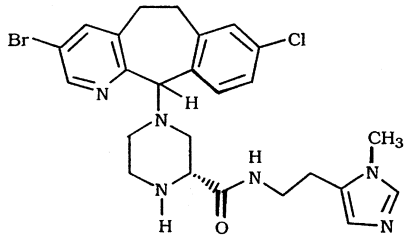
단계 C



트리에틸아민 (5.6g, 55.19mmol)을 포함하는 DMF (50ml) 중에 단계 B의 생성물 (10.01g, 11.04mmol)을 용해시킨다. DMF (70ml) 중의 클로라이드 화합물  의 용액을 적가한 후, 밤새 질소 대기하에서 교반한다. 진공 농축시킨 후, 메틸렌 클로라이드 (50ml) 중에 잔류물을 용해시킨다. $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고 나서, $MgSO_4$ 상에서 유기층을 건조시키고 나서, 진공 농축시킨다. 97% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 3% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 (640g) 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 갈색 고체의 생성물을 수득한다. mp ="111.8" 내지 114.5℃, MH^+ ="677(FAB).

실시예 27

단계 A

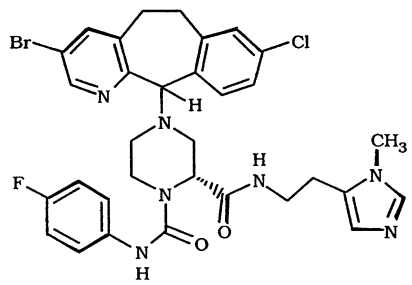


아세트산 중의 HBr의 5.7M (33%) 용액의 아세트산 9ml 중 6ml에 실시예 26의 단계 C의 생성물 (4.61g, 6.8mmol)을 용해시켰다. 3시간 경과 후, 실리카 겔 tlc (95% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 5% 메탄올)로 반응을 종료하였다. 디에틸 에테르 (25ml)를 첨가한 후, 잔류 침전물을 질소 대기하에서 여과시켜, 갈색 고체 (5.8g)를 수득하였다. 키랄팩 AD {5cm×50cm 칼럼 (키랄 테크날러지스), 유속 80ml/분, 25% 2-프로판올+-헥산+ 0.2% 디에틸아민} 상에서 크로마토그래피를 수행하여 2가지의 부분입체이성질체를 수득하였다.

부분입체이성질체 A: Mp ="122.2" 내지 130.2℃, MH^+ ="543" (FAB)

부분입체이성질체 B: Mp ="122.1" 내지 130.2℃, MH^+ ="543" (FAB)

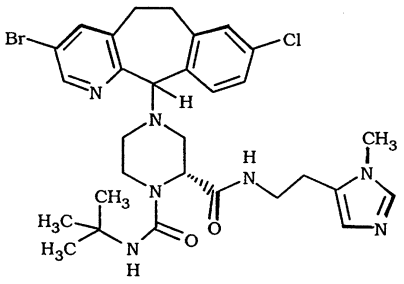
단계 B



메틸렌 클로라이드 (2ml) 중에 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.07g, 0.129mmol)를 용해시킨 후, 4-플루오로페닐 이소시아네이트 (0.021g, 0.155mmol)를 용해시키고 나서, 질소 대기하에 밤새 교반한다. 메틸렌 클로라이드 (20ml)로 희석시킨 후, $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고 나서, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 진공 농축시킨다. 잔류물에 대해 95% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 5% 메탄올을 사용하여 예비 실리카 겔 TLC로 수행하여, 백색 고체의 생성물 (0.0179g)을 수득한다. Mp ="143.1" 내지 145.2℃, MH^+ ="680(FAB).

유사한 방법으로, 단계 A의 부분입체이성질체 B (0.07g, 0.129mmol)를 4-플루오로페닐이소시아네이트로 처리하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B 생성물 (0.018g)을 수득한다. Mp ="140.1" 내지 149.4℃, MH^+ ="680(FAB).

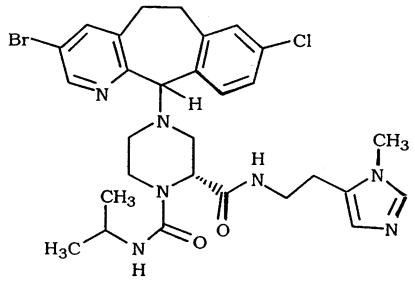
실시예 28



실시예 27의 공정에 따라, 실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.07g, 0.129mmol)를 3차 부틸이소시아네이트와 반응시켜, 백색 고체의 부분입체이성질체 A (0.065g) 를 수득한다. Mp ="125.1" 내지 133.5℃, MH^+ ="642(FAB).

실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 B 및 상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B (0.052g) 를 수득한다. Mp ="128.1" 내지 135.2℃, MH^+ ="642(FAB).

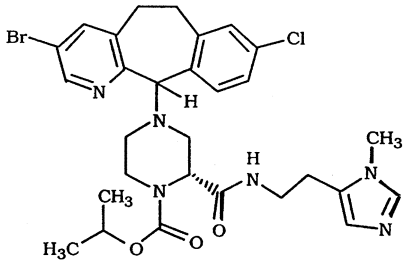
실시예 29



실시예 27의 공정에 따라, 실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.10g, 0.184mmol)를 이소프로필이소시아네이트와 반응시켜, 백색 고체의 부분입체이성질체 A (0.041g) 를 수득한다. Mp ="128.1" 내지 133.3℃, MH^+ ="628(FAB).

실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 B 및 상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B (0.040g) 를 수득한다. Mp ="128.1" 내지 133.4℃, MH^+ ="628(FAB).

실시예 30



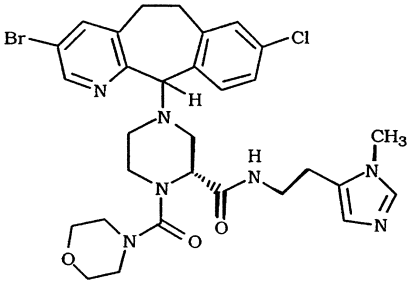
메틸렌 클로라이드 (2ml) 중에 실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.116g, 0.202mmol)을 용해시킨 후, 톨루엔 중의 이소프로필 클로로포르메이트 1.0M 용액 (0.24ml, 0.24mmol) 및 트리에틸 아민 (0.02g, 0.202mmol)을 첨가하고 나서, 질소 대기하에서 밤새 교반시킨다. 메틸렌 클로라이드 (20ml)로 희석시키고, $NaHCO_3$ 수용액으로 세척한 후, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 진공 농축시킨다. 잔류물에 대해 95% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 5% 메탄올을 사용하여 예비 실리카 겔 TLC를 수행하여, 백색 고체의 생성물 (0.044g)을 수득한다.

실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 B 및 상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B (0.038g) 를 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="120.5" 내지 125.5℃, MH^+ ="629" (FAB)

부분입체이성질체 B: Mp ="120.3" 내지 126.1℃, MH^+ ="629" (FAB)

실시예 31



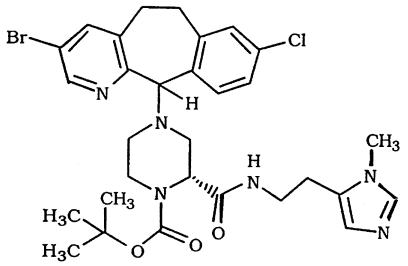
실시예 30의 공정에 따라, 실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.07g, 0.128mmol)를 4-모르폴린카보닐 클로라이드 (0.021g, 0.142mmol) 및 트리에틸아민 (0.035g, 0.256mmol)과 반응시켜, 백색 고체의 부분입체이성질체 A (0.024g)를 수득한다.

실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 B 및 상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B (0.019g)를 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="137.9" 내지 138.9℃, MH^+ ="656" (FAB)

부분입체이성질체 B: Mp ="136.4" 내지 138.6℃, MH^+ ="656" (FAB)

실시예 32



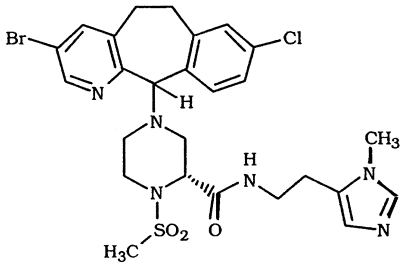
메틸렌 클로라이드 (0.5ml) 중에 실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.07g, 0.129mmol)을 용해시킨 후, 디-3차 부틸디카보네이트 (0.033g, 0.152mmol)을 첨가하고 나서, 질소 대기하에서 밤새 교반시킨다. 메틸렌 클로라이드 (20ml)로 희석시키고, $NaHCO_3$ 수용액으로 세척한 후, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 진공 농축시킨다. 잔류물에 대해 95% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 5% 메탄올을 사용하여 예비 실리카 겔 TLC를 수행하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 A (0.024g)를 수득한다.

실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 B 및 상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B (0.026g) 를 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="127.1" 내지 128.4℃, MH^+ ="643" (FAB)

부분입체이성질체 B: Mp ="134.9" 내지 137.5℃, MH^+ ="643" (FAB)

실시예 33



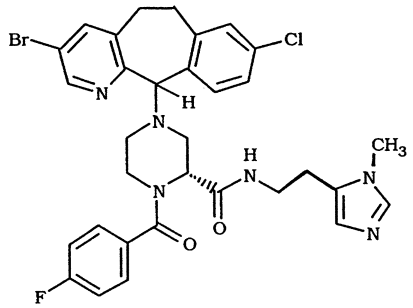
실시예 30의 공정에 따라, 실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.05g, 0.092mmol)를 메틸렌 클로라이드 (1.5ml) 중의 메탄설포닐 클로라이드 (1.1g, 0.10mmol) 및 트리에틸아민 (0.019g, 0.183mmol)과 반응시켜, 백색 고체의 부분입체이성질체 A (0.011g)를 수득한다.

실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 B 및 상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B (0.032g)를 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="138.1" 내지 144.6℃, MH^+ ="621" (FAB)

부분입체이성질체 B: Mp ="139" 내지 145.1℃, MH^+ ="621" (FAB)

실시예 34



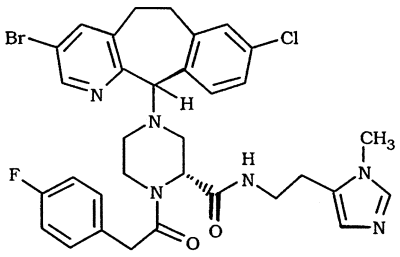
DMF (1.0ml) 중에 실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.07g, 0.129mmol)를 용해시킨 후, 4-플루오로벤조산 (0.023g, 0.167mmol), DEC (0.032g, 0.167mmol), HOBT (0.0225g, 0.167mmol) 및 N-메틸모르폴린 (0.018ml, 0.167mmol)을 첨가하고 나서, 질소 대기하에 밤새 교반한다. 진공 농축시킨 후, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (20ml) 중에 용해시킨다. 1N NaOH 수용액으로 세척한 후, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 진공 농축시킨다. 93% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 7% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 A (0.060g)를 수득한다.

실시예 27의 단계 A의 부분입체이성질체 B 및 상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B를 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="141.5" 내지 145.8℃, MH^+ ="665" (FAB)

부분입체이성질체 B: Mp ="144.9" 내지 148.7℃, MH^+ ="665" (FAB)

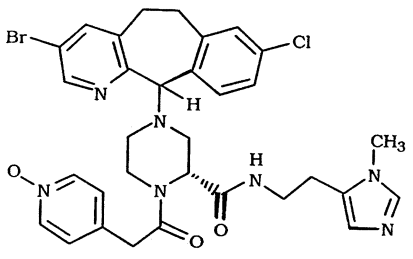
실시예 35



4-플루오로벤조산 대신에 4-플루오로페닐아세트산을 사용하고 실시예 34의 공정에 따라, 백색 고체의 부분입체이성질체 A 생성물을 수득한다. Mp ="132.8" 내지 140.1℃, MH^+ ="679" (FAB).

상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B 생성물을 수득한다. Mp ="132.5" 내지 139.7℃, MH^+ ="679" (FAB).

실시예 36

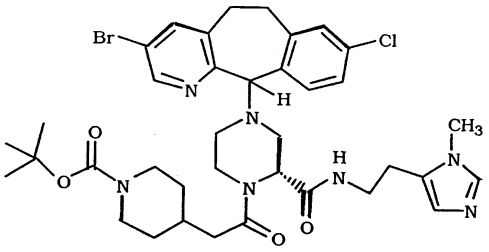


4-플루오로벤조산 대신에 4-피리딜아세트산 N-옥사이드를 사용하고 실시예 34에 따라, 백색 고체의 부분입체이성질체 A 및 B를 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="168.5" 내지 172.4℃, MH^+ ="678" (FAB).

부분입체이성질체 B: Mp ="168.9" 내지 172.3℃, MH^+ ="678" (FAB).

실시예 37

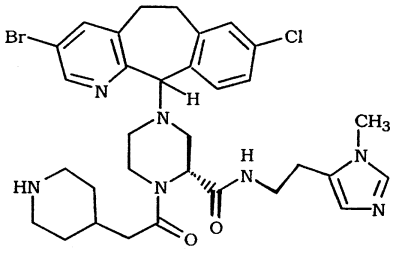


4-플루오로벤조산 대신에 N-t-부톡시카보닐-4-피페리딘아세트산을 사용하고 실시예 34에 따라, 백색 고체의 부분입체이성질체 A 및 B를 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="135.1" 내지 142.1℃, MH^+ ="768" (FAB).

부분입체이성질체 B: Mp ="141.7" 내지 143.2℃, MH^+ ="768" (FAB).

실시예 38



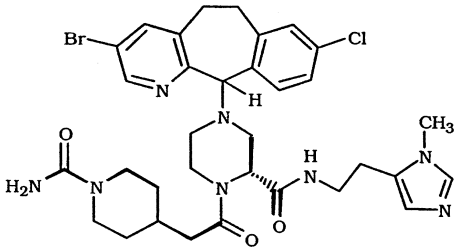
메틸렌 클로라이드 (3ml) 및 트리플루오로아세트산 (3ml) 중에 실시예 37의 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.23g, 0.31mmol)를 용해시킨 후, 3.5 시간 동안 질소 대기하에서 교반한다. 진공 농축시킨 후, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (20ml) 중에 용해시키고 나서, 1N NaOH 수용액으로 세척한다. 유기층을 진공 농축시키고 나서, 80% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 20% 메탄올을 사용하여 예비 실리카 겔 TLC로 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 A (0.113g)를 수득한다.

실시예 37의 단계 A의 부분입체이성질체 B 및 상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B를 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="136.1" 내지 139.5℃, MH^+ ="668" (FAB)

부분입체이성질체 B: MH^+ ="668" (FAB)

실시예 39



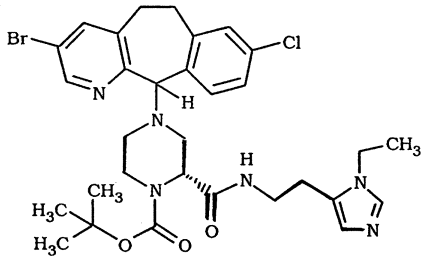
트리메틸실릴 이소시아네이트 (0.013g, 0.121mmol)을 함유하는 메틸렌 클로라이드 (3ml) 중에 실시예 38의 단계 A의 부분입체이성질체 A (0.073g, 0.11mmol)를 용해시킨 후, 밤새 질소 대기하에서 교반한다. 메틸렌 클로라이드 (5ml)로 희석시킨 후, $NaHCO_3$ 포화 수용액(10mL)으로 세척한다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후 진공 농축시킨다. 잔류물에 대해 90% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 10% 메탄올을 사용하여 예비 실리카 겔 TLC로 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 A (0.032g)를 수득한다.

실시예 38의 단계 A의 부분입체이성질체 B 및 상기 공정을 이용하여, 백색 고체의 부분입체이성질체 B를 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="148.2" 내지 151.3℃, MH^+ ="711" (FAB)

부분입체이성질체 B: Mp ="148.1" 내지 150.4℃, MH^+ ="711" (FAB)

실시예 40

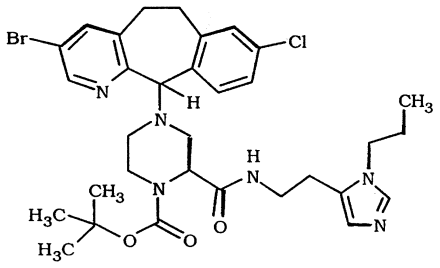


DMF (5ml) 중에 제조 실시예 51의 카복실산 (0.32g, 0.596mmol), 제조 실시예 13의 생성물 (0.108g, 0.775mmol), DEC (0.149g, 0.775mmol), HOBT (0.105g, 0.775mmol) 및 N-메틸모르폴린 (0.13ml)을 용해시킨 후, 밤새 교반한다. 진공 농축시킨 후, 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (20ml) 중에 용해시킨다. $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 97% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 3% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 생성물 (0.2g)을 수득한다. 예비 키랄 크로마토그래피 {키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 100ml/분, 15% 2-프로판올/헥산+ 0.2% 디에틸아민}를 수행하여 2가지의 부분입체이성질체를 분리한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="54" 내지 58℃, MH^+ ="657" (FAB)

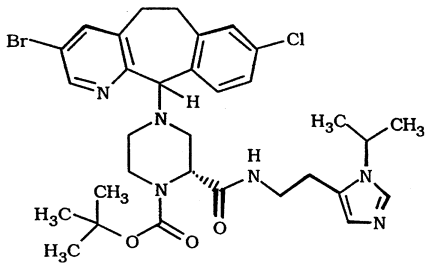
부분입체이성질체 B: Mp ="64" 내지 58℃, MH^+ ="657" (FAB)

실시예 41



제조 실시예 13의 생성물 대신에 제조 실시예 14의 생성물을 사용하고 실시예 40의 공정에 따라, 백색 고체의 생성물을 수득한다. Mp ="116" 내지 123℃, MH^+ ="671" (FAB).

실시예 42

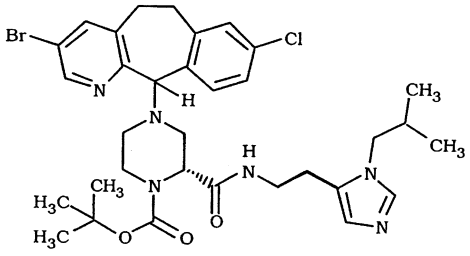


제조 실시예 13의 생성물 대신에 제조 실시예 15의 생성물을 사용하고 실시예 40의 공정에 따라, 백색 고체의 생성물을 수득한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="115" 내지 120℃, MH^+ ="671" (FAB).

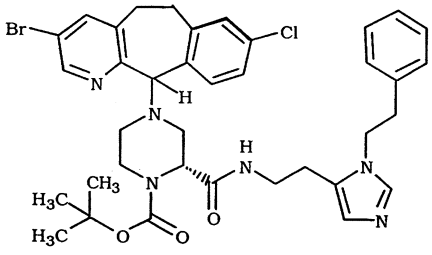
부분입체이성질체 B: Mp ="98" 내지 101℃, MH^+ ="671" (FAB).

실시예 43



제조 실시예 13의 생성물 대신에 제조 실시예 16의 생성물을 사용하고 실시예 40의 공정에 따라, 백색 고체의 생성물을 수득한다. Mp ="120" 내지 122℃, MH^+ ="685" (FAB).

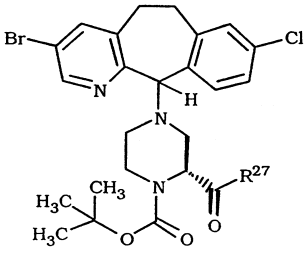
실시예 44



제조 실시예 13의 생성물 대신에 제조 실시예 17의 생성물을 사용하고 실시예 40의 공정에 따라, 백색 고체의 생성물을 수득한다. Mp ="101" 내지 103℃, MH^+ ="733" (FAB).

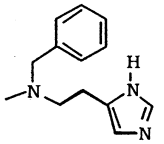
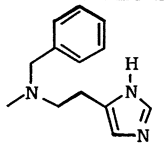
실시예 45 내지 59

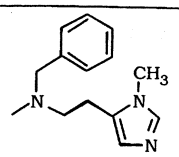
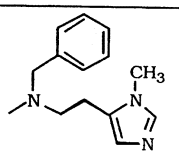
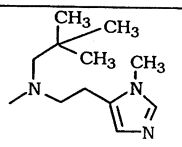
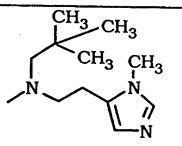
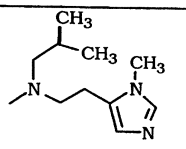
제조 실시예 13의 생성물 대신에 제조 실시예 18 내지 26의 아민 화합물을 사용하고 실시예 40의 공정에 따라, 하기 화합물

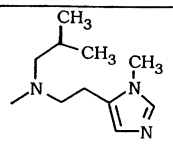
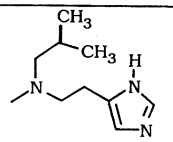
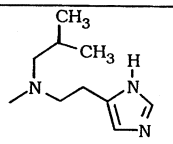
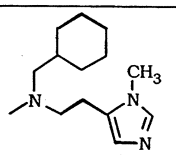
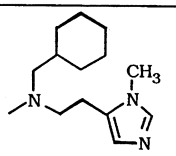


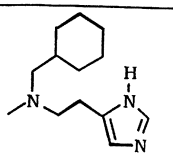
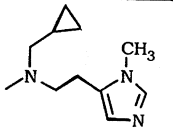
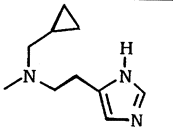
{여기서, R^{27} 은 하기 표 9에 정의된 바와 같다}을 수득한다.

[표 9]

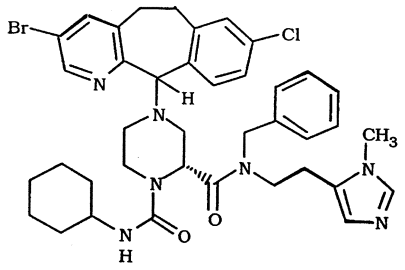
실시예	제조 실시예 (아민)	생성물 R^{27}=	융점 (°C)	질량 스펙트럼 MH+
45	18	 이성질체 A	128-133	719
46	18	 이성질체 B	129-132	719

47	19	 이성질체 A	106-112	733
48	19	 이성질체 B	105-111	733
49	20	 이성질체 A	115-117	713
50	20	 이성질체 B	108-110	713
51	21	 이성질체 A	86-89	699

52	21	 이성질체 B	58-86	699
53	22	 이성질체 A	106-111	685
54	22	 이성질체 B	110-114	685
55	23	 이성질체 A	98-111	739
56	23	 이성질체 B	99-111	739

57	24		136-144	725
58	25		101-103	697
59	26		128-133	683

실시예 60



단계 A

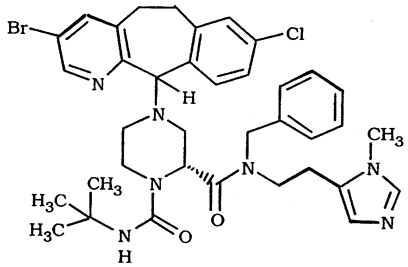
메틸렌 클로라이드 (0.78ml) 중에 실시예 47의 생성물 (0.148g, 0.202mmol)을 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산 (0.45ml)을 첨가하고 나서, 질소 대기하에서 2시간 동안 교반한다. 진공 농축시킨다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (20ml) 중에 용해시킨 후, $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고 나서, $MgSO_4$ 상에서 유기층을 건조시킨 후 진공 농축시켜, 백색 고체의 아민 화합물을 수득한다.

단계 B

메틸렌 클로라이드 (2ml) 중에 단계 A의 생성물 (0.05g, 0.078mmol)을 용해시킨 후, 사이클로헥실 이소시아네이트 (0.015g, 0.118mmol)를 첨가한다. 밤새 교반한 후, 진공 건조시킨다. 99% CH_2Cl_2 (NH_4OH) - 1% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 이성질체 A를 수득한다. Mp ="138" 내지 142℃, MH^+ ="758" (FAB).

실시예 47의 단계 A의 생성물 대신에 실시예 48의 생성물을 이용하고 상기 공정에 따라, 백색 고체의 이성질체 B 생성물을 수득한다. Mp ="130" 내지 139℃, MH^+ ="758" (FAB).

실시예 61



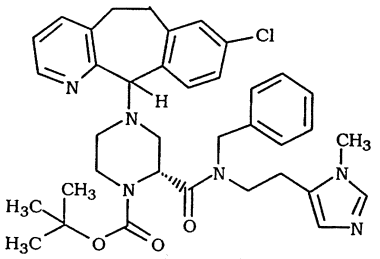
단계 A

단계 B의 사이클로헥실 이소시아네이트 대신에 t-부틸 이소시아네이트를 사용하고, 실시예 47의 생성물을 이용하고, 실시예 60의 공정에 따라, 백색 고체의 이성질체 A 생성물을 수득한다. Mp ="127" 내지 132℃, MH^+ ="732" (FAB).

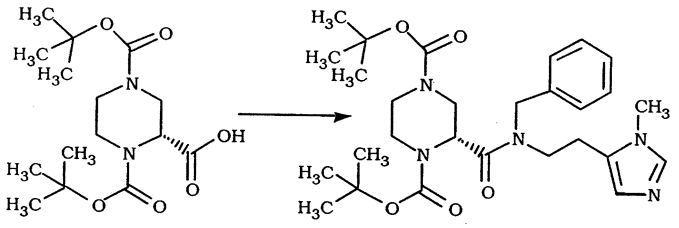
단계 B

실시예 47의 단계 A의 생성물 대신에 실시예 48의 생성물을 사용하고, 단계 B의 사이클로헥실 이소시아네이트 대신에 t-부틸 이소시아네이트를 사용하며, 실시예 60의 공정에 따라, 백색 고체의 이성질체 B 생성물을 수득한다. Mp ="127" 내지 130℃, MH^+ ="732" (FAB).

실시예 62

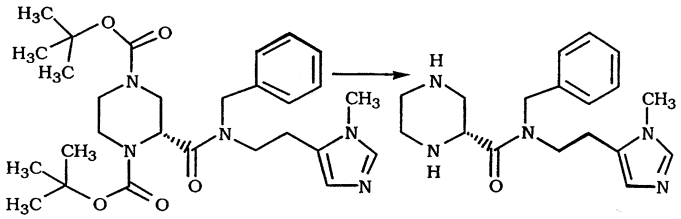


단계 A



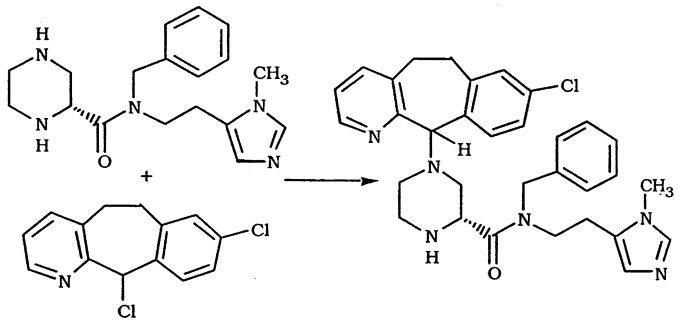
제조 실시예 43의 산 화합물 (0.37g, 1.12mmol), 제조 실시예 19의 생성물 (0.29g, 1.35mmol), DEC (0.289g, 1.46mmol), HOBT (0.197g, 1.46mmol), N-메틸모르폴린 (0.25ml, 2.24mmol)을 DMF (20ml) 중에 용해시킨 후, 질소 대기하에 밤새 교반한다. 진공 농축시킨다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (50ml) 중에 용해시킨 후, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하고 나서, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 진공 농축시킨다. 100% CH_2Cl_2 (NH_4OH)을 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체를 수득한다.

단계 B



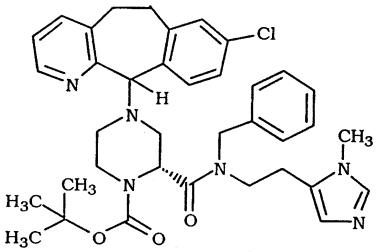
메틸렌 클로라이드 (3ml) 및 트리플루오로아세트산 (2.5ml) 중에 단계 A의 생성물 (0.59g, 1.048mmol)을 용해시킨다. 밤새 교반한 후, 진공 농축시킨다.

단계 C



단계 B의 생성물 (0.5g, 1.048mmol), 8-Cl-트리사이클릭 클로라이드 (0.359g, 1.048mmol) 및 트리에틸 아민 (2.19ml, 15.72mmol)을 메틸렌 클로라이드 (5ml) 중에 용해시킨 후, 밤새 교반한다. 진공 농축시킨 후, 95% CH_2Cl_2 (NH_4OH)-5% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물에 대해 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 생성물을 수득한다.

단계 D

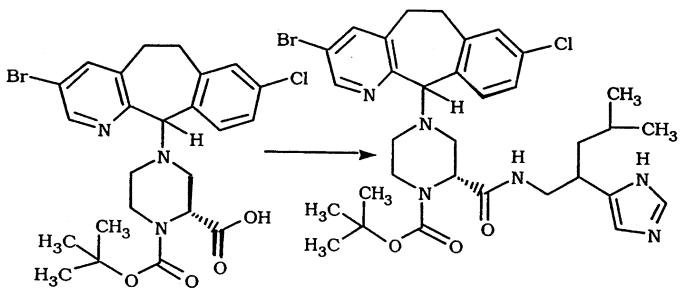


단계 C의 생성물 (0.27g, 0.486mmol)을 메틸렌 (2ml) 중에 용해시킨 후, 디-3차 부틸디카보네이트 (0.125g, 0.57mmol)를 첨가하고 나서, 2시간 동안 교반한다. 진공 농축시킨 후, 예비 키랄 크로마토그래피 {키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 100ml/분, 5% 2-프로판올/헥산+ 0.2% 디에틸아민}를 수행하여 2가지의 부분입체이성질체를 분리한다.

부분입체이성질체 A: Mp ="93.1" 내지 99.8℃, MH^+ ="655" (FAB)

부분입체이성질체 B: Mp ="93.1" 내지 99.8℃, MH^+ ="655" (FAB)

실시예 63

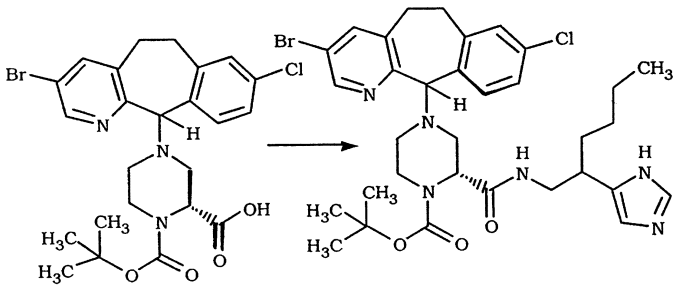


제조 실시예 13의 생성물 대신에 제조 실시예 27의 생성물을 사용하고, 실시예 40의 공정에 따라, 백색 고체의 생성물을 수득한다.

이성질체 혼합물 1: Mp ="148" 내지 151℃, MH^+ ="687" (FAB)

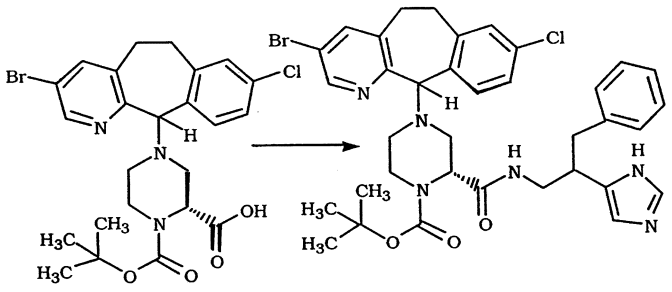
이성질체 혼합물 2: Mp ="110" 내지 114℃, MH^+ ="687" (FAB)

실시예 64



제조 실시예 13의 생성물 대신에 제조 실시예 28의 생성물을 사용하고, 실시예 40의 공정에 따라, 백색 고체의 생성물을 수득한다. Mp ="131" 내지 138℃ (분해), MH^+ ="687" (FAB).

실시예 65

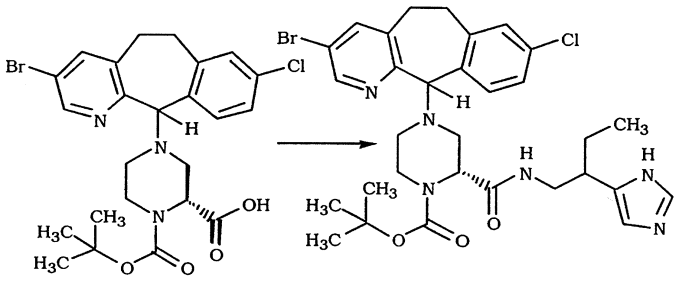


제조 실시예 13의 생성물 대신에 제조 실시예 29의 생성물을 사용하고, 실시예 40의 공정에 따라, 백색 고체의 생성물을 수득한다.

이성질체 혼합물 1: Mp ="148" 내지 157℃, MH^+ ="721" (FAB)

이성질체 혼합물 2: Mp ="120" 내지 126℃, MH^+ ="721" (FAB)

실시예 66

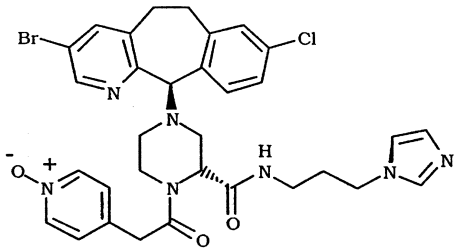


제조 실시예 13의 생성물 대신에 제조 실시예 30의 생성물을 사용하고, 실시예 40의 공정에 따라, 백색 고체의 생성물을 수득한다.

이성질체 혼합물 1: Mp ="146" 내지 154℃, MH^+ ="657" (FAB)

이성질체 혼합물 2: Mp ="122" 내지 127℃, MH^+ ="657" (FAB)

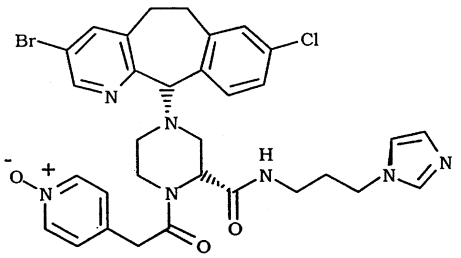
실시예 67



제조 실시예 34의 11R,2R(-) 부분입체이성질체 (0.25g, 0.46mmol), 4-피리딜아세트산 N1-옥사이드 (1998년 2월 17일 특허허여된 US 5,719,148의 제조 실시예 61) (0.0915g, 0.598mmol), DEC (0.1146g, 0.598mmol), HOBT (0.0807g, 0.598mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.0657ml, 0.598mmol)을 무수 DMF (9ml) 중에 용해시킨 후, 이 혼합물을 아르곤 대기하에 25℃에서 96시간 동안 교반하였다. 제조 실시예 40의 단계 A에 기재된 바와 같이 반응을 종료하고, 5% (메탄올 중 10% 농축 NH_4OH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.2434g, 78%)을 수득하였다:

FABMS: m/z 678.0 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) 30.1, 30.3, 30.9, 36.5, 38.5, 44.1, 44.3, 50.7, 52.5; CH: 53.4, 78.3, ~119.1, 126.2, 127.3, 127.3, ~129.1, 130.6, 132.3, ~137.1, 138.6, 138.6, 141.1, 146.9; C: 120.1, 134.2, 134.6, 134.8, 137.1, 140.8, 155.1, 169.2, 169.8; δ_H ($CDCl_3$) 4.31 (1H, s, H_{11}), 4.97 (1H, broad s, C<u>H</u>CO), 6.74 (1H, broad s, Im-H_5), 6.91 (1H, broad s, Im-H_4), 7.02 (1H, broad s, Ar-H), 7.07-7.17 (5H, m, CON<u>H</u>CH_2 and Ar-H), 7.38 (1H, broad s, Im-H_2), 7.56 (1H, s, Ar-H), 8.08, (1H, d, Ar- H), 8.10 (1H, d, Ar-H) 및 8.35ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{23.2°}$ +44.4° (c=10.64mg/2mL, 메탄올).

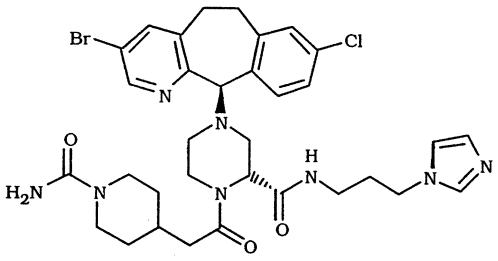
실시예 68



제조 실시예 34의 11S,2R(-) 부분입체이성질체 (0.3g, 0.552mmol), 4-피리딜아세트산 N1-옥사이드 (1998년 2월 17일 특허허여된 US 5,719,148의 제조 실시예 61) (0.110g, 0.718mmol), DEC (0.1375g, 0.718mmol), HOBT (0.0969g, 0.718mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.0788ml, 0.718mmol)을 무수 DMF (9ml) 중에 용해시킨 후, 이 혼합물을 아르곤 대기하에 25℃에서 19시간 동안 교반하였다. 제조 실시예 40의 단계 A에 기재된 바와 같이 반응을 종료하고, 6% (메탄올 중 10% 농축 NH_4OH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.2847g, 80%)을 수득하였다:

FABMS: m/z 678.0 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) 30.1, 30.6, 30.8, 36.5, 38.5, 44.0, 44.4, 51.1, 52.7; CH: 53.4, 78.5, ~119.0, 126.2/126.3, 127.2/127.3, 127.2/127.3, ~129.2, 130.3, 132.4/132.6, ~137.1, 138.7, 138.7, 141.2/141.5, 147.0/147.2; C: 120.1, 134.2/134.4, 134.3, 134.9, 136.9, 141.5, 154.4/154.7, 168.8/169.2, 169.0/169.9; δ_H ($CDCl_3$) 4.30 (1H, s, H_{11}), 4.96 (1H, broad s, C<u>H</u>CO), 6.64 (1H, broad s, CON<u>H</u>CH_2), 6.89-7.02 (3H, broad overlap, Im-H_5, Im-H_4 and Ar-H), 7.10-7.18 (4H, m, Ar-H), 7.33 (1H, broad s, Im-H_2), 7.59 (1H, s, Ar-H), 8.08, (1H, d, Ar-H), 8.10 (1H, d, Ar-H) 및 8.37ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{23.4°}$ +6.9° (c=10.48mg/2mL, 메탄올).

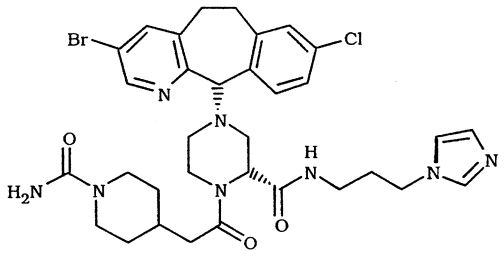
실시예 69



제조 실시예 34의 11R,2R(-) 부분입체이성질체 (0.3g, 0.552mmol), 1-아미노카보닐-4-피페리딜아세트산 (제조 실시예 33) (0.1335g, 0.718mmol), DEC (0.1375g, 0.718mmol), HOBT (0.0969g, 0.718mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.0157ml, 1.436mmol)을 무수 DMF (7ml) 중에 용해시킨 후, 이 혼합물을 아르곤 대기하에 25℃에서 68시간 동안 교반하였다. 제조 실시예 40의 단계 A에 기재된 바와 같이 반응을 종료하고, 6% (메탄올 중 10% 농축 NH_4OH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.3547g, 90%)을 수득하였다:

LCMS: m/z 711.2 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$): 30.3, 30,4, 31.2, 32.0, 32.0, 36.6/37.2, 39.3/39.6, 43.9, 44.4, 44.4, 44.4, 51.0, 51.8; CH: 32.9, 53.0, 78.7, 118.9, 126.2, 129.7, 130.5/130.7, 132.3, 137.3, 141.3, 147.0; C: 120.3, 134.3, 135.1, 137.3, 141.1, 155.1, 157.9, 170.0, 171.9; δ_H ($CDCl_3$) 4.30 (1H, s, H_{11}), 4.89 (2H, s, NCON<u>H</u>$_2$), 4.98 (1H, s, C<u>H</u>CO), 6.92 (1H, broad s, Im-H_5), 6.99 (1H, broad s, Im-H_4), 7.07-7.14 (3H, m, Ar-H), 7.41 (1H, broad s, Im-H_2), 7.57 (1H, s, Ar-H), 7.59 (1H, broad s, CON<u>H</u>CH_2) 및 8.35ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{20.0°}$ +35.5° (c=9.40mg/2mL, 메탄올).

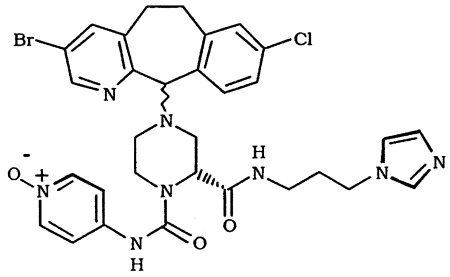
실시예 70



11R-2R(-) 부분입체이성질체 대신에 제조 실시예 34의 11S,2R(-) 부분입체이성질체를 사용하고, 아르곤 대기하에서 68시간 대신에 96시간 동안 교반하는 것을 제외하고는, 실시예 69의 공정에 따라, 본 제목의 화합물 (0.3241g, 83%)을 수득하였다:

LCMS: m/z 711.2 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$): 30.2, 30,6, 31.1, 32.0, 32.0, 36.5/36.8, 39.6/39.7, 43.8, 44.4, 44.4, 44.4, 51.3, 51.6; CH: 32.9, 53.0, 78.8, 119.0, 126.3/126.4, 129.4, 130.4/130.6, 132.5/132.6, 137.1, 141.5, 147.1; C: 120.2, 134.3, 135.0, 137.1, 141.5, 155.1, 158.1, 170.3, 172.4; δ_H ($CDCl_3$) 4.29 (1H, s, H_{11}), 4.55 (2H, s, NCONH$_2$), 4.98 (1H, s, CHCO), 6.23 (1H, t, CONHCH$_2$), 6.92 (1H, broad s, Im-H_5), 7.03 (1H, broad s, Im-H_4), 7.10-7.17 (3H, m, Ar-H), 7.43 (1H, broad s, Im-H_2), 7.59 (1H, s, Ar-H) 및 8.37ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{23.1°}$ +1.0° (c=10.00mg/2mL, 메탄올).

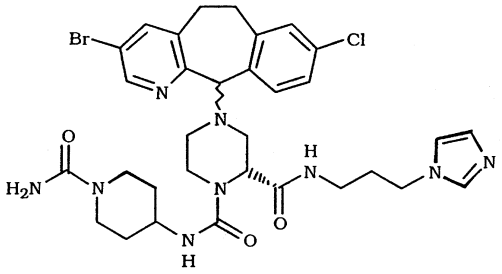
실시예 71



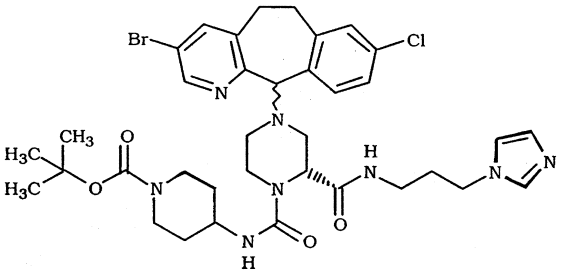
피리딘-4-아실아지드 N1-옥사이드 {참조: J.Med.Chem.,1998,41,877-893} (0.346g, 2.30mmol)을 무수 톨루엔 (30ml) 중에 용해시킨 후, 이 용액을 아르곤 대기하에 환류시키면서 110℃에서 1시간 동안 가열시켰다. 이 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 제조 실시예 141의 제목의 C_{11}-라세미 화합물 (0.250g, 0.46mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 22시간 동안 교반하였다. 이 용액을 증발 건조시킨 후, 4% (메탄올 중 10% 농축 NH_4OH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 잔류물에 대해 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.1265g, 32%)을 수득하였다:

LCMS: m/z 679.2 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2: 30.3, 30.6, 31.0/31.1, 36.7/36.8, 42.6, 44.6, 51.0/51.3, 52.4/52.6; CH: 55.1/55.2, 78.8, 115.8, 115.8, 119.2, 126.3, 129.1, 130.5/130.6, 132.7, 137.2, 138.6, 138.6, 141.4, 147.0/147.2; C: 120.2, 134.2, 134.3, 134.9, 136.9, 141.3, 155.0, 155.2, 170.4; δ_H ($CDCl_3$) 4.34 (1H, s, H_{11}), 4.67 (1H, s, CHCO), 6.89 (1H, d, Im-H_5), 6.99 (1H, d, Im-H_4), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.46 (2H, d, Ar-H), 7.59 (1H, s, Im-H_2), 7.90 (2H, d, Ar-H), 8.39 (1H, s, Ar-H_2) 및 9.77ppm (1H, broad s, NCONH).

실시예 72



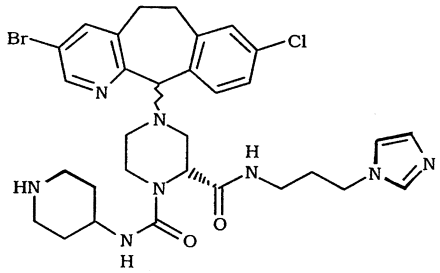
단계 A



1-N-t-부톡시카보닐피페리딘3-아실아지드 (제조 실시예 35의 단계 B)(1.177g, 4.63mmol)를 무수 톨루엔 (150 ml) 중에 용해시킨 후, 이 용액을 아르곤 대기하에 환류시키면서 1시간 동안 110℃에서 가열하였다. 이 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 무수 디클로로메탄 (26ml) 중의 제조 실시예 141의 제목의 C_{11}-라세미 화합물 (0.4g, 0.735mmol)의 용액에 3부 단위 (최초 1.47mmol; 69시간 경과 후 2.21mmol; 93시간 경과 후 0.95mmol)로 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 117시간 동안 교반하였다. 이 용액을 증발 건조시킨 후, 4% (메탄올 중 10% 농축 NHOH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 잔류물에 대해 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.1265g, 32%)을 수득하였다:

LCMS: m/z 679.2 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_3: 28.5, 28.5, 28.5; CH_2: 30.5, 30.6, 31.2/31.3, 32.5, 32.5, 36.6, 41.8, 42.7, 42.7, 44.6, 50.9/51.1, 51.9/52.2; CH: 48.2, 54.9/55.0, 78.9/79.0, ~119.0, 126.4/126.5, ~129.6, 130.5/130.6, 132.8, ~137.1, 141.3/141.4, 147.1/147.3; C: 79.6, 120.3, 134.5, 134.7, 136.9, 141.1, 154.7, 154.8, 157.6, 171.0; δ_H($CDCl_3$) 1.46 (9H, s, CH_3), 4.33 (1H, s, H_{11}), 4.41 (1H, broad s, CHCO), 5.18 (1H, d, NCONH), 6.55 (1H, broad m, $CONHCH_2$), 6.92 (1H, broad s, Im-H_5), 7.08 (1H, broad s, Im-H_4), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.50 (1H, broad s, Im-H_2), 7.59 (1H, d, Ar-H) 및 8.40ppm (1H, s, Ar-H_2).

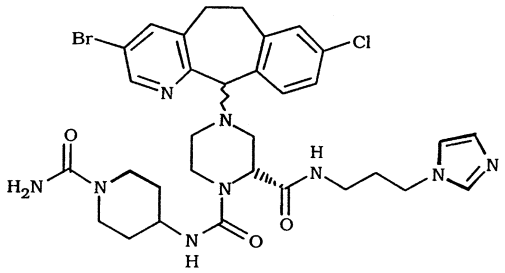
단계 B



단계 A의 제목의 화합물 (0.2361g, 0.307mmol)을 메탄올 (1.61ml) 중에 용해시킨 후, 디옥산 중의 농축 H_2SO_4의 10%(v/v) 용액 (4.18ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤 대기하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 BioRad® AG1-X8 (OH^-) 수지로 이루어진 베드를 거치게 한 후, 이 수지를 메탄올로 세척 제거하였다. 배합된 용출물을 증발 건조시키고, 20% (메탄올 중 10% 농축 NHOH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 잔류물에 대해 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.1984g, 97%)을 수득하였다:

LCMS: m/z 669.2 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2: 30.3, 30.5, 30.9, 31.6, 31.6, 36.3/36.4, 42.3, 42.3, 42.3, 44.3, 50.8/51.2, 52.1/52.4; CH: 47.2/47.3, 54.8, 78.9, 119.1, 126.3, 129.0, 130.5/130.6, 132.7, 137.5, 141.3, 147.0/147.1; C: 120.1, 134.2/134.3, 134.9, 136.9, 141.2, 155.2, 157.7/157.8, 171.2; δ_H ($CDCl_3$) 4.29 (1H, s, H_{11}), 4.61 (1H, broad s, CHCO), 5.72 (1H, broad m, NCONH), 6.85 (1H, m, $CONHCH_2$), 6.92 (1H, broad s, Im-H_5), 6.99 (1H, broad s, Im-H_4), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.57 (1H, s, Ar-H), 7.66 (1H, broad s, Im-H_2) 및 8.37ppm (1H, s, Ar-H_2).

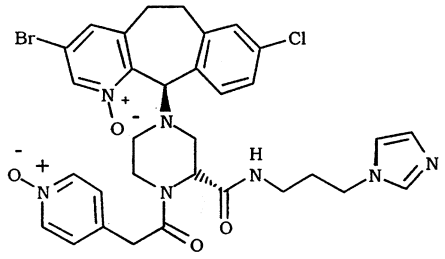
단계 C



단계 B의 제목의 화합물 (0.195g, 0.291mmol)을 무수 디클로로메탄 (10ml) 중에 용해시킨 후, 트리메틸실릴 이소시아네이트 (0.394ml, 2.91mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤 대기하에 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 트리메틸실릴 이소시아네이트 (0.188ml, 0.873mmol)를 추가로 첨가한 후, 이 혼합물을 23시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄 (900ml)으로 희석시킨 후, 중탄산 나트륨 포화 수용액으로 세척시키고 나서, ($MgSO_4$상에서) 건조시킨 후, 여과 및 증발 건조시켰다. 수득한 생성물에 대해, 4% (메탄올 중 10% 농축 NHOH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.1325g, 64%)을 수득하였다:

LCMS: m/z 712.2 (MH^+), δ_C ($CDCl_3$) CH_2: 30.3/30.4, 30.6, 31.0/31.1, 32.4, 32.4, 36.5, 42.0, 43.4, 43.4, 44.4, 50.9/51.2, 52.4/52.6; CH: 48.1, 54.9/55.0, 78.9, 119.0, 126.3/126.4, 129.4, 130.5/130.6, 132.7, 137.3, 141.3/141.4, 147.1/147.2; C: 120.2, 134.2/134.3, 135.1, 136.9, 141.2, 155.1, 157.8/157.9, 158.1, 171.4/171.5; δ_H: ($CDCl_3$) 4.31 (1H, s, H_{11}), 4.53 (1H, broad s, CHCO), 4.75 (2H, broad s, $NCONH_2$), 5.73 (1H, d, NCONH), 6.65 (1H, t, $CONHCH_2$), 6.92 (1H, broad s, Im-H_5), 7.04 (1H, broad s, Im-H_4), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.46 (1H, s, Ar-H), 7.58 (1H, broad s, Im-H_2) 및 8.38ppm (1H, s, Ar-H_2).

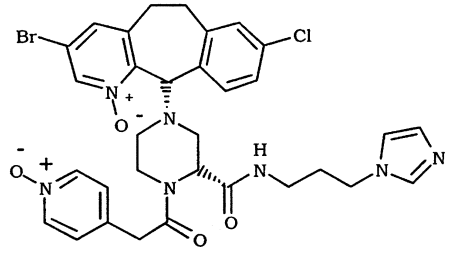
실시예 73



제조 실시예 38의 단계 D의 11R,2R(+) 부분입체이성질체 (0.1647g, 0.294mmol), 4-피리딜아세트산 N1-옥사이드 (0.0586g, 0.382mmol), DEC (0.0733g, 0.382mmol), HOBT (0.0517g, 0.382mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.042ml, 0.382mmol)을 무수 DMF (5ml) 중에 용해시킨 후, 이 혼합물을 아르곤 대기하에 25℃에서 25시간 동안 교반하였다. 제조 실시예 40의 단계 A에 기재된 바와 같이 반응을 종료하고, 2%→6% (메탄올 중 10% 농축 NH_4OH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.1048g, 51%)을 수득하였다:

SIMS: m/z 694.5 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) 30.0, 30.4, 31.0, 36.7, 38.5, 44.1, 44.5, 50.5, 51.3; CH: 53.6, 63.6, 119.1, 126.4, 127.4, 127.4, ~129.1, 130.7, 130.8, 133.4, ~137.2, 138.4/138.6, 138.7, 138.7; C: 118.5, 133.3, 134.6, 134.9, 140.4, 141.4, 147.4, 169.2, 169.9; δ_H($CDCl_3$) 4.98 (1H, broad s, CHCO), 5.70 (1H, s, H_{11}), 6.92/6.97 (1H, broad s, Im-H_5), 7.01 (1H, broad s, Im-H_4), 7.08-7.18 (5H, m, Ar-H), 7.43/7.51 (1H, broad s, Im-H_2), 7.79 (1H, t, $CONHCH_2$), 8.05 (1H, d, Ar-H), 8.09 (2H, d, Ar-H), 8.26/8.31ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{20.0°}$ +82.8° (c=9.11mg/2mL, 메탄올).

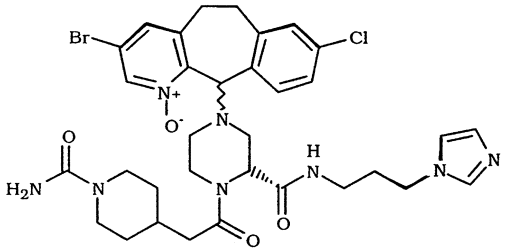
실시예 74



제조 실시예 38의 단계 D의 11S,2R(+) 부분입체이성질체 (0.1576g, 0.281mmol), 4-피리딜아세트산 N1-옥사이드 (0.0560g, 0.366mmol), DEC (0.0702g, 0.366mmol), HOBT (0.0495g, 0.366mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.040ml, 0.366mmol)을 무수 DMF (5ml) 중에 용해시킨 후, 이 혼합물을 아르곤 대기하에 25℃에서 26시간 동안 교반하였다. 제조 실시예 40의 단계 A에 기재된 바와 같이 반응을 종료하고, 2%→6% (메탄올 중 10% 농축 NH_4OH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.1017g, 50%)을 수득하였다:

SIMS: m/z 694.5 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) 29.7, 30.5, 30.8, 36.5, 38.4, 44.2, 44.3, 50.1, 52.3; CH: 53.4, 63.6, ~119.0, 126.4, 127.4, 127.4, ~129.1, 130.3, 130.9, 133.3, ~137.3, 138.3/138.7, 138.7, 138.7; C: 118.4, 133.3, 134.6, 134.8, 140.1, 141.6, 147.4, 169.2, 169.9; δ_H($CDCl_3$) 4.97 (1H, broad s, CHCO), 5.71 (1H, s, H_{11}), 6,58 (1H, t, CONHCH$_2$), 6.88 (1H, broad s, Im-H_5), 6.98/7.03 (1H, broad s, Im-H_4), 7.09-7.21 (5H, m, Ar-H), 7.34/7.41 (1H, broad s, Im-H2), 8.09 (1H, d, Ar-H), 8.10 (2H, d, Ar-H), 8.27/8.28ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{20.0°}$ -12.7° (c=10.08mg/2mL, 메탄올).

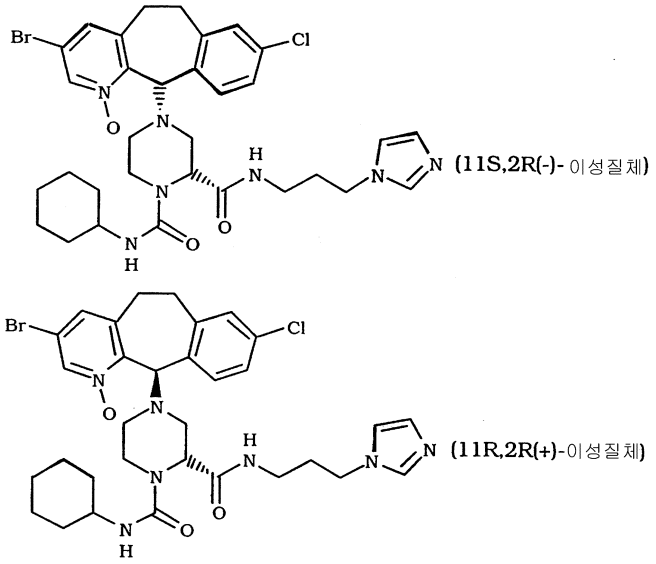
실시예 75



무수 디클로로메탄 (3.8ml) 중의 3-브로모-8,11-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,5]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘 N1-옥사이드 (제조 실시예 38의 단계 C) (0.2656g, 0.74mmol)를, 무수 디클로로메탄 (6ml) 중의 1-[2-[N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-2(R)-피페라진카복스아미드]-2-옥소에틸-1-피페리딘카복스아미드 (제조 실시예 40의 단계 B) (0.3g, 0.74mmol) 및 트리에틸아민 (1.0316ml, 7.40mmol) 에 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 아르곤 대기하에 19시간 동안 교반하였다. 이 용액에 대해, 3.5% (메탄올 중 10% 농축 NH_4OH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.3727g, 69%)을 수득하였다:

LCMS: m/z 727.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2: 29.9/30.1, 30.4/30.5, 31.1/31.2, 32.0, 32.0, 36.5/36.6, 39.6, 44.0/44.4, 44.0/44.4, 44.4, 44.4, 50.5/50.7/51.1, 52.1; CH: 32.9, 53.0/53.1, 63.8, ~119.2, 126.4/126.5, ~129.4, 130.5/130.7, 130.9, 133.4, ~137.2, 138.4; C: 118.5, 133.3/133.4, 134.8/134.9, 140.2/140.5, 141.4/141.6, 147.6/147.8, 158.1, 169.3/170.2, 171.4/172.0; δ_H ($CDCl_3$) 4.60 (1H, s, NCONH$_2$), 4.98 (1H, broad s, CHCO), 5.69 (1H, s, H_{11}), 6.29/6.53 (1H, t, CONHCH$_2$, C_{11}에서 각각 S(-) 및 R(+)이성질체), 6.92 (1H, broad s, Im-H_5), 7.05 (1H, broad s, Im-H_4), 7.14 (2H, m, Ar-H), 7.18 (1H, m Ar-H), 7.20 (1H, m, Ar-H), 7.56 (1H, broad s, Im-H_2) 및 8.27ppm (1H, s, Ar-H_2).

실시예 76



방법 1

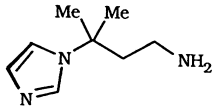
무수 디클로로메탄 (4ml) 중의 3-브로모-8,11-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,5]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘 N1-옥사이드 (제조 실시예 38의 단계 C) (0.2818g, 0.785mmol)를, 무수 디클로로메탄 (4.5ml) 중의 N1-사이클로헥실-N2-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-1,2(R)-피페라진카복스아미드 (하기 참조) (0.2844g, 0.785mmol) 및 트리에틸아민 (1.094ml, 7.85mmol) 에 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 아르곤 대기하에 67시간 동안 교반하였다. 이 용액에 대해, 3% (메탄올 중 10% 농축 NH_4OH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카겔 칼럼 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 라세미 혼합물로서의 본 제목의 화합물 (0.4664g, 87%)을 수득하였다. 이 혼합물에 대해 예비 HPLC {키랄팩 AD®, 5cm×50cm 칼럼, 65% 헥산-35% 이소프로필 알코올-0.2% 디에틸아민}를 수행하여, 11S,2R(-) 부분입체이성질체 및 11R,2R(+) 부분입체이성질체를 순서대로 분리하였다.

11S,2R(-) 부분입체이성질체 (수율: 0.1555g):

LCMS: m/z 684.2 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) 25.0, 25.1, 25.6, 30.1, 30.5, 31.1, 33.7, 33.7, 36.4, 42.4, 44.5, 50.2, 51.5; CH: 49.9, 54.8, 64.1, 119.1, 126.5, 129.3, 130.5, 130.8, 133.5, 137.2, 138.4; C: 118.4, 133.1, 134.9, 140.2, 141.4, 147.8, 157.6, 171.2; δ_H ($CDCl_3$) 4.53 (1H, broad s, C<u>H</u>CO), 4.91 (1H, d, NCONH), 5.68 (1H, s, H_{11}), 6.62 (1H, t, CONHCH$_2$), 6.94 (1H, broad s, Im-H_5), 7.08 (1H, broad s, Im-H_4), 7.15 (1H, m, Ar-H), 7.17 (1H, s, Ar-H), 7.21 (1H, s, Ar-H), 7.23 (1H, m, Ar-H), 7.55 (1H, broad s, Im-H_2) and 8.27ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{20.0°}$ -33.1° (c=8.76mg/2mL, 메탄올).

11R,2R(+) 부분입체이성질체 (수율: 0.1890g):

LCMS: m/z 684.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) 25.1, 25.1, 25.6, 30.3, 30.7, 31.1, 33.7, 33.7, 36.5, 42.3, 44.7, 50.2, 50.7; CH: 50.0, 55.0, 64.2, 119.1, 126.3, 128.8, 130.6, 130.9, 133.5, 137.2, 138.5; C: 118.5, 133.1, 134.7, 140.4, 141.4, 147.5, 157.5, 171.1; δ_H ($CDCl_3$) 4.52 (1H, broad s, CHCO), 4.95 (1H, d, NCONH), 5.69 (1H, s, H_{11}), 6.97 (1H, t, $CONHCH_2$), 6.97 (1H, broad s, Im-H_5), 7.10 (1H, broad s, Im-H_4), 7.13 (1H, m, Ar-H), 7.18 (2H, s, Ar-H), 7.21 (1H, m, Ar-H), 7.69 (1H, broad s, Im-H_2) 및 8.27ppm (1H, s, Ar-H_2); $[a]_D^{20.0°}$ +49.9° (c=10.23mg/2mL, 메탄올).

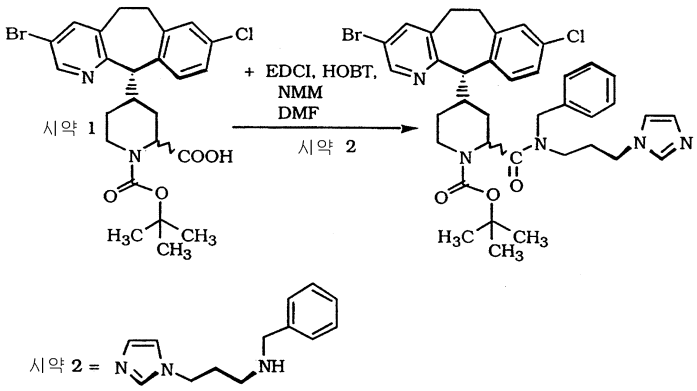


수득한 BOC-보호된 화합물을 TFA로 탈보호시킨 후, 제조 실시예 8의 단계 B의 공정을 수행한다.

방법 2

무수 디클로로메탄 (0.05ml) 중에 11S,2R(-) 부분입체이성질체 (제조 실시예 38의 단계 D) (1mg, 0.00179mmol)를 용해시킨 후, 사이클로헥실 이소시아네이트 (0.0023ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 아르곤 대기하에서 교반하였다. 이 용액을 증발 건조시켜, 키랄 HPLC 상에서 상기한 방법 1에서 제조한 11S,2R(-) 부분입체이성질체와 동일한 본 제목의 화합물을 수득하였다.

실시예 77

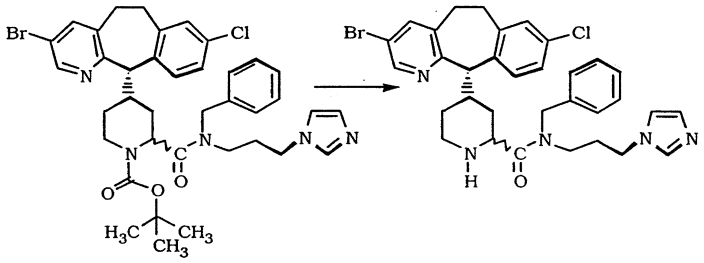


실온(20℃)에서 DMF (무수, 2ml) 중의 BOC-산 (시약 1, 제조 실시예 41) (0.45g, 0.842mmol), EDCI (200mg, 1.043mmol), HOBT (130mg, 0.962mmol) 및 N-메틸 모르폴린 (0.2ml, 1.81mmol)의 용액에 제조 실시예 74의 이미다졸 화합물 (시약 2) (250mg, 1.16mmol)을 첨가하였다. 수득한 용액을 밤새 20℃에서 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 물 (70ml) 및 EtOAc (120ml)를 첨가하였다. 유기층을 분리한 후, 10% Na_2CO_3 용액 (50ml)으로 세척하고 나서, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 증발시켜 오일을 수득한 후, 100% EtOAc를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 생성물 (300mg) - 4가지 이성질체 A, B, C 및 D의 혼합물 - 을 수득하였다.

질량 스펙트럼: 고선명도(ES) MH^+ - 계산치: 732.2316, 측정치: 732.2332.

실시예 78

단계 A



50% 트리플루오로아세트산-CH_2Cl_2 중의 실시예 77의 제목의 화합물 (이성질체 A, B, C 및 D) (150mg, 0.205mmol)의 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 물 (25ml) 및 10% NaOH (4ml)를 첨가하고 나서, CH_2Cl_2 (2×100ml)로 추출하였다. 유기층을 분리한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 용매를 증발시켜 고체를 수득한 후, 2% NH_4OH를 함유하는 3% MeOH-CH_2Cl_2을 이용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여 정제하여, 백색 고체의 본 제목의 화합물 (70mg, 54%)을 수득하였다:

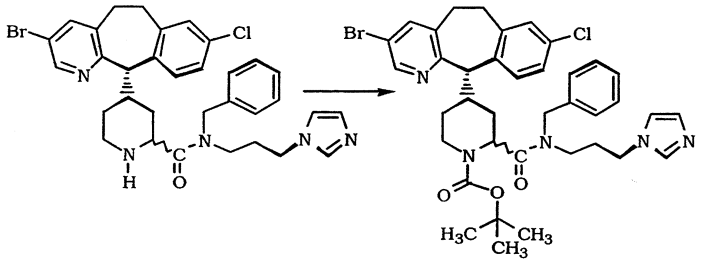
2가지의 이성질체의 혼합물 (C 및 D)로서의 생성물 (생성물 1)을 수득하였다: 질량 스펙트럼 FABS(MH^+) 632.

추가로 용출시켜 백색 고체 (25mg, 20%)를 수득하였다. 이 생성물은 2가지의 이성질체의 혼합물 (A 및 B, 생성물 2)이다: 질량 스펙트럼 FABS(MH^+) 632.

40% IPA-헥산으로 키랄셀 AD 칼럼 상에서 용출시켜 생성물 2를 단일 이성질체로 분리하여, 백색 고체의 이성질체 A [FABS(MH^+) 632]를 수득한 후, 추가로 용출시켜 이성질체 B [FABS(MH^+) 632]를 수득하였다.

아래의 단계 B에 기재된 바와 같이, 생성물 1을 이성질체 C 및 D로 유도 및 분리하였다.

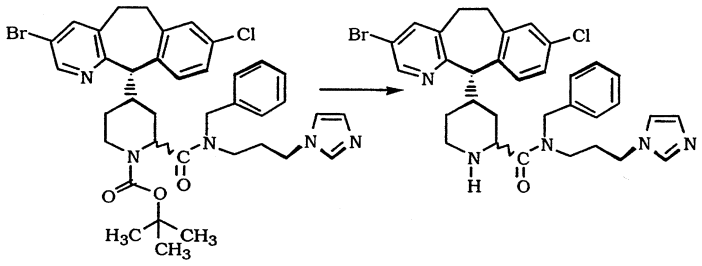
단계 B



CH_2Cl_2 (10ml) 중의 생성물 1 (단계 A, 이성질체 C 및 D) (150mg, 0.237mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (2ml) 중의 디-3차 부틸디카보네이트 (65mg, 0.29mmol) 용액을 0℃에서 첨가한 후, 20℃에서 10분간 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시킨 후, 물 (5ml), 10% NaOH (2ml) 및 CH_2Cl_2 (10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 나서, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 여과 및 용매를 증발시켜 오일을 수득한 후, 3% (v/v) MeOH:CH_2Cl_2를 용출제로 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 2가지의 이성질체의 혼합물로서의 백색 고체의 생성물 (150mg)을 수득하고 나서, 30% IPA-헥산/0.2% 디에틸아민으로 키랄셀 AD 칼럼 상에서 용출시켜 분리하여, 이성질체 C (60mg) [$C_{38}H_{44}N_5O_3BrCl$에 대한 질량 스펙트럼 FABS(MH^+): 계산치 - 734.2296, 측정치 - 734.2304]를 수득한 후, 추가로 용출시켜 이성질체 D (70mg) [질량 스펙트럼 FABS(MH^+): 계산치 - 734.2296, 측정치 - 734.2305]를 수득하였다.

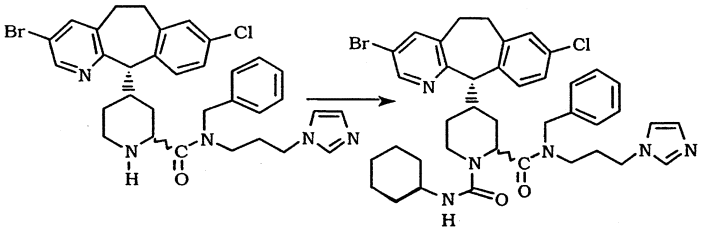
실시예 79

단계 A



실시예 78의 단계 A의 공정에 따라, 단계 B의 이성질체 C 생성물의 BOC 그룹을 제거하여, 백색 고체로서의 본 제목의 이성질체 C 생성물을 수득하였다. 질량 스펙트럼 FABS(MH^+): 632.

단계 B



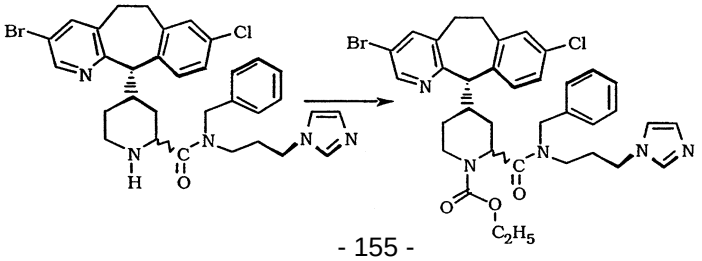
CH_2Cl_2 (3ml) 중의 이성질체 A (실시예 78의 단계 A) (25mg, 0.039mmol)의 용액에 사이클로헥실 이소시아네이트 (0.025ml, 0.19mmol)를 0℃에서 첨가한 후, 20℃에서 30분간 교반하였다. 메틸렌 클로라이드 (20ml) 및 물 (20ml)을 첨가하였다. 유기층을 분리한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 나서, 여과 및 용매를 증발시켜 잔류물을 수득한 후, 2% (v/v) MeOH:CH_2Cl_2를 용출제로 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 생성물 (이성질체 A) (25mg)을 수득하였다. $C_{40}H_{47}O_2N_6ClBr$에 대한 고선명도 질량 스펙트럼 (ES): 계산치 - 757.2632 (Br="79)," 측정치 - 757.2643.

이성질체 A 대신에 균등한 양의 이성질체 B (실시예 78의 단계 A)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 공정에 따라, 본 제목의 이성질체 B 생성물을 수득하였다. 질량 스펙트럼 (FABS, HRMS): 계산치 - 759.2612 (Br="81)," 측정치 - 759.2626.

이성질체 A 대신에 균등한 양의 이성질체 C (실시예 79의 단계 A)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 공정에 따라, 본 제목의 이성질체 C 생성물을 수득하였다. 질량 스펙트럼 (ES, MH^+): 757 (Br="79).

이성질체 C 및 D의 혼합물 (실시예 78의 단계 A의 생성물 1)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 공정에 따라, 본 제목의 이성질체 C 및 D의 혼합물을 수득하였다. 질량 스펙트럼 (ES, MH^+): 757.

실시예 80



CH_2Cl_2 (2ml) 중의 이성질체 A (실시예 78의 단계 A) (20mg, 0.03mmol)의 용액에 에틸 클로로포르메이트 (0.1ml, 1.04mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 트리에틸아민 (0.1ml, 0.7mmol)을 첨가한 후, 이 용액을 20℃에서 30분간 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 2% NH_4OH를 함유하는 3% (v/v) MeOH:CH_2Cl_2를 용출제로 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물에 대해 크로마토그래피를 수행하여, 백색 고체의 이성질체 A 생성물 (20mg)을 수득하였다. 질량 스펙트럼 (ES, MH^+) 704.

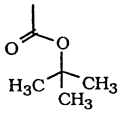
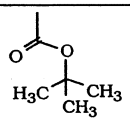
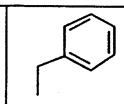
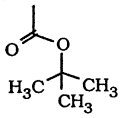
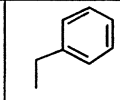
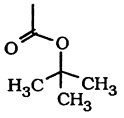
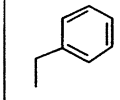
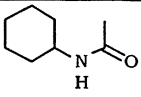
이성질체 A 대신에 균등한 양의 이성질체 B (실시예 78의 단계 A)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 공정에 따라, 본 제목의 이성질체 B 생성물을 수득하였다. 질량 스펙트럼 (ES, MH^+) 704: HRMS (ES) 계산치 - 704.2003 (Br=" 79)," 측정치 - 704.2012.

실시예 81 내지 85

적합한 이소시아네이트 또는 클로로포르메이트와 함께 제조 실시예 9.1 또는 111.1의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 127 및 80의 공정에 따라, 하기 화합물 

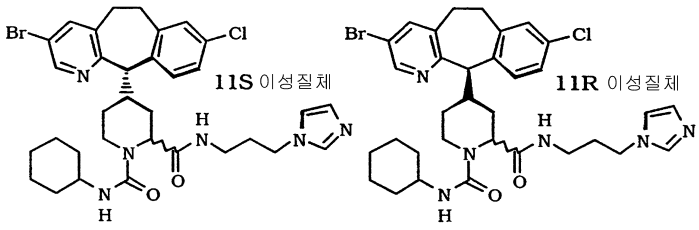
{여기서, R^8 및 R^{14} 는 하기 표 10에 정의된 바와 같다}을 수득하였다.

[표 10]

실시예	R^8	R^{14}	이성질체	MS
81 (제조 실시예 9.1의 생성물 및 디-t-부틸디카보네이트)	H		A 및 B (R,S)	Fabs (MH) 565
82 (제조 실시예111.1의 생성물 및 디-t-부틸디카보네이트)			A 및 B (R,S)	ES (MH) 655
83 (제조 실시예 111.1의 생성물 및 디-t-부틸디카보네이트)		 $[\alpha]_D^{20}$=+2.5°	A (R(+))	ES (MH) 655
84 (제조 실시예 111.1의 생성물 및 디-t-부틸디카보네이트)		 $[\alpha]_D^{20}$=-34.9°	B (S(-))	ES (MH) 655
85 (제조 실시예 111.1의 생성물 및 사이클로헥실 이소시아네이트)			A 및 B (R,S)	ES (MH) 680

실시예 83 및 84의 화합물은 키랄셀 AD 칼럼상에서 분리되었다.

실시예 86

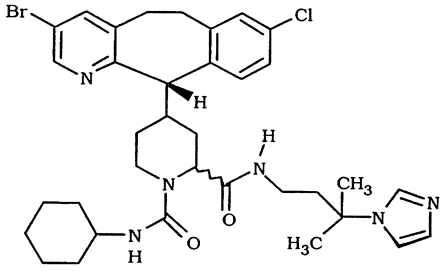


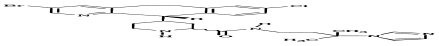
실시예 77에 기재된 제조 실시예 74의 N-벤질 치환된 이미다졸 대신에 이와 균등량의 1-(3-아미노프로필)이미다졸을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 77 내지 79의 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 수득하였다.

11S 이성질체: 질량 스펙트럼: FABS(MH$^+$) 667 (Br="79)" HRMS 계산치 (MH) $_{33}H_{41}N_6O_2Cl(81)Br$ 669.2142, 측정치 669.2151.

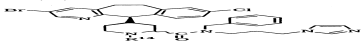
11R 이성질체: FABS (MH$^+$) 667.

실시예 86A

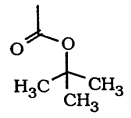
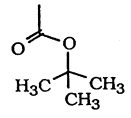
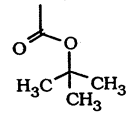
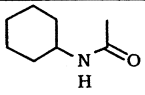
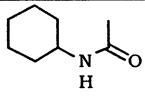


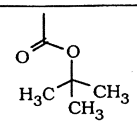
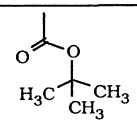
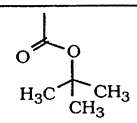
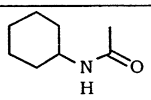
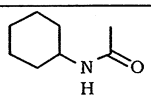
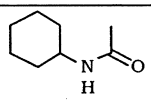
제조 실시예 1의 단계 D의 이미다졸 화합물을 사용하고, 실시예 77 및 실시예 79의 단계 A의 공정에 따라, 화합물  을 수득하였다. 실시예 79의 단계 B의 공정에 따라, 이 화합물을 사이클로헥실 이소시아네이트와 반응시켰다. 질량 스펙트럼: FABS (MH) 695 (Br="79)" 669.2142.

실시예 87 내지 97

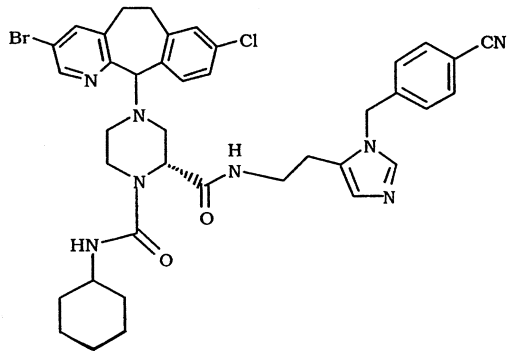
11(R) 이성질체를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 77 내지 80의 공정에 따라, 화합물  {여기서, R^{14} 은 하기 표 11에 정의된 바와 같다}을 수득하였다.

[표 11]

실시예	R^{14}	이성질체	질량 스펙트럼 측정치 (계산치)
87		A, B, C, D	732.2343 (732.2316)
88		A	732.2332 (732.2316)
89		B	734.2305 (743.2296)
90		A	757.2641 (757.2632)
91		B	759.2618 (759.2612)

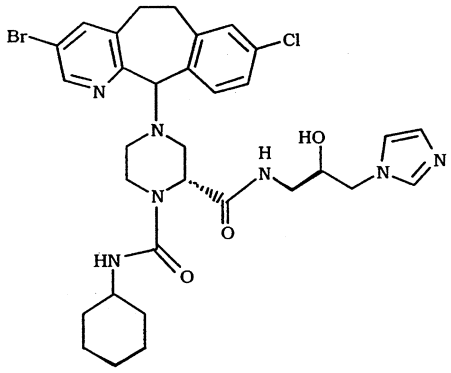
92		C	734.2296 (732.2296)
93		D	734.2297 (734.2296)
94		C, D	734.2318 (734.2296)
95		C	759.2611 (759.2612)
96		D	759.2618 (759.2612)
97		C, D	759.2626 (759.2612)

실시예 98



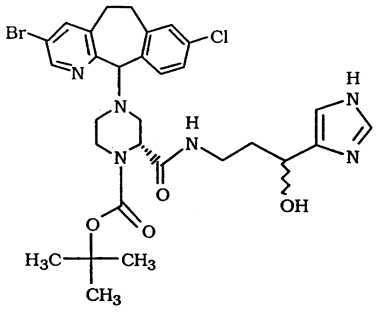
제조 실시예 45의 생성물 (0.6g)을 디클로로메탄 (6ml) 중에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산 (6ml)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 2시간 경과 후, 반응 혼합물을 증발시켜 오일을 수득하였다. 이 오일을 N,N-디메틸포름아미드 중에 용해시킨 후, 트리에틸아민 (0.445ml, 3 당량)을 첨가하고 나서, 3-브로모-8,11-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘 (0.39g, 113mmol)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 첨가한 후, 이 생성물을 에틸아세테이트로 3회 추출하여, 용매를 감압하에 제거하여 조 오일을 수득하여, 용출제로서 2%→4% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 실행하여 정제하였다. 분획-함유 생성물을 수집하여, 순수한 본 제목의 화합물 (0.34g)을 수득하였다. 이 화합물에 대해 20% 이소프로판올/헥산을 사용하여 키랄 테크날러지 AD 칼럼 상에서 HPLC를 수행하여, 순수한 에난티오머로 분리하였다. 이성질체 1: mp ="148.3" 내지 157.5℃; 이성질체 2: mp ="148.3" 내지 157.5℃.

실시예 99



디클로로메탄 (3ml) 및 트리플루오로아세트산 (3ml) 중에 제조 실시예 48의 제목의 화합물 (0.487g)을 용해시킨 후, 이러한 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증발 건조시킨 후, N,N-디메틸-포름아미드 (10ml) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (1.42ml, 10 당량)을 첨가한 후, 3-브로모-8,11-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조-[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘 (화합물 42.0) (0.45g, 1.2 당량)을 첨가하고 나서, 이러한 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 첨가하고 나서, 생성물을 에틸아세테이트로 3회 추출하여, 용매를 감압하에 증발시킨 후에 조 오일을 수득한 후, 용출제로서 2%→4% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 실행하여 정제하였다. 분획-함유 생성물을 수집하여, 이성질체 혼합물로서의 순수한 본 제목의 화합물 (0.26g)을 수득하였다. 20-30% 이소프로판올/헥산을 사용하여 키랄 테크날러지 AD 칼럼 상에서 HPLC를 수행하여, 이성질체를 분리하였다. 이성질체 1: mp ="192." 7 내지 194.3℃; 이성질체 2: mp ="189.2" 내지 190.7℃.

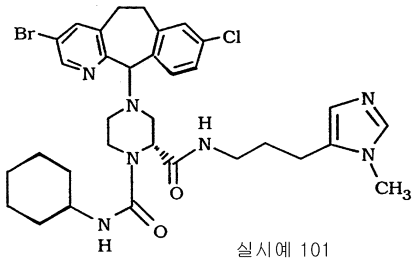
실시예 100



디클로로메탄 (10ml) 및 물 (15μℓ)의 혼합물 중에서 제조 실시예 52의 제목의 화합물 (0.3g, 0.5mmol)을 교반한 후, 데스-마틴 페리오디난 (0.32g, 1.5 당량)을 첨가하고 나서, 이러한 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 24시간 경과 후, 반응 혼합물을 20% Na_2SO_4 용액으로 세척하고 나서 중탄산 나트륨 용액으로 세척한 후, 진공하에 증발 건조시켰다. 이러한 화합물을 디클로로메탄 중에 용해시킨 후, 4-요오도-1-트리틸-이미다졸 (89mg) 및 에틸마그네슘브로마이드 (에테르 중 3M 용액, 66μℓ)의 미리 혼합된 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 나서, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이러한 반응 혼합물을 염화 암모늄 포화 수용액에 부은 후, 이러한 생성물을 디클로로메탄으로 추출하여 조 생성물을 수득한 후에, TFA로 탈보호시키고 $(BOC)_2O$을 BOC 그룹에 도입한 후에 예비 TLC로 정제하여 본 제목의 화합물 (52mg)을 수득하였다.

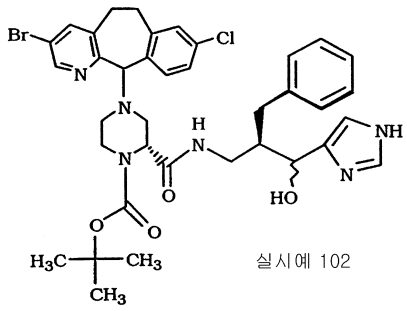
실시예 101 및 102

실시예 98 내지 100의 공정과 유사한 공정을 이용하여, 하기 화합물을 수득한다:



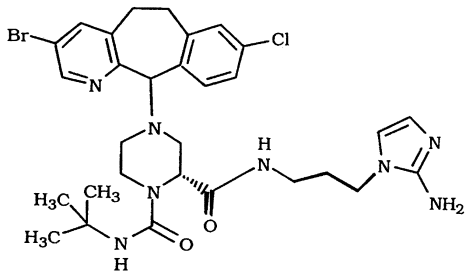
실시예 101

및



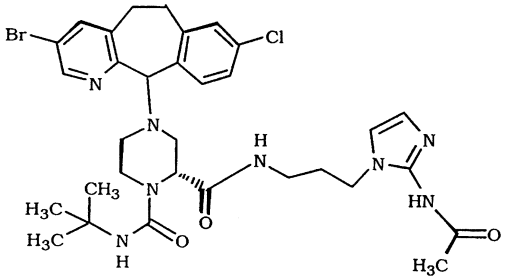
실시예 102

실시예 103



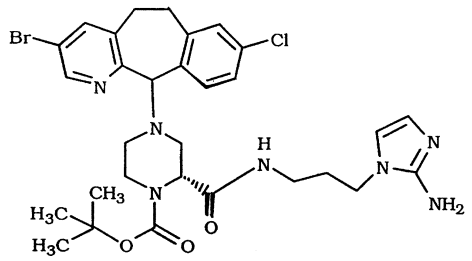
디클로로메탄 (1ml) 중에 제조 실시예 58의 제목의 화합물을 용해시킨 후, 3차 부틸이소시아네이트 (68μℓ)를 첨가한 후, 이러한 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 조 생성물을 수득한 후, 에테르를 첨가하고 나서 갈색 고체의 생성물을 수집하여 예비 박막층 크로마토그래피를 수행한 후 33% HBr/HOAc와 함께 교반하여 본 제목의 화합물 (20mg)을 수득하였다. FABMS M^{+1} ="659.

실시예 104



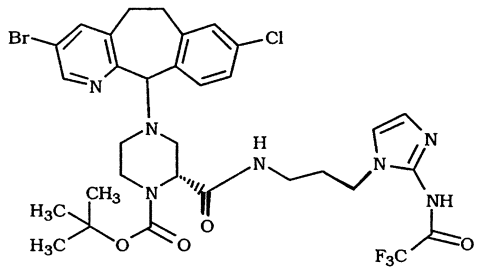
디클로로메탄 (5ml) 중에 실시예 103의 제목의 화합물 (50mg)을 용해시킨 후, 아세트산 무수물 (0.5ml)을 첨가하였다. 18시간 경과 후에 반응 혼합물을 증발 건조시키고 나서, 예비 tlc로 크로마토그래피를 수행하여, 순수한 본 제목의 생성물 (39mg)을 수득하였다. FABMS MH^{+} ="699.

실시예 105



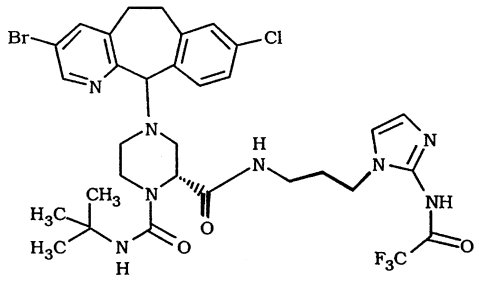
1-아미노-3-프로판올 대신에 1-(3-아미노프로필)-2-아미노이미다졸을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 52의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 사용하여, 본 제목의 화합물 (65%)을 제조하였다. FABMS MH^{+} ="660.

실시예 106



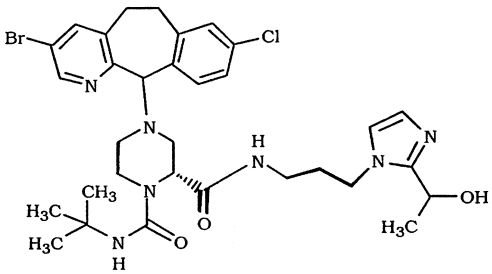
실시예 103의 제목의 화합물 대신에 제조 실시예 105의 제목의 화합물을 사용하고, 아세트산 무수물 대신에 트리플루오로아세트산 무수물을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 104의 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 제조하였다. FAB MS MH^+ ="756.

실시예 107



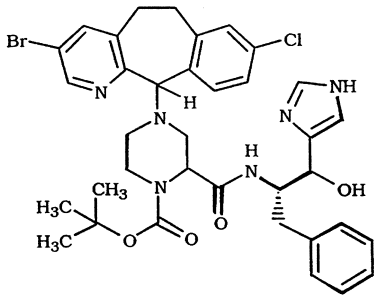
아세트산 무수물 대신에 트리플루오로아세트산 무수물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 104의 공정에 따라, 순수한 본 제목의 화합물을 수득하였다. FABMS MH^+ ="755.

실시예 108



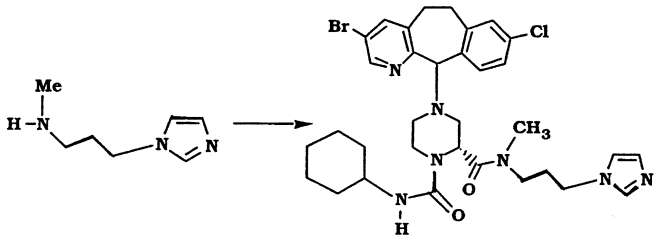
제조 실시예 102의 단계 C의 제목의 화합물 대신에 제조 실시예 60의 제목의 화합물을 사용하고, 사이클로헥실 이소시아네이트 대신에 3차 부틸 이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 110의 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 제조하였다. FABMS MH^+ ="688.

실시예 109



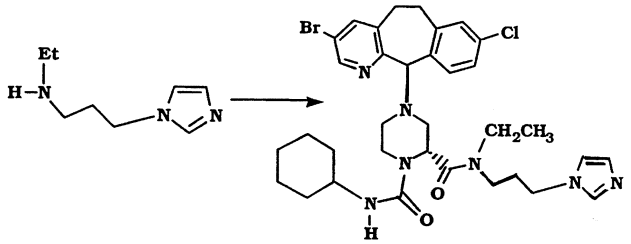
1-아미노-3-프로판올 대신에 2-S-벤질-3-R,S-하이드록시-히스타민을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 52의 공정에 따라, 본 제목의 화합물을 제조하였다. FABMS MH^+ ="737.

실시예 110



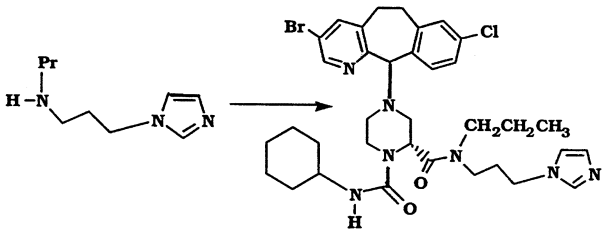
제조 실시예 102의 단계 C의 제목의 화합물 (0.28g, 2mmol), 제조 실시예 44의 제목의 화합물 (0.5g, 2mmol) 및 무수 CH_2Cl_2 (5ml)의 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. 사이클로헥실-이소시아네이트 (0.51ml, 4mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, 잔류물을 CH_2Cl_2 (10ml) 및 트리플루오로아세트산 (10ml)으로 희석시키고 나서, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, 무수 DMF (5ml) 으로 희석시키고 나서, 여기에 N-메틸모르폴린 (2.2ml, 20mmol) 및 트리사이클릭 클로라이드 (화합물 42.0) (0.83g, 2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공 농축시키고 나서, 용출제로서 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5% MeOH-95% CH_2Cl_2 을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 부분입체이성질체 혼합물로서의 본 제목의 화합물 (갈색 고체, 95mg, 7%, MH^+ ="682," mp ="118.4℃)을" 수득하였다.

실시예 111



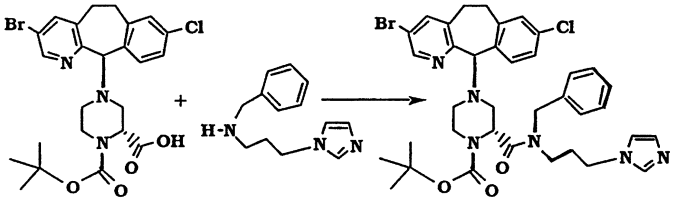
제조 실시예 103의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 110의 제목의 화합물을 제조하는 데에 사용한 공정과 유사한 공정을 이용하여, 부분입체이성질체 혼합물로서의 본 제목의 화합물 (갈색 점성 고체, 28.7mg, 2%, MH^+ ="696," mp ="79.3℃)을" 수득하였다.

실시예 112



제조 실시예 104의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 110의 제목의 화합물을 제조하는 데에 사용한 공정과 유사한 공정을 이용하여, 부분입체이성질체 혼합물로서의 본 제목의 화합물 (갈색 고체, 18.5mg, 1%, MH^+ ="710," mp ="63.8" 내지 67.4℃)을 수득하였다.

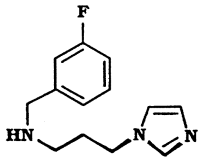
실시예 113



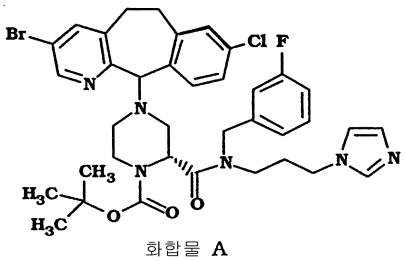
HOBT (3.34g, 25mmol), DEC (4.79g, 25mmol), 제조 실시예 74의 제목의 화합물 (4.32g, 20mmol), NMM (5.5 ml, 50mmol) 및 무수 DMF (20ml)를 제조 실시예 51의 제목의 화합물 (10.04g, 19mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 $MgSO_4$상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH-98% CH_2Cl_2을 사용하여 잔류물에 대해 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 부분입체이성질체 혼합물로서의 본 제목의 화합물 (4.92g, 36%, MH^+ ="733)을" 수득하였다.

실시예 114

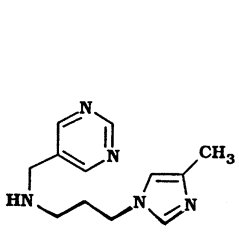
N-치환된 이미다졸릴알킬 아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 113의 공정을 사용하는 경우, 하기의 화합물을 수득할 수 있다:



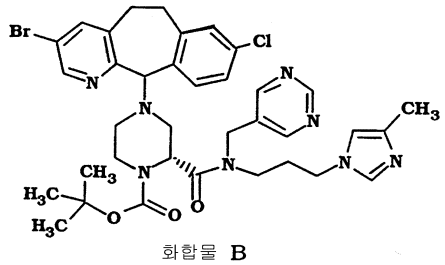
아민 A



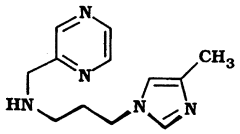
화합물 A



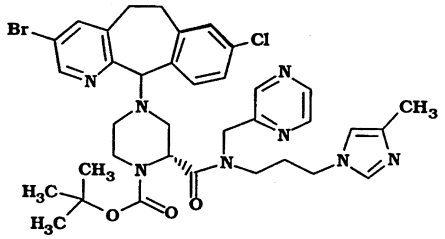
아민 B



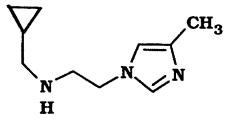
화합물 B



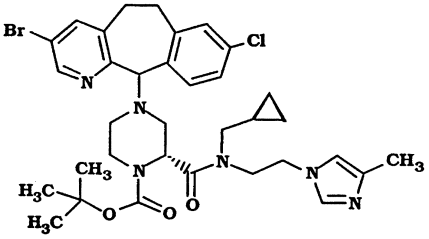
아민 C



화합물 C



아민 D

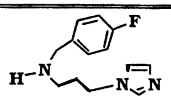
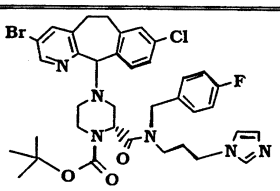
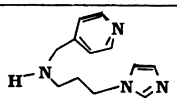
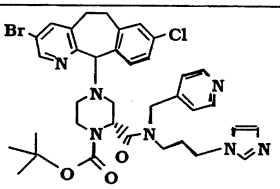
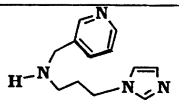
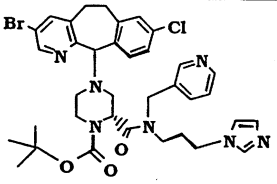
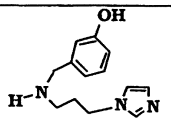
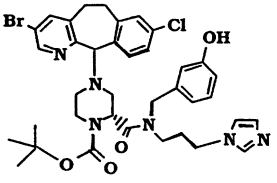
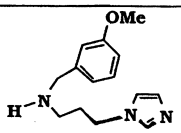
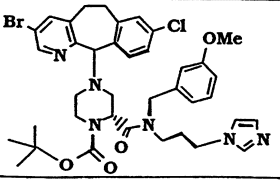


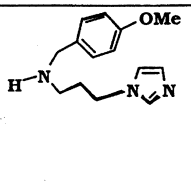
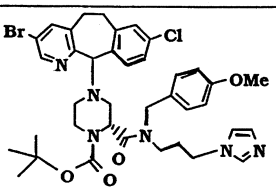
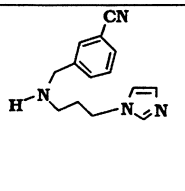
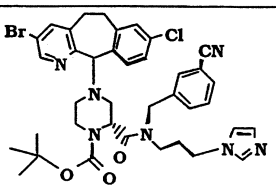
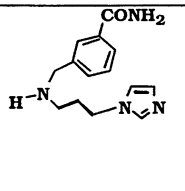
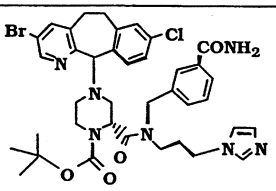
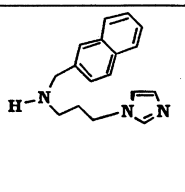
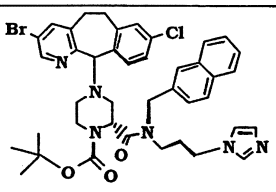
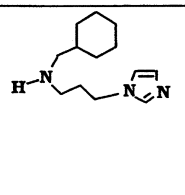
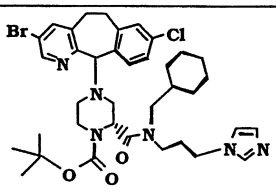
화합물 D

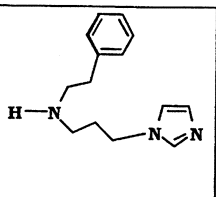
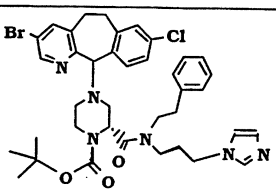
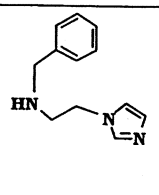
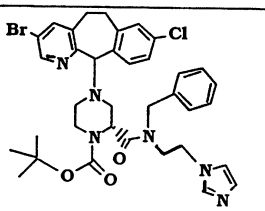
실시예 115 내지 126

하기 표 12의 N-치환된 이미다졸릴알킬 아민 (이미다졸) 및 제조 실시예 51의 카복실산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 113의 공정에 따라, 표 12의 생성물을 수득하였다.

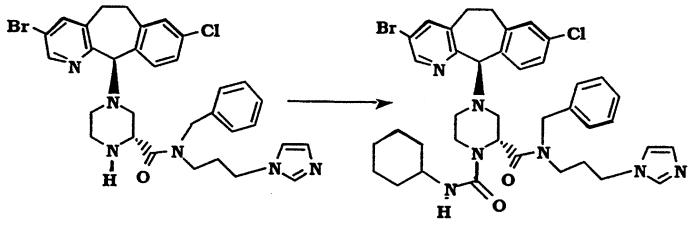
[표 12]

실시예	아민	생성물	1. %수율 2. MH^+ 3. mp (°C)
115			1. 19 2. 751 3. 105.4
116			1. 27 2. 734 3. 반고체
117			1. 35 2. 734 3. 반고체
118			1. 52 2. 749 3. 오일
119			1. 18 2. 763 3. 65-70

120			1. 48 2. 763 3. 125-130
121			1. 20 2. 758 3. 반고체
122			1. 19 2. 776 3. 반고체
123			1.15 2. 783 3. 85-90
124			1. 12 2. 739 3. 반고체

125			1. 35 2. 747 3. (A): 86 (B) 84.7
126			1. 15 2. 719 3. (A): 206.7 (B) 121.2-130.4

실시예 127

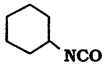
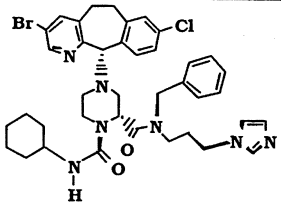
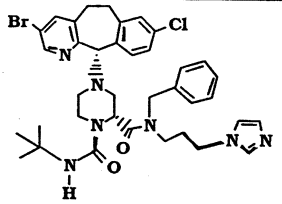
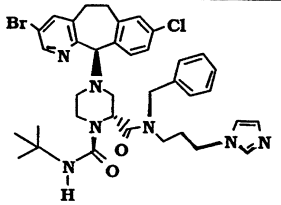


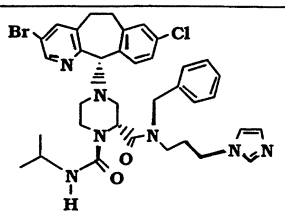
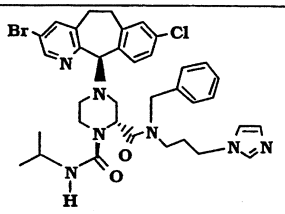
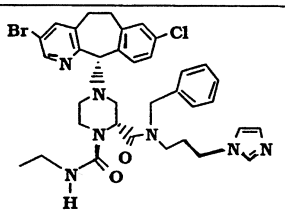
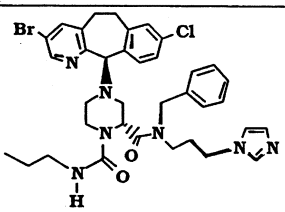
무수 CH_2Cl_2 (10ml) 중에 제조 실시예 109의 제목의 화합물 (11R,2R 부분입체이성질체 B, 1.7g, 2.7mmol)이 용해된 용액에 사이클로헥실이소시아네이트 (0.38ml, 2.9mmol)를 첨가한 후, 수득한 용액을 질소 대기하에 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 용액을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH - 98% CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 밝은 노란색 고체의 본 제목의 화합물 (1.98g, 84%, MH^+ ="758)을" 수득하였다.

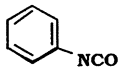
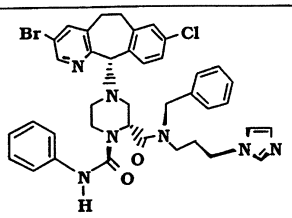
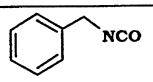
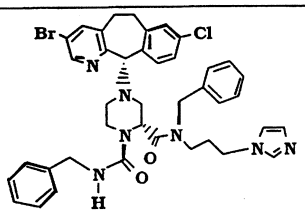
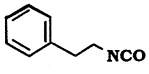
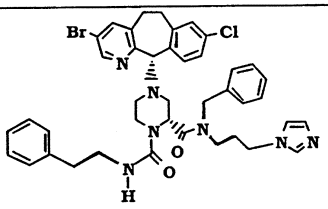
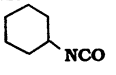
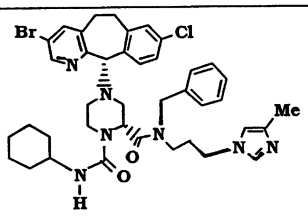
실시예 128 내지 148

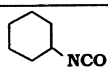
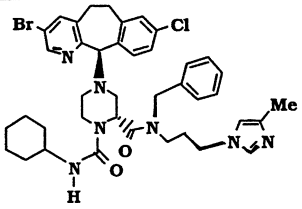
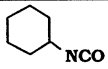
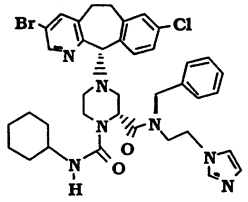
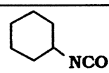
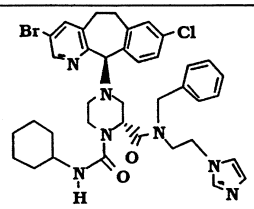
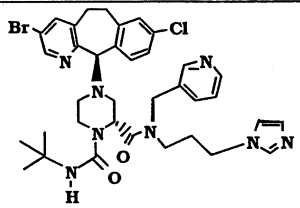
하기 표 13에 나열된 이소시아네이트 및 제조 실시예의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 127의 공정에 따라, 표 13의 생성물을 수득하였다.

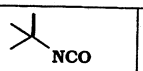
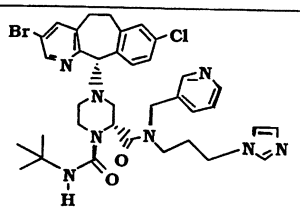
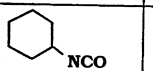
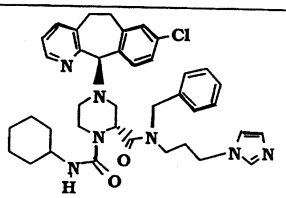
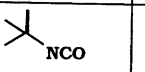
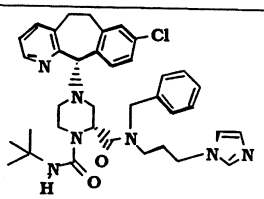
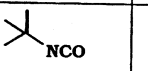
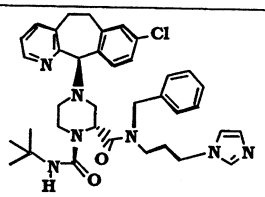
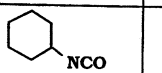
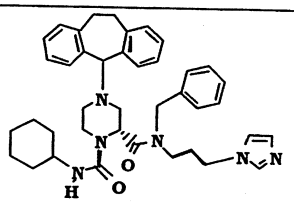
[표 13]

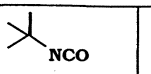
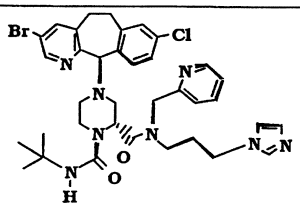
실시예	이소시아네이트 및 제조 실시예의 화합물	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
128	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A	 222421	1. 87 2. 760 3. 125.2
129	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 61 2. 732 3. 126.6
130	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 100 2. 732 3. 112.3

131	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 95 2. 718 3. 109.8
132	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 63 2. 718 3. 118.1
133	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 95 2. 704 3. 93.5
134	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 86 2. 718 3. 98.9

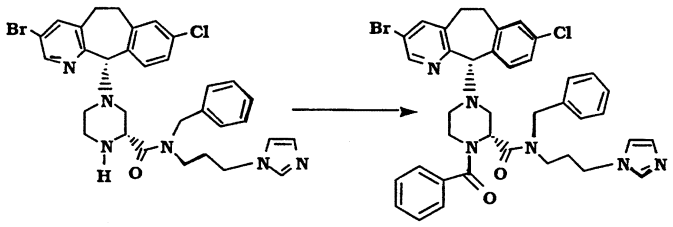
135	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 56 2. 752 3. 81.4
136	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 17 2. 766
137	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 80 2. 780 3. 68.4
138	 제조 실시예 131 부분입체이성질체 A		1. 68 2. 772

139	 제조 실시예 131 부분입체이성질체 B		1. 53 2. 772
140	 제조 실시예 113 부분입체이성질체 A		1. 83 2. 744 3. 143.8
141	 제조 실시예 113 부분입체이성질체 B		1. 96 2. 744 3. 135.4
142	 제조 실시예 117 부분입체이성질체 B		1. 77 2. 733 3. 120.8

143	 제조 실시예 117 부분입체이성질체 A		1. 64 2. 733 3. 116.8
144	 제조실시예 111 부분입체이성질체 B		1. 100 2. 680
145	 제조 실시예 111 부분입체이성질체 A		1. 79 2. 654 3. 61.3-69.3
146	 제조 실시예 111 부분입체이성질체 B		1. 97 2. 654 3. 97.0
147	 제조 실시예 125		1. 91 2. 645

148	 제조 실시예 130		1. 68 2. 735

실시예 149

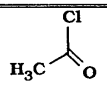
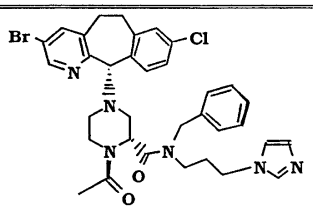
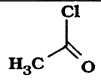
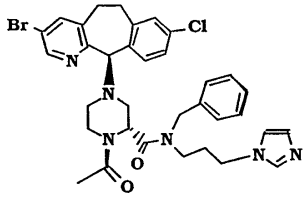
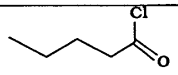
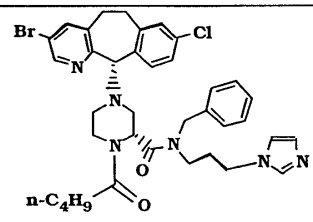


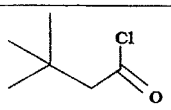
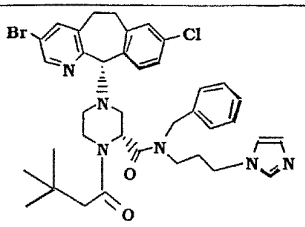
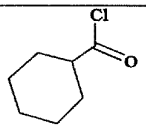
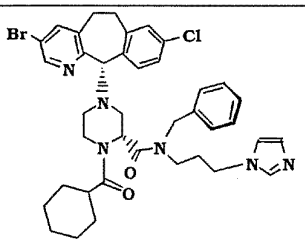
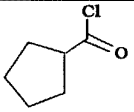
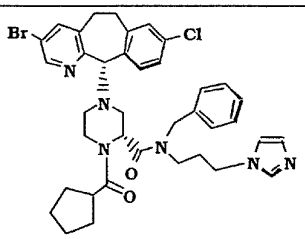
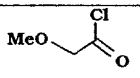
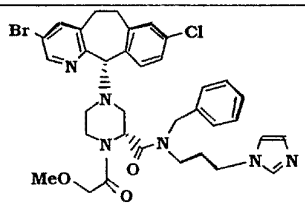
무수 CH_2Cl_2 (1ml) 중에 제조 실시예 109의 제목의 화합물 (11S,2R 부분입체이성질체 A, 50mg, 0.08mmol)이 용해된 용액에 벤질 클로라이드 (0.02ml, 0.16mmol) 및 트리에틸아민 (0.03mL, 0.2mmol)을 첨가한 후, 수득한 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 밤새 교반하였다. 이 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고 나서, 1N NaOH 수용액으로 세척하고 나서, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 진공 농축시켜 수득한 잔류물에 대해, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5% MeOH - 95% CH_2Cl_2 을 사용하여 예비 플래이트 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 탈색된 백색 고체의 본 제목의 화합물 (54.4mg, 93%, MH^+ ="737)을" 수득하였다.

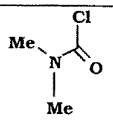
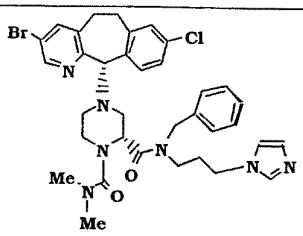
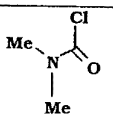
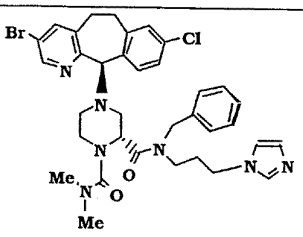
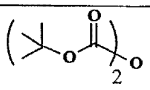
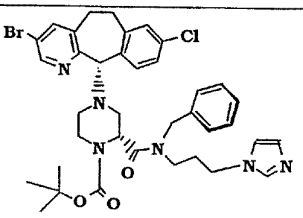
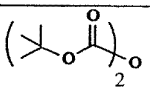
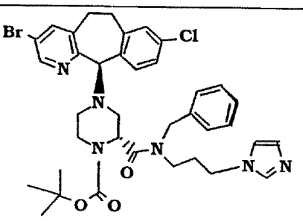
실시예 150 내지 217

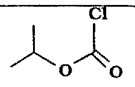
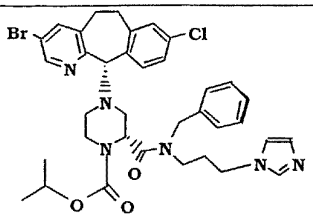
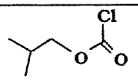
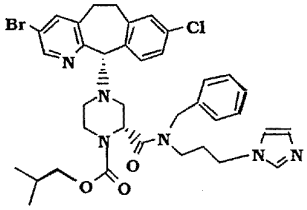
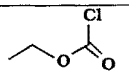
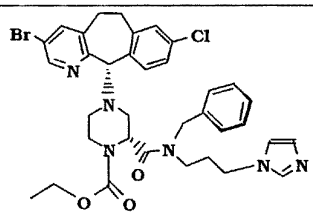
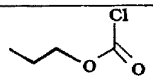
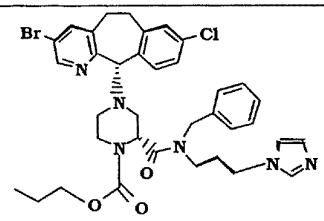
이와 유사하게, 실시예 149의 공정을 사용하여, 하기 표 14에 기재된 제조 실시예의 제목의 화합물 (부분입체이성질체 A 또는 B)을 표 14에 기재된 (전자친화체 칼럼) 상응하는 산 염화물, 클로로포르메이트, 카바밀 클로라이드, 디카보네이트, 무수물 또는 설포닐 클로라이드와 반응시켜, N-치환된 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 생성물을 수득하였다.

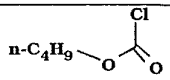
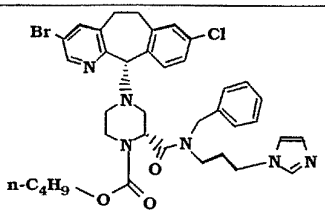
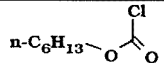
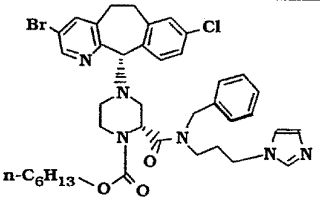
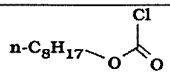
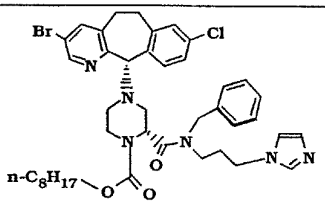
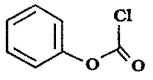
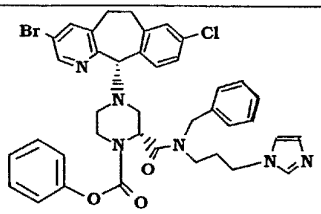
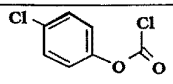
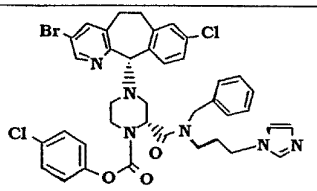
[표 14]

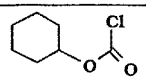
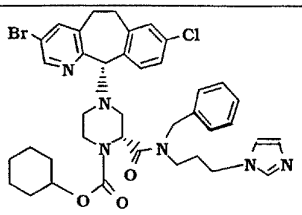
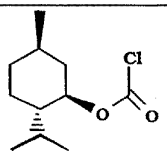
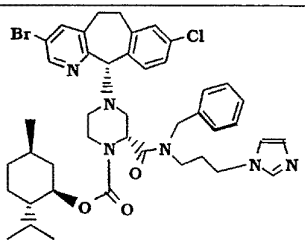
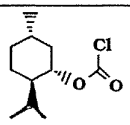
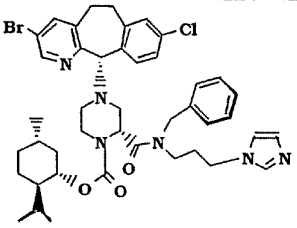
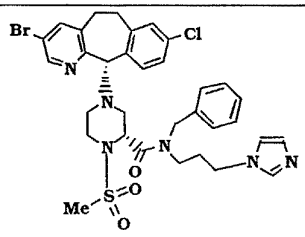
실시예	전자친화체 및 제조 실시예의 화합물	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
150	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 54 2. 675 3. 79.7
151	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 75 2. 675 3. 69.3
152	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 72 2. 717 3. 86.4

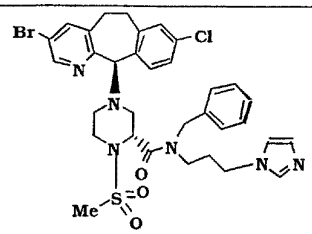
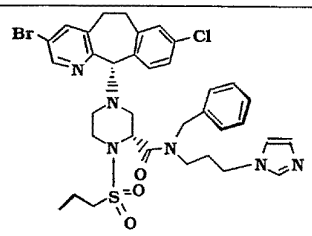
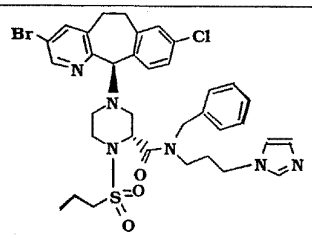
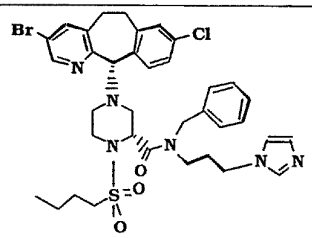
153	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 172 2. 731 3. 85.4
154	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 85 2. 743 3. 100-101
155	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 88 2. 729 3. 101-104
156	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 61 2. 705 3. 102.7

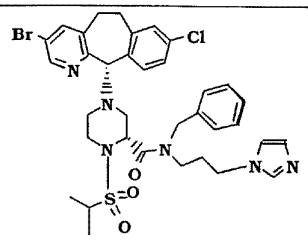
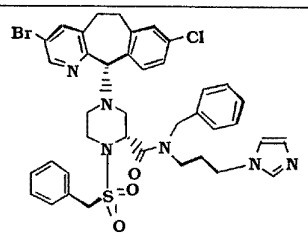
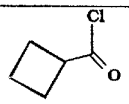
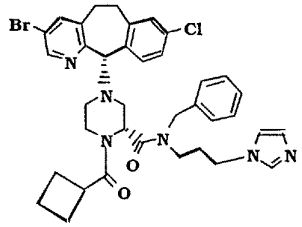
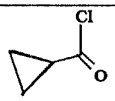
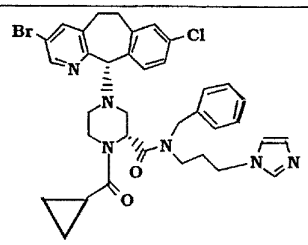
157	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 92 2. 704 3. 114.7
158	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 100 2. 704 3. 110.4
159	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 97 2. 733 3. 103.5
160	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 83 2. 733 3. 94.5

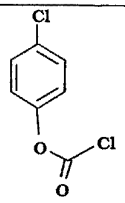
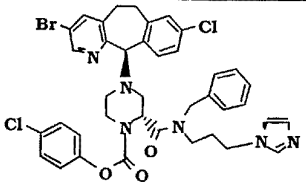
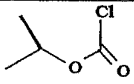
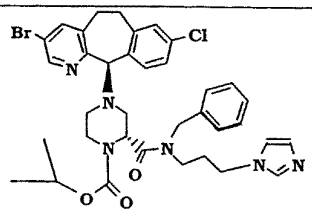
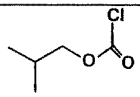
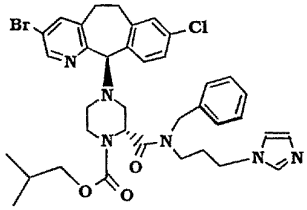
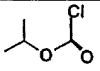
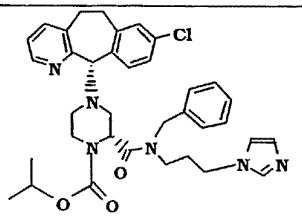
161	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 85 2. 719 3. 95.5
162	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 87 2. 733 3. 84.5
163	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 89 2. 705 3. 93.7
164	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 89 2. 719 3. 79.8

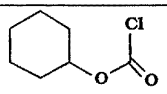
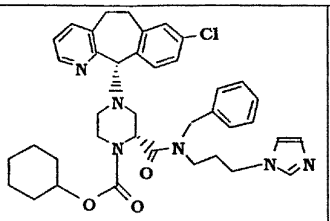
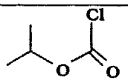
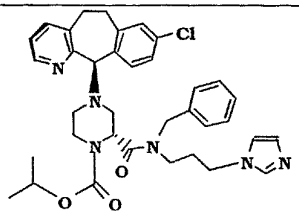
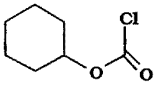
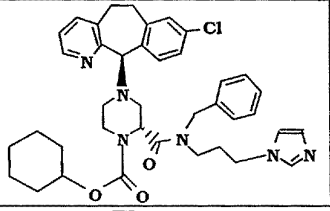
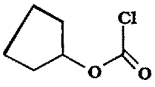
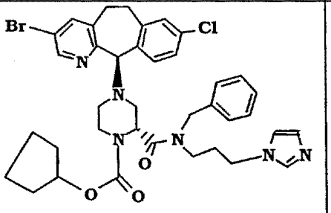
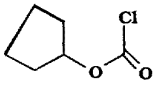
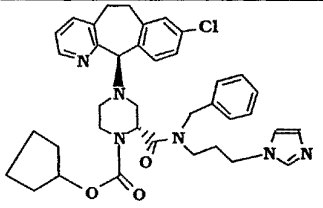
165	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 87 2. 733 3. 70.5
166	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 83 2. 761 3. 60.2
167	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 86 2. 789 3. 63.1
168	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 50 2. 753 3. 91.1
169	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 91 2. 787 3. 87.3

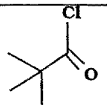
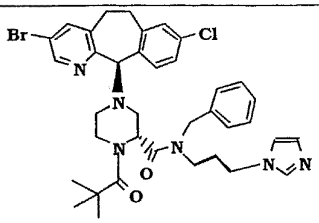
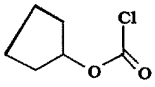
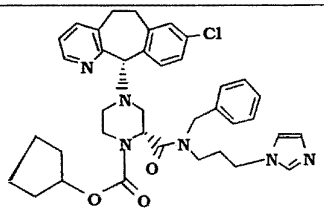
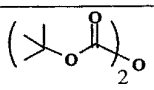
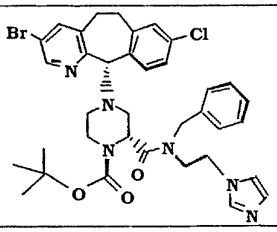
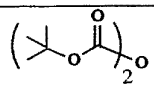
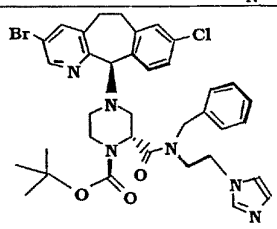
170	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 83 2. 759 3. 78.7
171	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 96 2. 815 3. 96.4
172	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 88 2. 815 3. 95.8
173	$MeSO_2Cl$ 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 68 2. 711 3. 113.6

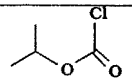
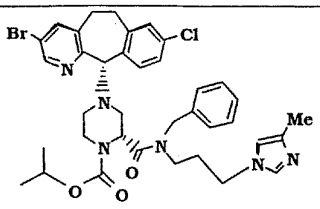
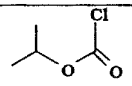
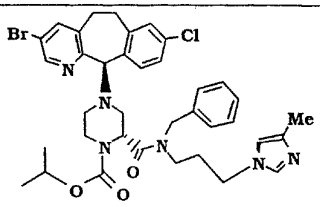
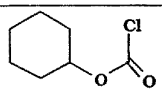
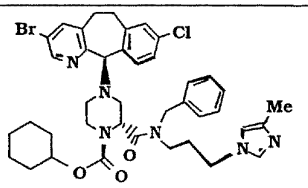
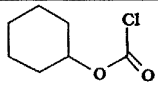
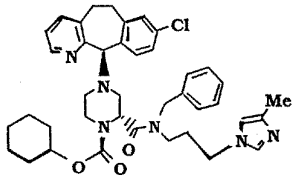
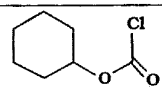
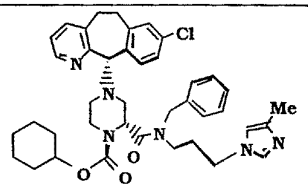
174	$MeSO_2Cl$ 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 83 2. 711 3. 114.6
175	$n\text{-}PrSO_2Cl$ 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 50 2. 739 3. 86.5
176	$n\text{-}PrSO_2Cl$ 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 15 2. 739 3. 93.8
177	$n\text{-}BuSO_2Cl$ 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 40 2. 753 3. 87.9

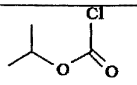
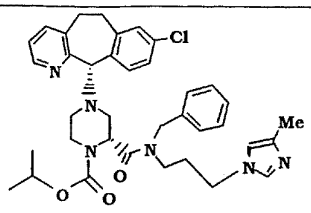
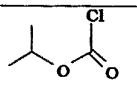
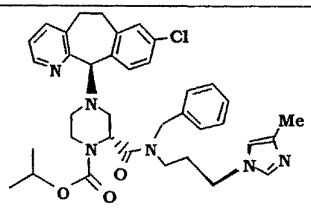
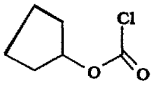
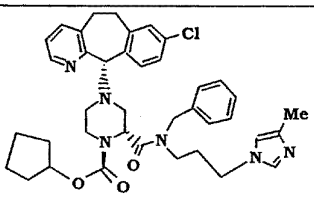
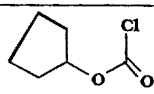
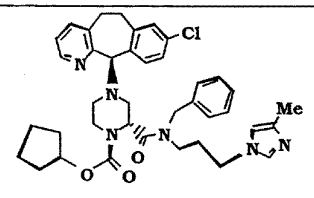
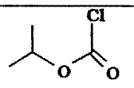
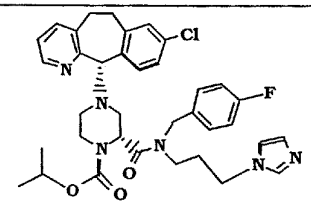
178	i-$PrSO_2Cl$ 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 21 2. 739 3. 93.2
179	$PhCH_2SO_2Cl$ 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 50 2. 787 3. 110.4
180	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 92 2. 715 3. 105.5
181	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 A		1. 98 2. 701 3. 106.8

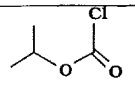
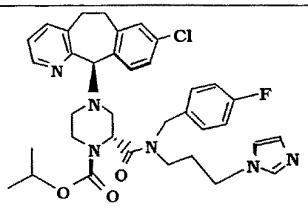
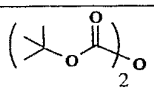
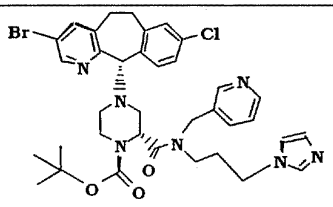
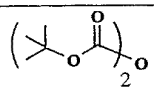
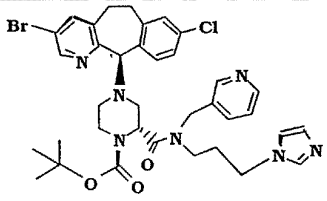
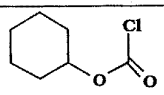
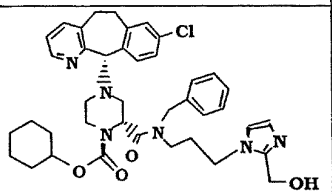
182	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 90 2. 787 3. 78.8
183	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 57 2. 719 3. 95.2
184	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 95 2. 733 3. 84.9
185	 제조 실시예 111 부분입체이성질체 A		1. 53 2. 641 3. 89.6

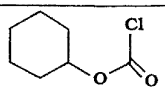
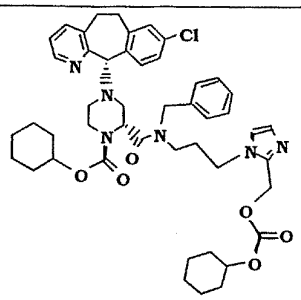
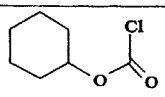
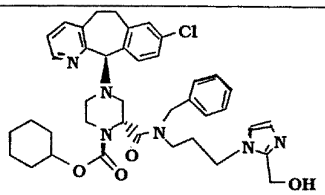
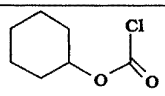
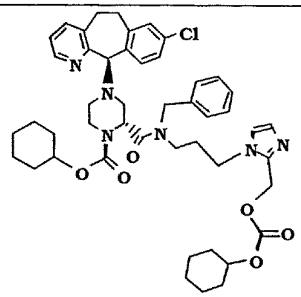
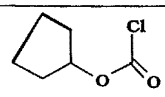
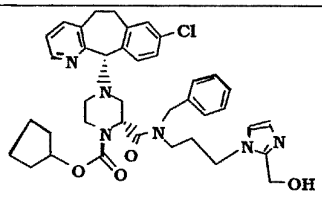
186	 제조 실시예 111 부분입체이성질체 A		1. 68 2. 681 3. 101.1
187	 제조 실시예 111 부분입체이성질체 B		1. 77 2. 641 3. 68
188	 제조 실시예 111 부분입체이성질체 B		1. 61 2. 681 3. 87.9
189	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 85 2. 745 3. 94.2
190	 제조 실시예 111 부분입체이성질체 B		1. 72 2. 667 3. 97.2

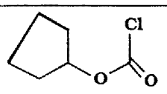
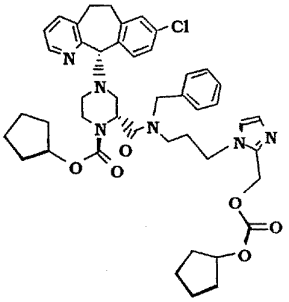
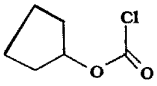
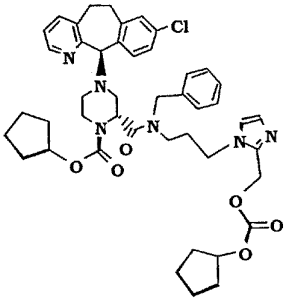
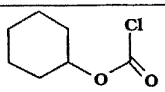
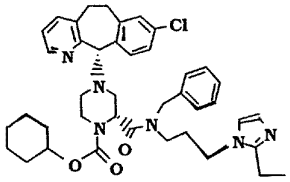
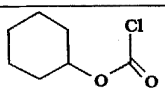
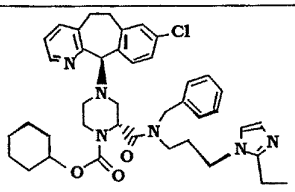
191	 제조 실시예 109 부분입체이성질체 B		1. 52 2. 717 3. 91.8
192	 제조 실시예 111 부분입체이성질체 A		1. 81 2. 667 3. 85.8
193	 제조 실시예 113 부분입체이성질체 A		1. 76 2. 719 3. 206.7
194	 제조 실시예 113 부분입체이성질체 B		1. 85 2. 719 3. 121.2- 130.4

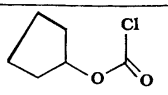
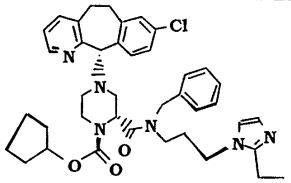
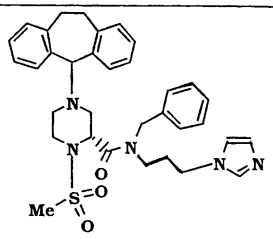
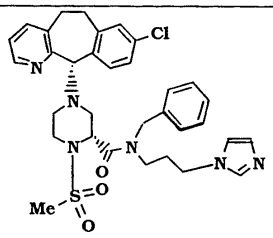
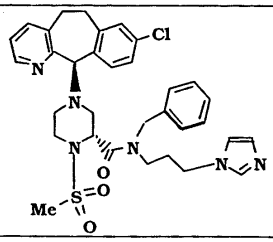
195	 제조 실시예 131 부분입체이성질체 A		1. 69 2. 733 3. 96.1-120.3
196	 제조 실시예 131 부분입체이성질체 B		1. 77 2. 733 3. 105.1-114.2
197	 제조 실시예 131 부분입체이성질체 B		1. 56 2. 775 3. 100.4-108.8
198	 제조 실시예 114 부분입체이성질체 B		1. 69 2. 695 3. 82.5
199	 제조 실시예 114 부분입체이성질체 A		1. 60 2. 695 3. 83.4

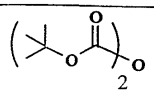
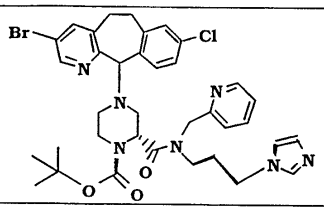
200	 제조 실시예 114 부분입체이성질체 A		1. 61 2. 655 3. 83.2
201	 제조 실시예 114 부분입체이성질체 B		1. 64 2. 655 3. 81.2
202	 제조 실시예 114 부분입체이성질체 A		1. 72 2. 681 3. 98.2
203	 제조 실시예 114 부분입체이성질체 B		1. 76 2. 681 3. 94.5
204	 제조 실시예 108 부분입체이성질체 A		1. 62 2. 659 3. 97.8

205	 제조 실시예 108 부분입체이성질체B		1. 83 2. 56.7 3. 659
206	 제조 실시예 117 부분입체이성질체 A		1. 64 2. 734 3. 114.9
207	 제조 실시예 117 부분입체이성질체 B		1. 36 2. 734 3. 124.2
208	 제조 실시예 121 부분입체이성질체 A		1. 45 2. 711 3. 95.1

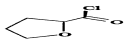
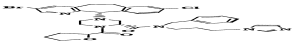
208 A	 제조 실시예 121 부분입체이성질체 A		----
209	 제조 실시예 121 부분입체이성질체 B		1. 39 2. 711 3. 101.8
209 A	 제조 실시예 121 부분입체이성질체 B		----
210	 제조 실시예 121 부분입체이성질체 A		1. 49 2. 697 3. 64.3

210 A	 제조 실시예 121 부분입체이성질체 A		----
210 B	 제조 실시예 121 부분입체이성질체 B		----
211	 제조 실시예 124 부분입체이성질체 A		1. 93 2. 709 3. 83.2
212	 제조 실시예 124 부분입체이성질체 B		1. 94 2. 709 3. 83.6

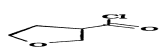
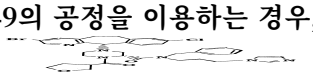
213	 제조 실시예 124 부분입체이성질체 A		1. 68 2. 695 3. 88.2
214	$MeSO_2Cl$ 제조 실시예 125		1. 81 2. 598 3. 81
215	$MeSO_2Cl$ 제조 실시예 111 부분입체이성질체 A		1. 69 2. 633 3. 69
216	$MeSO_2Cl$ 제조 실시예 111 부분입체이성질체 B		1. 71 2. 633 3. 106

217	 제조 실시예 130		1. 73 2. 736

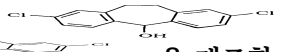
실시예 218

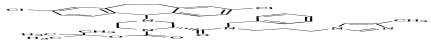
실시예 149의 공정을 이용하는 경우, 제조 실시예 109의 제목의 화합물 (부분입체이성질체 A)을  와 반응시켜,  을 수득할 수 있다.

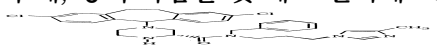
실시예 219

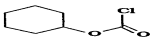
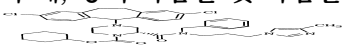
실시예 149의 공정을 이용하는 경우, 제조 실시예 109의 제목의 화합물 (부분입체이성질체 A)을  와 반응시켜,  을 수득할 수 있다.

실시예 220

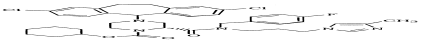
3-Br-8-Cl-트리사이클릭 알코올 대신에 3,8-디클로로 트리사이클릭 알코올  을 사용하는 것을 제외하고는 제조 실시예 51의 공정을 이용하는 경우, 화합물  을 제조할 수 있다.

이 때, 실시예 113의 공정을 이용하고 상기 화합물을 제조 실시예 95.1의 제목의 화합물과 반응시키는 경우, 하기 화합물  을 수득할 수 있다.

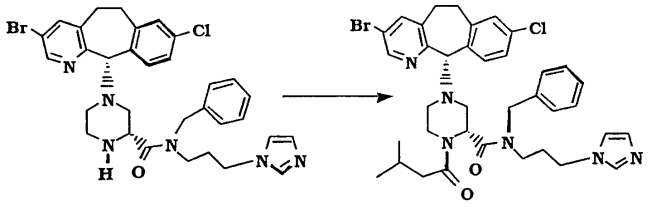
이 때, 상기 화합물 및 제조 실시예 109의 공정을 이용하는 경우, 하기 화합물  을 수득할 수 있다.

이 때, 상기 화합물 및 화합물  을 이용하고 실시예 149의 공정을 이용하는 경우, 하기 화합물  을 수득할 수 있다.

실시예 220A

실시예 113의 순차적인 단계에서 제조 실시예 95.1의 제목의 화합물 대신에 제조 실시예 90의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 220의 공정을 이용하는 경우, 하기 화합물  을 수득할 수 있다.

실시예 221

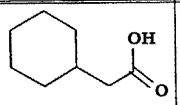
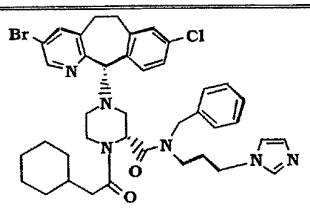
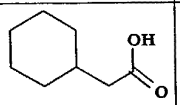
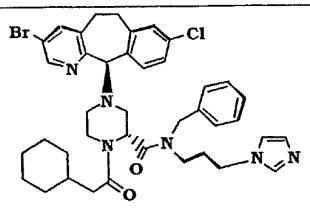
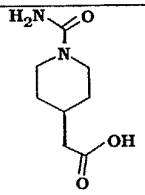
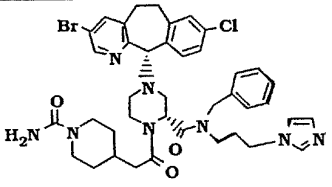


무수 DMF (1ml) 중에 제조 실시예 109의 제목의 화합물 (11S,2R 부분입체이성질체 A, 75mg, 0.12mmol)이 용해된 용액에 HOBT (32mg, 0.24mmol), DEC (45.4mg, 0.24mmol) 및 이소발레르산 (0.026ml, 0.24mmol)을 첨가한 후, 수득한 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 밤새 교반하였다. 이 용액을 진공 농축시킨 후, 디클로로메탄으로 희석시키고 나서, 1N NaOH 수용액으로 세척한 후, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 진공 농축시켜 수득한 잔류물에 대해, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5% MeOH-95% CH_2Cl_2 을 사용하여 예비 플래이트 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 탈색된 백색 고체의 본 제목의 화합물 (81.5mg, 96%, MH^+ ="717)을" 수득하였다.

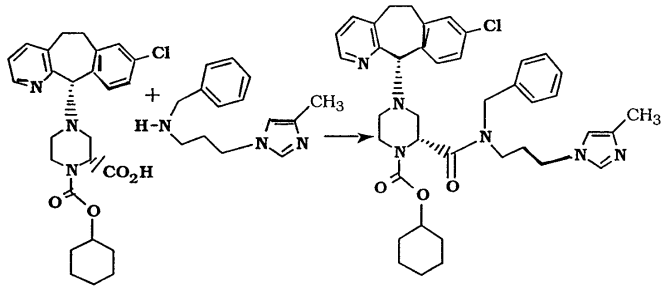
실시예 222 내지 224

실시예 221의 공정에 따라, 제조 실시예 109의 제목의 화합물 (부분입체이성질체 A 또는 B)을 하기 표 15의 카복실산으로 처리하여 N-벤질 생성물을 수득하였다.

[표 15]

실시예	카복실산 및 제조 실시예 109의 부분입체이성질체	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp(°C)
222	 부분입체이성질체 A		1. 74 2. 757 3. 94.7
223	 부분입체이성질체 B		1. 85 2. 757 3. 104.2
224	 부분입체이성질체 A		1. 59 2. 801 3. 129.3

실시예 225

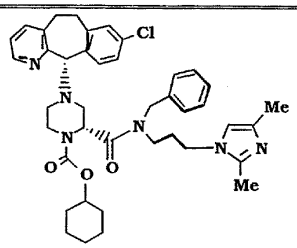
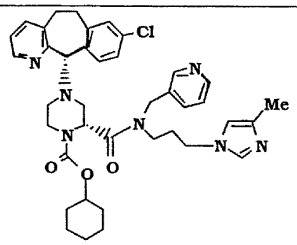
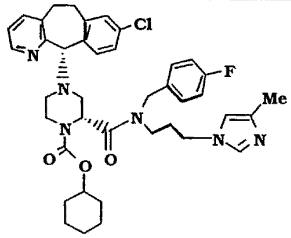


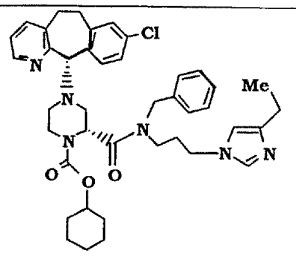
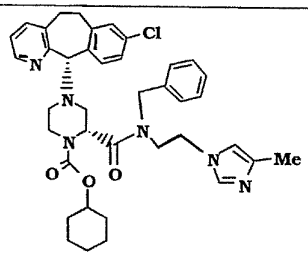
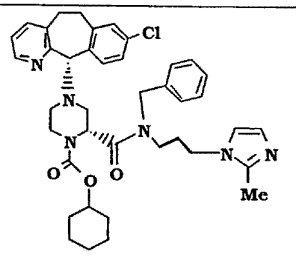
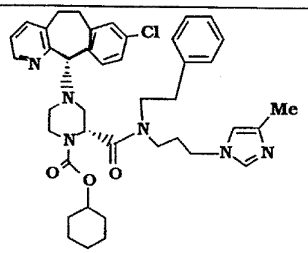
제조 실시예 127의 단계 C의 제목의 화합물 (11S,2R 부분입체이성질체 A) (1.73g, 3.57mmol)에 HOBT (0.689g, 5.1mmol), DEC (0.98g, 5.1mmol), 제조 실시예 95.1의 제목의 화합물 (0.9g, 3.9mmol), NMM (0.87ml, 7.9mmol) 및 무수 DMF (20ml) 를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켰다. 수득한 잔류물에 대해, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 2% MeOH-98% CH_2Cl_2을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 탈색된 백색 고체의 본 제목의 화합물 (1.7g, 69%, MH^+ ="695)을" 수득하였다.

실시예 226 내지 232

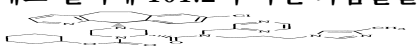
실시예 225의 공정에 따라, 제조 실시에 127의 단계 C (부분입체이성질체 A)의 카복실산 및 적합한 N-치환된 이미다졸릴알킬 아민을 사용하고, 예비 키랄 크로마토그래피 (키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 5-13% IPA-헥산 + 0.2% 디에틸아민)를 수행하여, 하기 표 16에 기재된 생성물을 제조하였다.

[표 16]

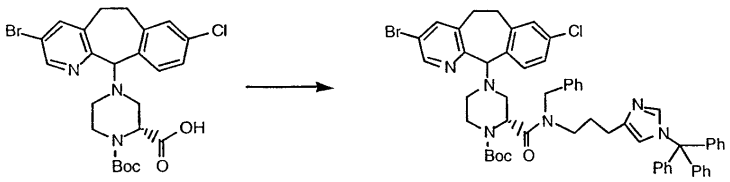
실시예	제조 실시예 번호의 아민	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
226	89		1. 40 2. 709 3. 92.4
227	86		1. 43 2. 696 3. 93.7
228	90		1. 39 2. 713 3. 74.6

229	91		1. 44 2. 708 3. 85.6
230	93		1. 29 2. 681 3. 82.2
231	94		1. 71 2. 695 3. 79.7
232	101		1. 62 2. 709 3. 85.6

실시예 234B

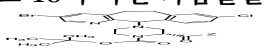
제조 실시예 101.2의 아민 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 225의 공정을 이용하는 경우, 하기 화합물  을 수득할 수 있다.

실시예 235

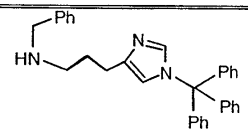
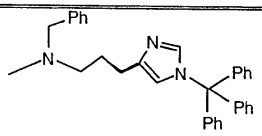
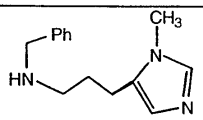
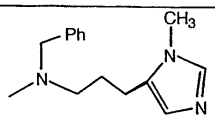
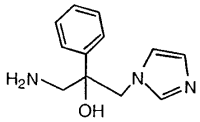
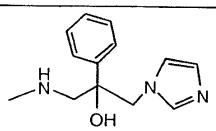


DMF (10ml) 중의 제조 실시예 132의 단계 C의 제목의 화합물 (0.2g, 0.437mmol), DEC (0.168g, 0.87mmol), HOBT (0.118g, 0.87mmol) 및 NMM (0.22g, 2.19mmol)를 제조 실시예 51의 제목의 화합물 (0.184g, 0.35mmol)을 첨가하였다. 수득한 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 침전이 더 이상 일어나지 않고 슬러리가 여과될 때까지, 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 침전물을 CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 농축시켰다. 조 생성물에 대해, 용출제로 CH_2Cl_2 중의 5% (MeOH 중 10% NH_4OH)를 사용하여 크로마토그래피를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (0.18g, 42%)을 수득하였다.

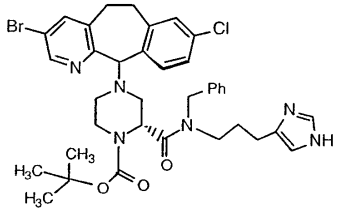
실시예 236 내지 238

하기 표 18의 아민 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 235의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 화합물  {여기서, Z는 표 18에 정의된 바와 같다}을 수득한다.

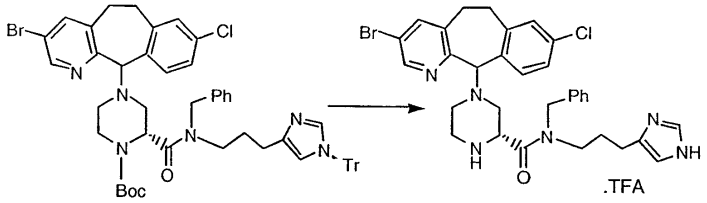
[표 18]

실시예	아민	Z
236		 FAB: MH^+ = 975
237		 FAB: MH^+ = 747
238		 FAB: MH^+ = 735

실시예 239

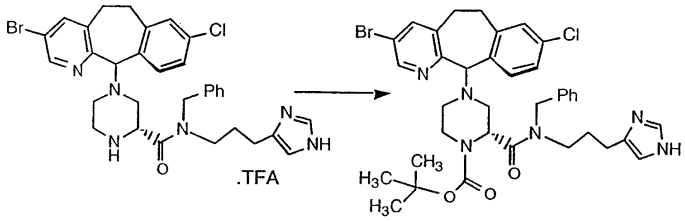


단계 A



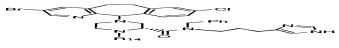
CH_2Cl_2 (50ml) 중의 실시예 235의 제목의 화합물 (0.5g, 0.517mmol)을 TFA (6ml)와 함께 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜, TFA 염으로서의 본 제목의 화합물 (0.743g)을 수득하여 후속 반응에서 사용하였다.

단계 B

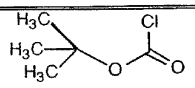
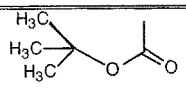
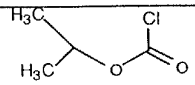
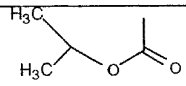
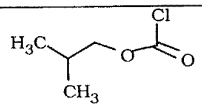
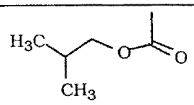
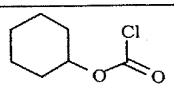
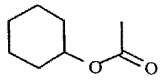


CH_2Cl_2 중의 단계 A의 제목의 화합물 (0.102g, 0.0936mmol) 및 트리에틸 아민 (0.0798g, 0.798mmol)의 교반된 용액에 디-3차 부틸디카보네이트 (0.0515g, 0.236mmol)를 첨가한 후에 밤새 교반하였다. 증발시켜 수득한 잔류물을 메탄올 (2ml) 중의 2N 암모니아 수용액 중에서 밤새 교반한 후, 증발 건조시켰다. 5% (MeOH 중 10% 농축 NH_4OH)를 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물에 대해 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.043g)을 수득하였다.

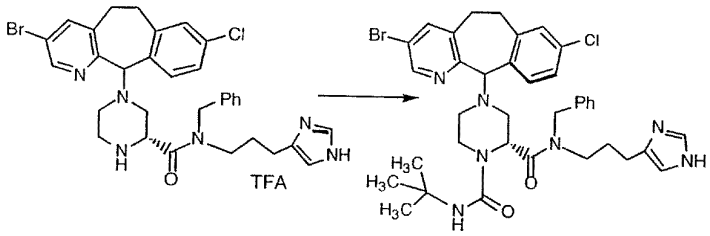
실시예 240 내지 243

하기 표 19의 클로로포르메이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 239의 단계 B의 공정과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 화합물  {여기서, R^{14} 는 표 19에 정의된 바와 동일하다}을 수득하였다.

[표 19]

실시예	클로로포르메이트	R^{14}
240		 (R, S) FAB: MH^+ = 733
241		 (R, S) FAB: MH^+ = 719
242		 (R, S) FAB: MH^+ = 733
243		 (R, S) FAB: MH^+ = 759

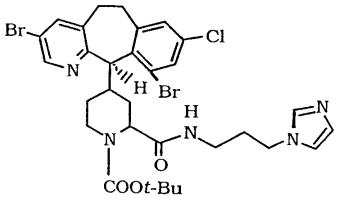
실시예 244



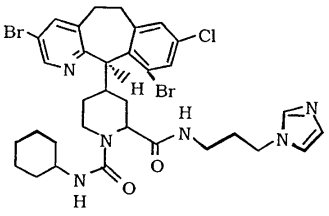
CH_2Cl_2 (5ml) 중의 실시예 239의 단계 A의 제목의 화합물 (0.126g, 0.126mmol) 및 트리에틸 아민 (0.071g, 0.726mmol) 의 용액에 t-부틸이소시아네이트 (0.018g, 0.189mmol)를 첨가한 후, 이 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 증발 건조시켜 수득한 잔류물을 메탄올 (3ml) 중의 2N 암모니아 수용액과 함께 밤새 교반하였다. 증발 건조시킨 후, 5% (MeOH 중 10% 농축 NH_4OH) - CH_2Cl_2를 사용하여 실리카 겔 상에서 생성물에 대해 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.046g)을 수득하였다. CIMS:m/z (MH^+) 732.

실시예 245 내지 254

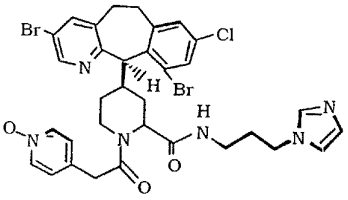
제조 실시예 135의 부분입체이성질체 A 및 B와 적합한 아미도-이미다졸을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 77 내지 79 및 86의 공정에 따라, 하기 화합물을 제조하였다:



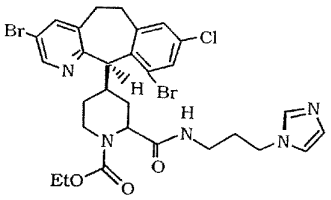
(실시예 245)



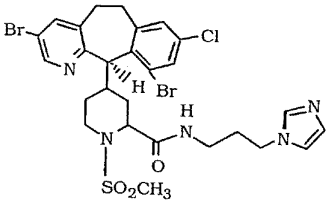
(실시예 246)



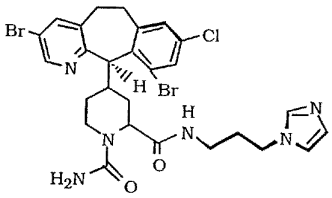
(실시예 247)



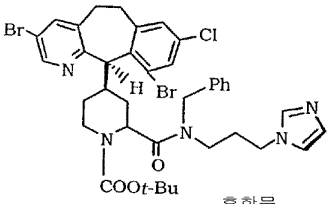
(실시예 248)



(실시예 249)

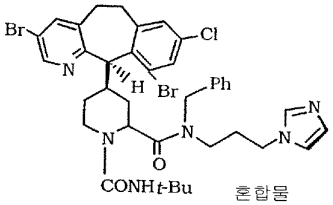


(실시예 250)



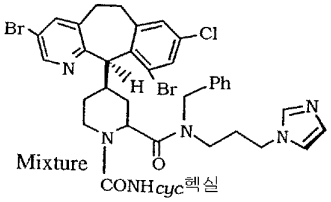
혼합물

(실시예 251)

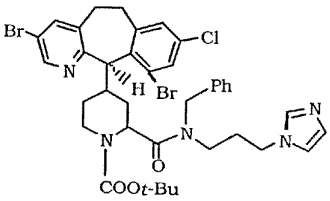


혼합물

(실시예 252)



(실시예 253)

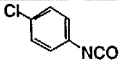
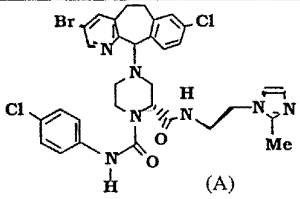
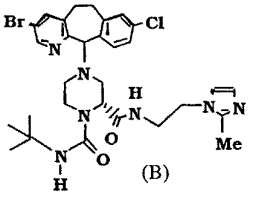
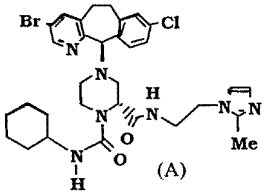


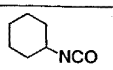
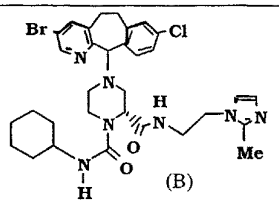
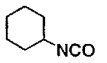
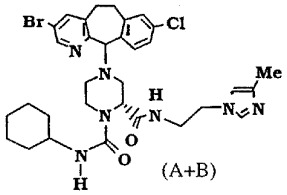
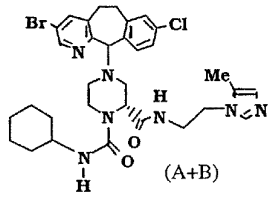
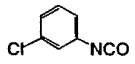
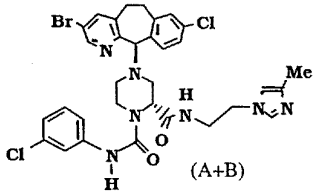
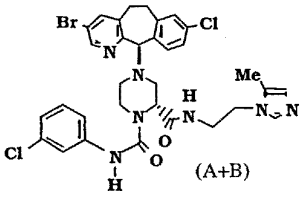
(실시예 254)

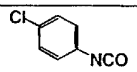
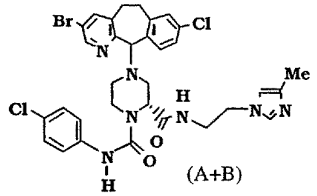
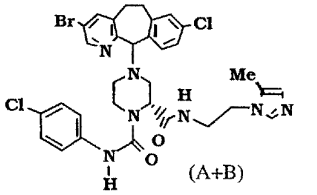
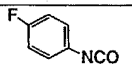
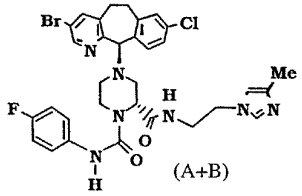
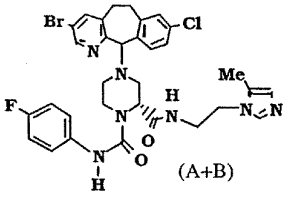
실시예 255 내지 278

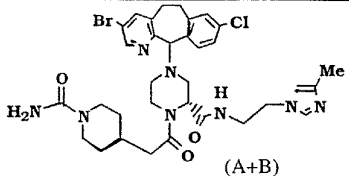
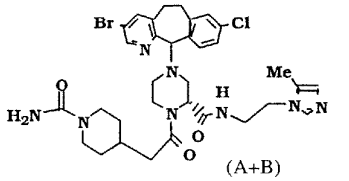
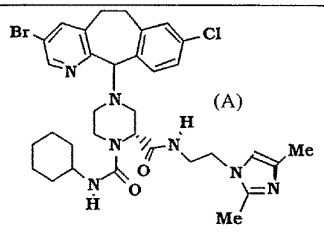
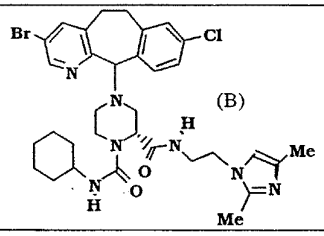
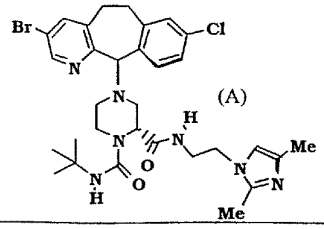
실시예 127의 공정에 따라, 하기 표 20의 제조 실시예의 제목의 화합물 (부분입체이성질체 A 또는 B 또는 A+B)을 상응하는 이소시아네이트로 처리하여, 표 20의 우레아 생성물을 수득하였다.

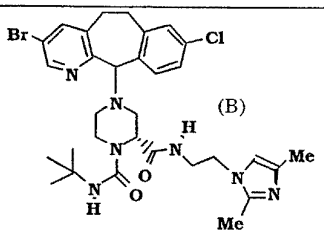
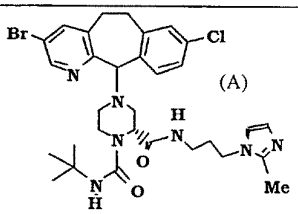
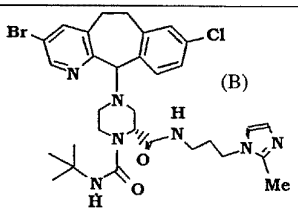
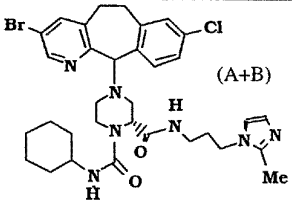
[표 20]

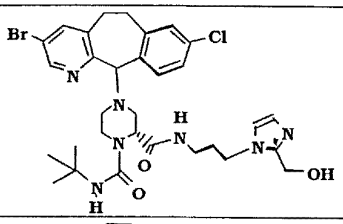
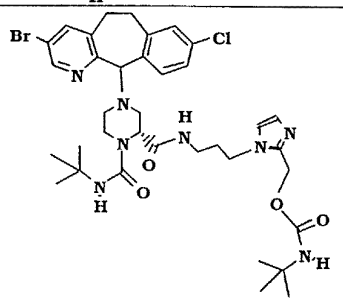
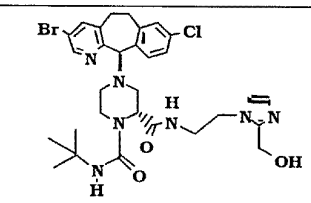
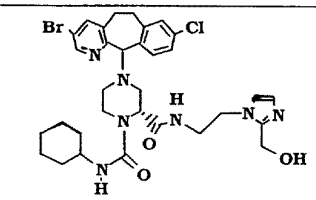
실시예	이소시아네이트 및 제조 실시예	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
255	 139 부분입체이성질체 A	 (A)	1. 49 2. 695 3. 159.1
256	 139 부분입체이성질체 B	 (B)	1. 65 2. 642 3. 141.5
257	 139 부분입체이성질체 A	 (A)	1. 82 2. 668 3. 147.5

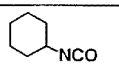
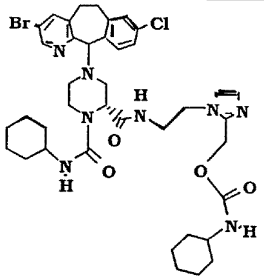
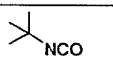
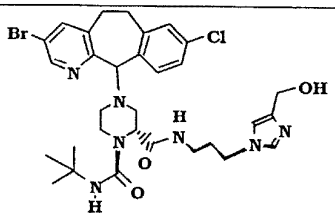
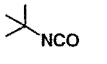
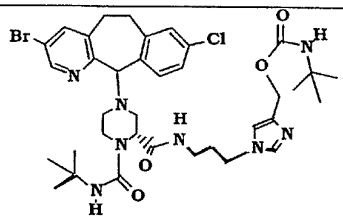
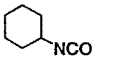
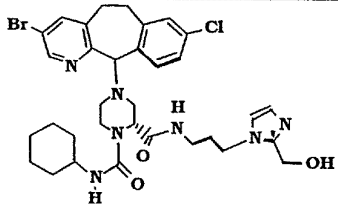
258	 139 부분입체이성질체B	 (B)	1. 90 2. 668 3. 148.2
259	 140 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 7 2. 668 3. 141.5 -146.6
260	 140 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 17 2. 696 3. 136.1

261	 140 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 15 2. 696 3. 140.8
262	 140 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 12 2. 680 3. 130.3

263	TMS-NCO 142	 (A+B)  (A+B)	1. 25 2. 711 3. 165.5
264	 152	 (A)	1. 34 2. 682 3. 131.6
265	 153	 (B)	1. 71 2. 682 3. 120.6
266	 152	 (A)	1. 65 2. 656 3. 143.6

267	 153	 (B)	1. 64 2. 656 3. 142.9
268	 154 부분입체이성질체 A	 (A)	1. 83 2. 656 3. 142.8
269	 154 부분입체이성질체 B	 (B)	1. 89 2. 656 3. 146.8
270	 154 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)	1. 43 2. 682 3. 144.6

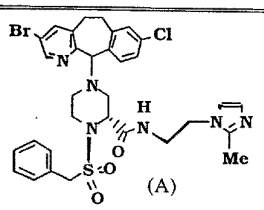
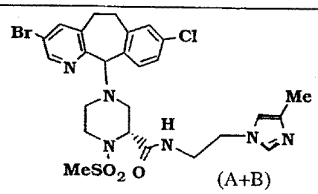
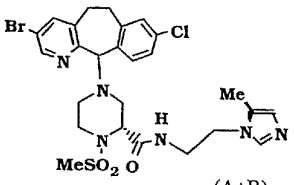
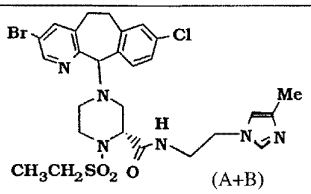
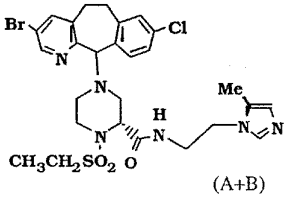
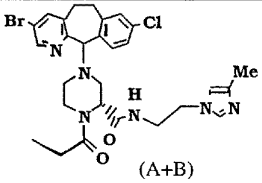
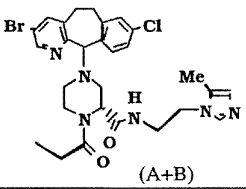
271	 158 부분입체이성질체 A + B		1. 52 2. 672 3. 122.5 - 143.6
272	 158 부분입체이성질체 A + B		1. 21 2. 769 3. 141.0
273	 159 부분입체이성질체 A + B		1. 61 2. 658 3. 151.7
274	 159 부분입체이성질체 A + B		1. 48 2. 683 3. 133.1

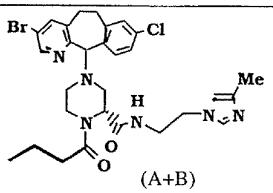
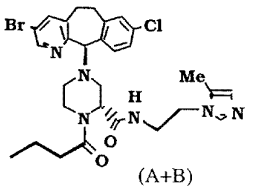
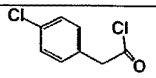
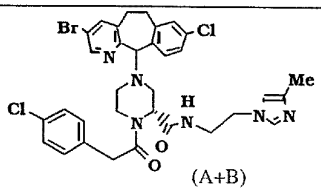
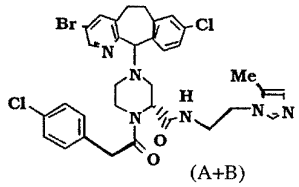
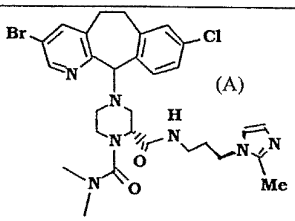
275	 159 부분입체이성질체 A + B		1. 46 2. 809 3. 131.2
276	 160 부분입체이성질체 A + B		1. 52 2. 672 3. 130.8
277	 160 부분입체이성질체 A + B		1. 38 2. 771 3. 144.6
278	 158 부분입체이성질체 A + B		1. 75 2. 698 3. 141.2

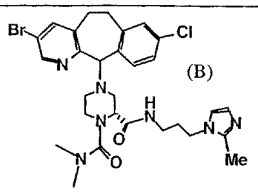
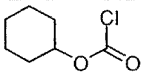
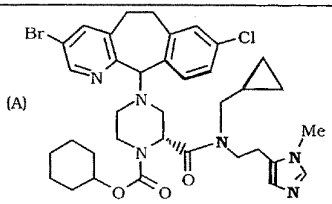
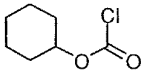
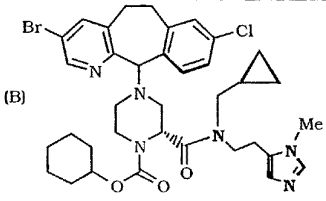
실시예 279 내지 286

실시예 149의 공정에 따라, 하기 표 21의 제조 실시예의 제목의 화합물 (부분입체이성질체 A 또는 B 또는 A+B)을 상응하는 산 염화물, 클로로포르메이트, 카바밀 클로라이드, 디카보네이트, 무수물 또는 설포닐 클로라이드로 처리하여, 표 21의 생성물을 수득하였다.

[표 21]

실시예	전자친화체 및 제조 실시예	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
279	$PhCH_2SO_2Cl$ 139 부분입체이성질체 A	 (A)	1. 66 2. 697 3. 148.5
280	CH_3SO_2Cl 140 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 10 2. 621 3. 134.8
281	$CH_3CH_2SO_2Cl$ 140 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 11 2. 635 3. 124.8
282	CH_3CH_2COCl 140 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 17 2. 599 3. 93.2

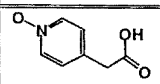
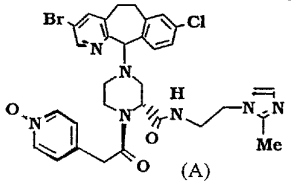
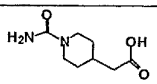
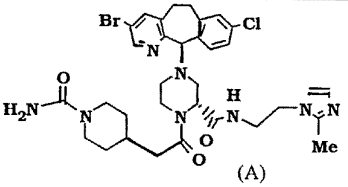
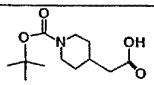
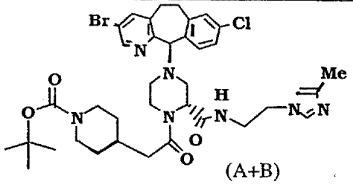
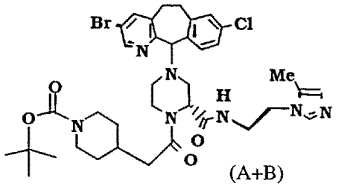
283	$CH_3CH_2CH_2COCl$ 140 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 17 2. 613 3. 85.7
284	 140 부분입체이성질체 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 11 2. 695 3. 128.4
285	 154 부분입체이성질체 A	 (A)	1. 55 2. 628 3. 108.9

286	 154 부분입체이성질체 B	 (B)	1. 23 2. 628 3. 109.3
286 A	 166	 (A)	1. 70 2. 725 3. 88-96
286 B	 167	 (B)	1. 60 2. 725 3. 89-96

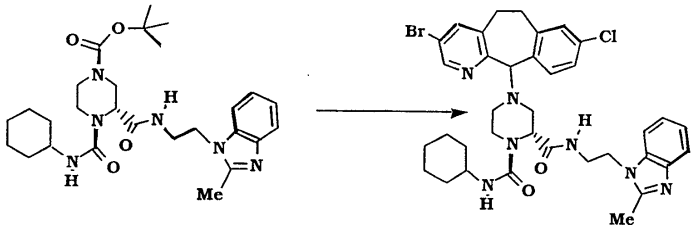
실시예 287 내지 289

실시예 221의 공정에 따라, 하기 표 22의 제조 실시예의 제목의 화합물 (부분입체이성질체 A 또는 B 또는 A+B)을 상응하는 카복실산으로 처리하여, 표 22의 생성물을 수득하였다.

[표 22]

실시예	카복실산 및 제조 실시예	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
287	 139 부분입체이성질체 A	 (A)	1. 71 2. 678 3. 139.5
288	 139 부분입체이성질체 A	 (A)	1. 39 2. 711 3. 136.1
289	 140 부분입체이성질체 A+B	 (A+B)  (A+B)	1. 21 2. 768 3. 115.5

실시예 290

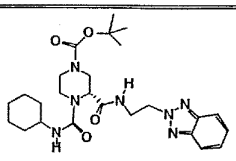
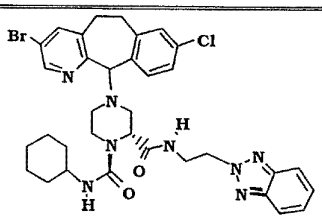
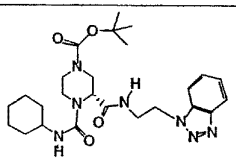
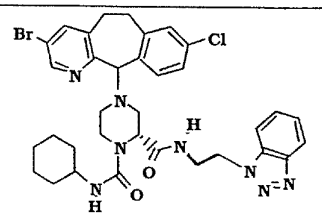
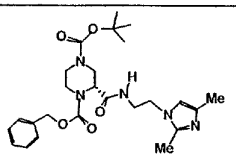
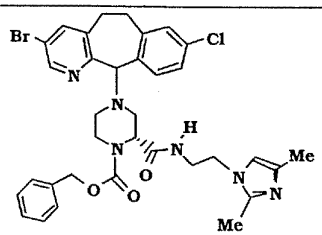


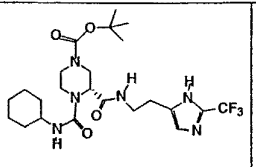
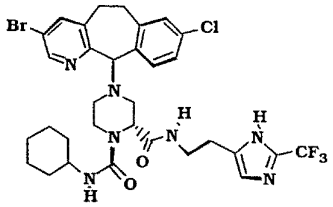
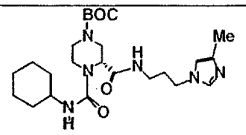
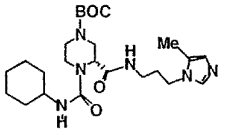
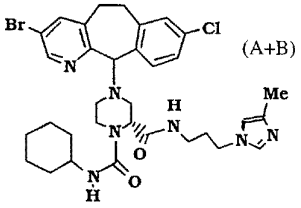
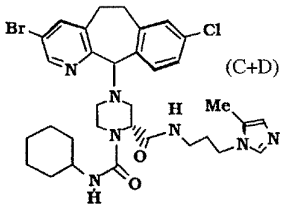
무수 디클로로메탄 (10ml) 및 트리플루오로아세트산 (2ml) 중에 제조 실시예 143의 제목의 화합물 (0.59g, 1.15mmol)이 용해된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 용액을 진공 농축시킨 후, 잔류물을 무수 디클로로메탄 (10ml), 트리사이클릭 클로라이드 (화합물 42.0) (0.474g, 1.38mmol) 및 트리에틸아민 (1.61ml, 11.5mmol)으로 배합한 후, 25 내지 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 1-4% MeOH-CH_2Cl_2를 사용하여 플래시 칼럼 및 예비 플래이트 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여, 본 제목의 화합물 (457mg, 55%, MH^+="718)을" 수득하였다.

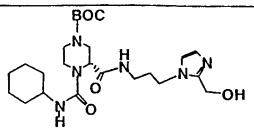
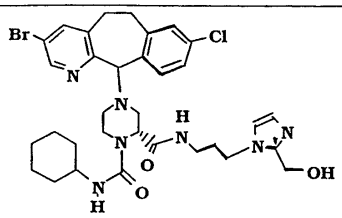
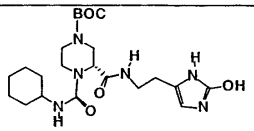
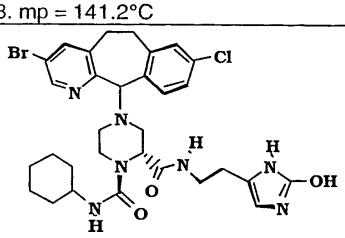
실시예 291 내지 297

제조 실시예 290의 공정 및 하기 표 23에 기재된 BOC-보호된 피페라진을 사용하여, 부분입체이성질체 혼합물로서의 표 23의 트리사이클릭 화합물을 제조하였다. 예비 키랄 크로마토그래피 {키랄팩 AD, 5cm×50cm 칼럼, 유속 80ml/분, 7-12% IPA-헥산+ 0.2% 디에틸아민}를 수행하여 상기 부분입체이성질체를 분리하여, 부분입체이성질체 A 및 B를 수득하였다.

[표 23]

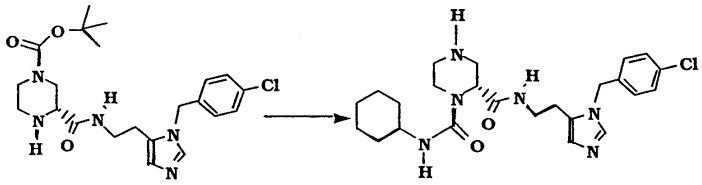
실시예	BOC-피페라진	생성물
291		 1. 수율 : 44% 2. MH^+ = 705 3. mp = 132-135°C
292		 1. 수율 : 14% 2. MH^+ = 705 3. mp = 127-132°C
293		 For (A): 1. 수율 : 38% 2. MH^+ = 691 3. mp = 107.5°C (B): 1. 수율 : 36% 2. MH^+ = 691 3. mp = 82.2°C

294		 1. 수율 : 36% 2. MH^+ = 722 3. mp = 173.8°C
295	 	 (A+B)  (C+D) (A): 1. 수율 : 30% 2. MH^+ = 682 (B): 1. 수율 : 25% 2. MH^+ = 682 (C): 1. 수율 : 10% 2. MH^+ = 682 (D): 1. 수율 : 13% 2. MH^+ = 682

296		 1. 수율 : 75% 2. MH^+ = 698 3. mp = 141.2°C
297		 1. 수율 : 13% 2. MH^+ = 670 3. mp = 182.1-219.4°C

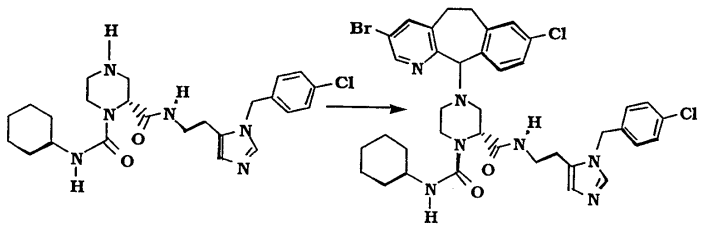
실시예 299

단계 A



무수 디클로로메탄 (3ml) 중에 제조 실시예 155의 단계 F의 제목의 화합물 (0.30g, 0.67mmol)이 용해된 용액에 사이클로헥실이소시아네이트 (0.09ml, 0.7mmol)를 첨가한 후, 이 용액을 실온에서 30분간 교반하고 나서, 진공 농축시켰다. 수득한 잔류물을 디클로로메탄 (3ml) 및 트리플루오로아세트산 (3ml)으로 희석시켰다. 이 용액을 실온에서 밤새 교반하고 나서, 진공 농축시킨 후, 디클로로메탄으로 희석시킨 후, 1N NaOH (수성)으로 세척하였다. 유기상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 여과 및 진공 농축시켜, 노란색 포말 (0.319g, 100%, MH^+ ="473)을" 수득하였다.

단계 B

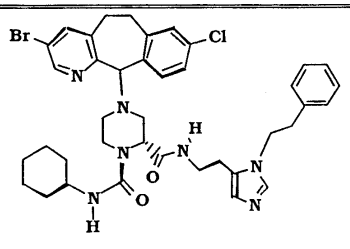


무수 디클로로메탄 (10ml) 중에 단계 A의 제목의 화합물 (0.212g, 0.45mmol)이 용해된 용액에 트리사이클릭 클로라이드 (화합물 42.0) (0.154g, 0.45mmol) 및 트리에틸아민 (0.32ml, 2.25mmol)을 첨가한 후, 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5% MeOH - CH_2Cl_2 를 사용하여 예비 플래이트 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (125mg, 35%, mp ="114.8℃," MH^+ ="778)을" 수득하였다.

실시예 300

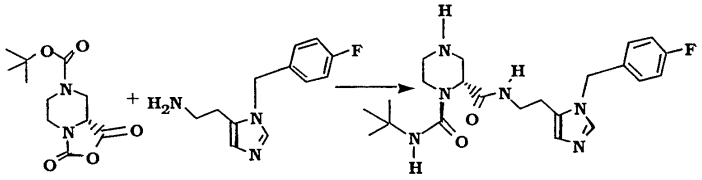
실시예 299의 단계 A 내지 B의 공정에 따라, 기재된 제조 실시예의 상응하는 피페라진을 사용하여 하기 표 24의 생성물을 제조하였다.

[표 24]

실시예	제조 실시예	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (℃)
300	156		1. 38 2. 758 3. 117.3

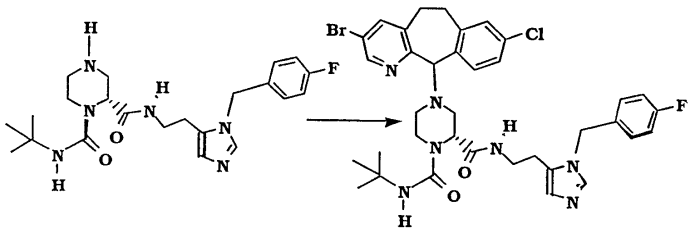
실시예 302

단계 A



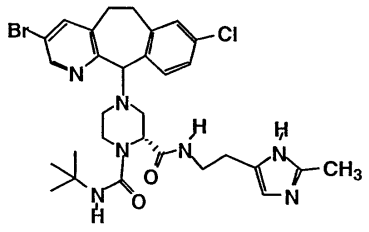
제조 실시예 162의 제목의 화합물 (400mg, 1.86mmol), 제조 실시예 44의 무수물 (561mg, 2.19mmol) 및 무수 CH_2Cl_2 (10ml) 의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 후, 3차 부틸이소시아네이트 (0.26ml, 2.19mmol)를 첨가하였다. 12시간 경과 후, 이 혼합물을 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 희석시키고 나서, 물로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고 나서, 여과 및 농축시켰다. 이렇게 수득한 포말을 무수 CH_2Cl_2 (10ml) 및 트리플루오로아세트산 (10ml)으로 희석시키고 나서, 3시간 동안 교반하였다. 진공 농축시킨 후, CH_2Cl_2로 재희석시키고 나서, 1N NaOH (0.5M, 수성)로 세척하여, 유기 용액을 수득하여 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고 나서, 여과 및 농축시켜 추가 정제없이 사용하였다 (181mg, 27%, MH^+="431.5).

단계 B



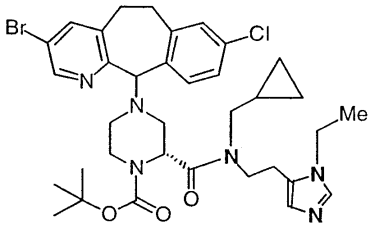
무수 디클로로메탄 (10ml) 중에 단계 A의 제목의 화합물 (170mg, 0.39mmol)이 용해된 용액에 트리사이클릭 클로라이드 (화합물 42.0) (175mg, 0.51mmol) 및 트리에틸아민 (71μℓ, 0.51mmol)을 첨가한 후, 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시킨 후, 수산화 암모늄 수용액으로 포화시킨 5% MeOH-CH_2Cl_2를 사용하여 예비 플래이트 크로마토그래피 (실리카 겔)를 수행하여 정제하여, 본 제목의 화합물 (오일, 24mg, 8%, MH^+="736)을" 수득하였다.

실시예 303



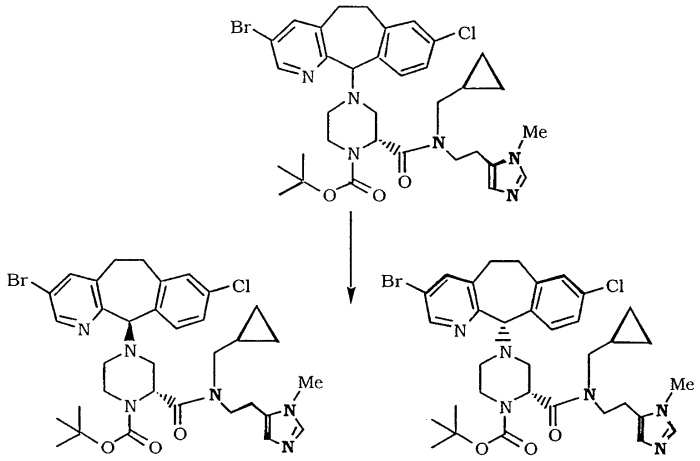
실시예 302의 공정에 따르고 단계 A에서 제조 실시예 162의 제목의 화합물 대신에  을 사용하는 경우, 본 제목의 화합물을 수득할 수 있다.

실시예 304



제조 실시예 25의 제목의 화합물 대신에 제조 실시예 165의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 58의 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물 (51%, MH $^{+}$ ="711," mp ="103.7" 내지 107.5℃)을 제조하였다.

실시예 305

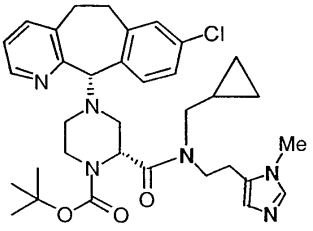


10% 이소프로판올-90% 헥산-0.2% 디에틸아민을 이용한 HPLC를 사용하여, 실시예 58의 제목의 화합물을 2가지의 부분입체이성질체로 분리하여, 11(R),2(R) 및 11(S),2(R) 부분입체이성질체를 수득하였다.

부분입체이성질체 A: MH^{+} ="697;" mp ="103" - 108℃

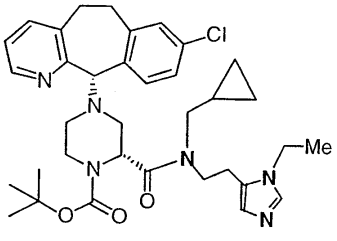
부분입체이성질체 B: MH^{+} ="697;" mp ="101" - 107℃

실시예 306



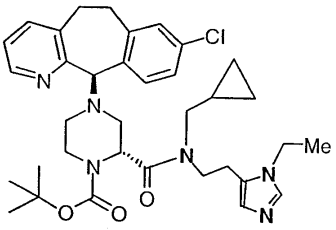
제조 실시예 51의 제목의 화합물 대신에 제조 실시예 164의 11(S),2(R) 부분입체이성질체를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 58의 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물 (59%, MH $^{+}$ ="619," mp ="100" - 114℃)을 제조하였다.

실시예 307



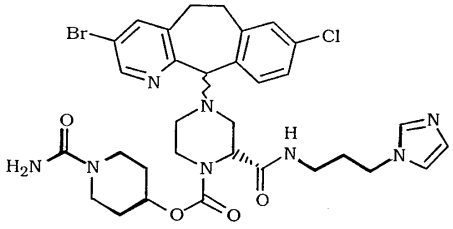
제조 실시예 25의 제목의 화합물 대신에 제조 실시예 165의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 306의 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물 (73%, MH^+ ="633," mp ="89.1" - 96.5℃)을 제조하였다.

실시예 308



제조 실시예 51의 제목의 화합물 대신에 제조 실시예 164의 단계 C의 11(R),2(R) 부분입체이성질체를 사용하고, 제조 실시예 25의 제목의 화합물 대신에 제조 실시예 165의 제목의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 58의 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물 (65%, MH^+ ="633," mp ="89.1" - 96.5℃)을 제조하였다.

실시예 309



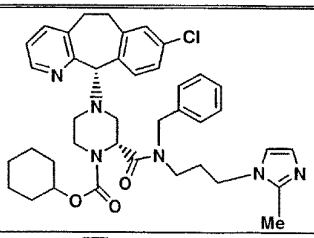
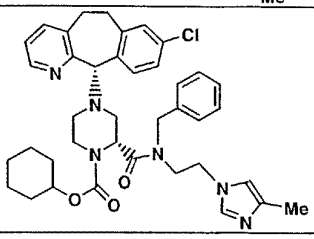
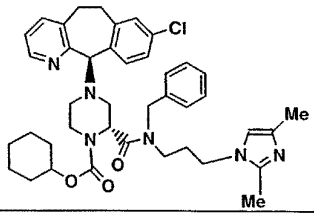
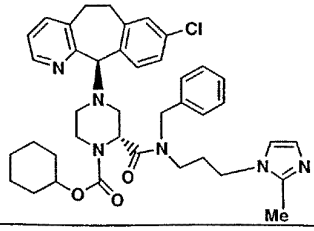
제조 실시예 141의 라세미 생성물 (0.2g, 0.368mmol), 4-(4-니트로페닐옥시카보닐)피페리딘-1-카복스아미드 (제조 실시예 36의 단계 B)(0.1706g, 0.552mmol) 및 이소프로판올 (10ml)을 아르곤 대기하에 87℃에서 24시간 동안 환류 가열하였다. 이 용액을 증발 건조시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 중에서 흡수한 후에 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하고 나서 물로 세척한 후, ($MgSO_4$) 건조시키고 나서, 여과 및 증발 건조시켰다. 3%-6%-10% (MeOH 중 10% 농축 NH_4OH)-디클로로메탄을 용출제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에서 잔류물에 대해 크로마토그래피를 수행하여, 본 제목의 화합물 (0.057g, 22%)을 수득하였다.

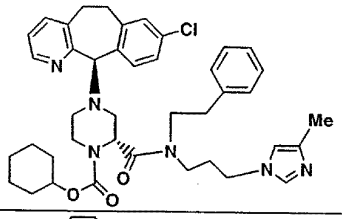
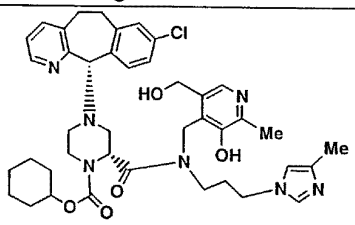
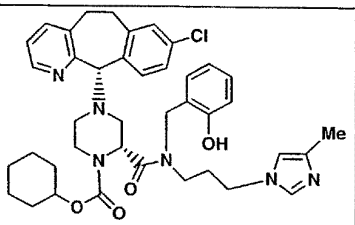
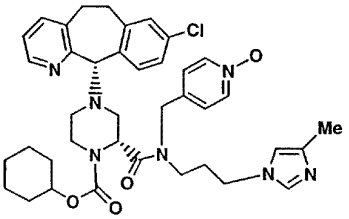
FABMS; m/z 712.9 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2: 30.3, 30.5, 30.6, 30.6, 31.1, 36.7, 41.3, 41.3, 42.2, 44.5, 50.7/51.1, 52.3; CH: 55.4, 71.0, 78.8, ~118.9, 126.3, 129.4, 130.5, 132.5, 137.0, 141.4, 147.1; C: 120.2, 134.3, 135.0, 137.0, 141.3, 155.2, 155.2, 158.0, 170.2; δ_H ($CDCl_3$) 4.31/4.32 (1H, s, H_{11}), 4.56 (2H, broad s, $NCONH_2$), 6.93 (1H, broad s, Im-H_5), 7.07 (1H, broad s, Im-H_4), 7.10-7.16 (3H, m, Ar-H), 7.48 (1H, m, Ar-H), 7.60 (1H, broad s, Im-H_2) 및 8.30ppm (1H, s, Ar-H_2).

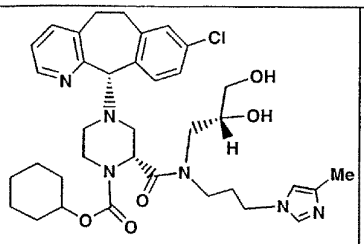
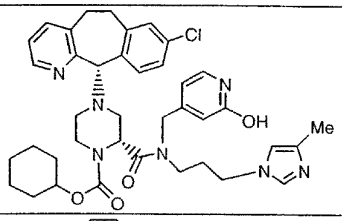
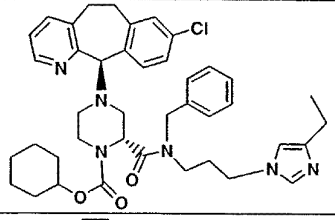
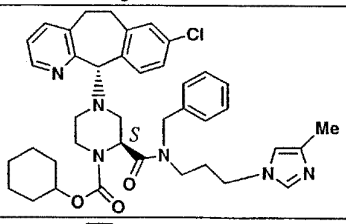
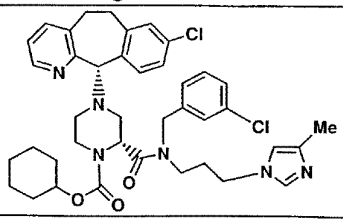
실시예 310 내지 342

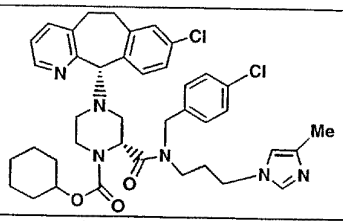
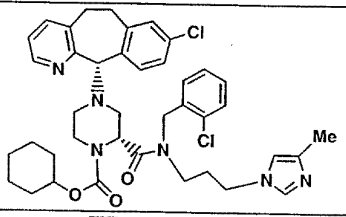
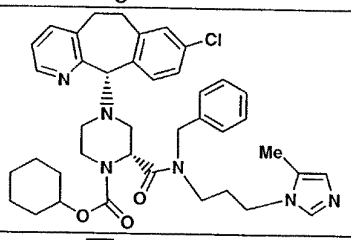
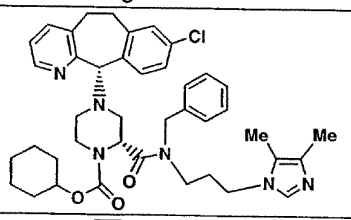
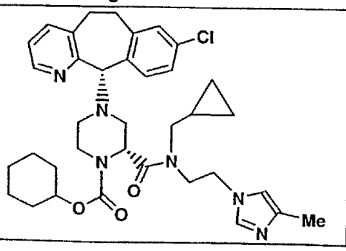
실시예 225의 공정에 따라, 제조 실시에 127의 단계 C의 카복실산 화합물 (부분입체이성질체 A 또는 B) 및 적합한 N-치환된 이미다졸릴알킬 아민을 이용하여하기 표 25에 기재된 생성물을 제조하였다.

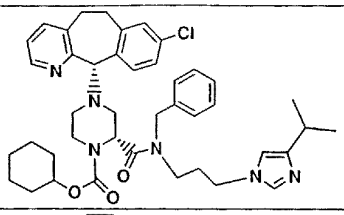
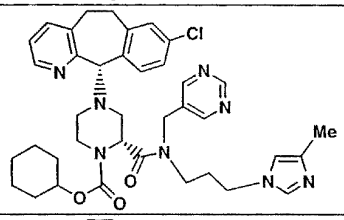
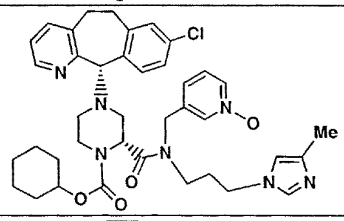
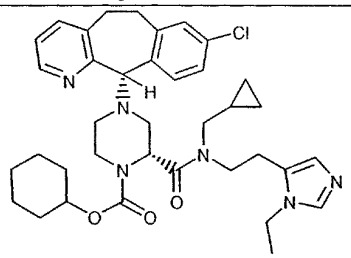
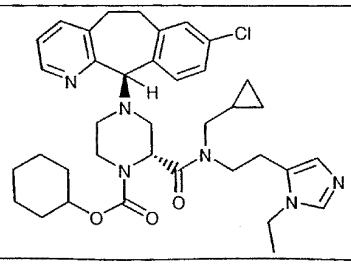
[표 25]

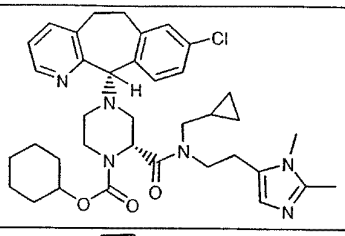
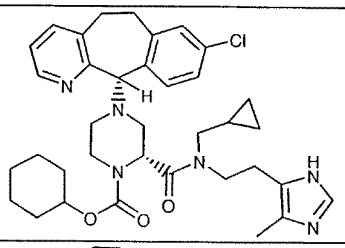
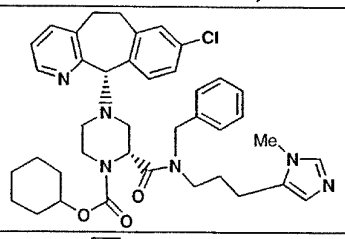
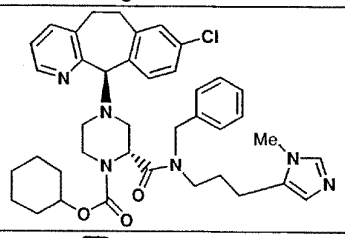
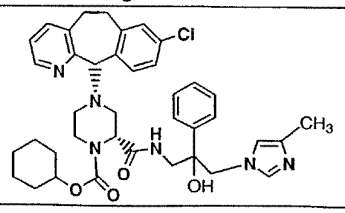
실시예	제조 실시에 번호의 아민 카복실산 부분 입체이성질체 A 또는 B	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
310	94 부분입체이성질체A		1. 71 2. 695 3. 79.7
311	93 부분입체이성질체A		1. 29 2. 681 3. 82.2
312	89 부분입체이성질체B		1. 43 2. 709 3. 88.4
313	94 부분입체이성질체B		1. 47 2. 695 3. 86.3

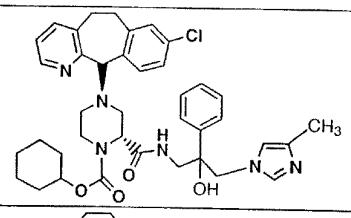
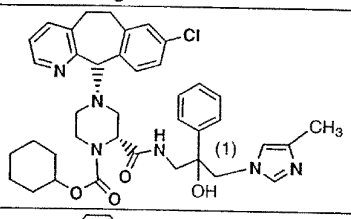
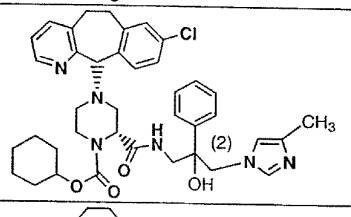
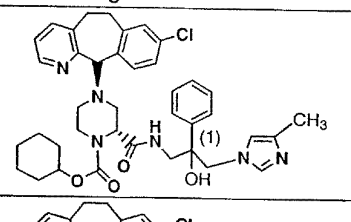
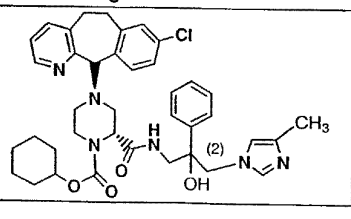
314	101 부분입체이성질체B		1. 52 2. 709 3. 89.1
315	179 부분입체이성질체A		1. 14 2. 756 3. semi-solid
316	172 부분입체이성질체A		1. 65 2. 711 3. 122.2
317	173 부분입체이성질체A		1. 27 2. 712 3. 62.9-88.2

318	174 부분입체이성질체 A		1. 19 2. 679 3. 78.3
319	199 단계 B 부분입체이성질체 A		1. 20 2. 712 3. 135.7
320	91 부분입체이성질체 B		1. 32 2. 709 3. 94.6
321	95.1 부분입체이성질체 A		1. 4 2. 695 3. 76.7
322	176 부분입체이성질체 A		1. 37 2. 729 3. 78-83

323	177 부분입체이성질체A		1. 50 2. 729 3. 96-101
324	178 부분입체이성질체A		1. 45 2. 729 3. 87-92
325	85 (B) 부분입체이성질체A		1. 55 2. 695 3. 88-93
326	180 부분입체이성질체A		1. 53 2. 709 3. 87.7
327	183 부분입체이성질체A		1. 63 2. 645 3. 103.6

328	181 부분입체이성질체 A		1. 40 2. 723 3. 86.5-95.2
329	184 부분입체이성질체 A		1. 16 2. 697 3. 95-100
330	182 부분입체이성질체 A		1. 7 2. 712 3. semi-solid
331	165 부분입체이성질체 A		1. 52 2. 660 3. 90.7-101.7
332	165 부분입체이성질체 B		1. 69 2. 660 3. 91.6-102.8

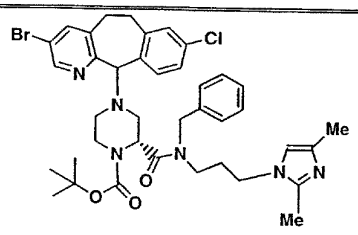
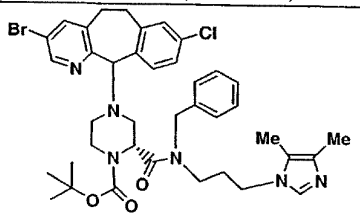
333	185 부분입체이성질체 A		1. 29 2. 660 3. 75.9- 82.8
334	186 부분입체이성질체 A		1. 90 2. 646 3. 83- 89.7
335	133 부분입체이성질체 A		1 63. 2. 696
336	133 부분입체이성질체 B		1. 59 2. 696
337	171 부분입체이성질체 A		1.15 2. 698

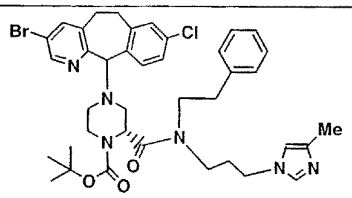
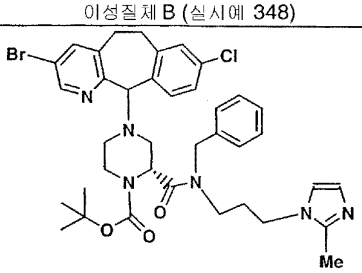
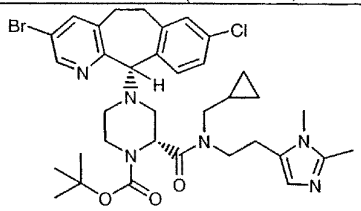
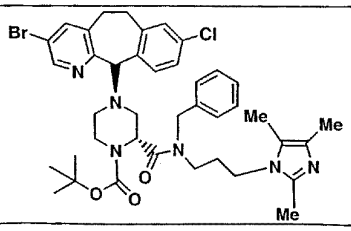
338	171 부분입체이성질체B		1.36 2.698
339	171 부분입체이성질체A		1.26 2.698
340	171 부분입체이성질체A		1.42 2.698
341	171 부분입체이성질체B		1.57 2.698
342	171 부분입체이성질체B		1.21 2.698

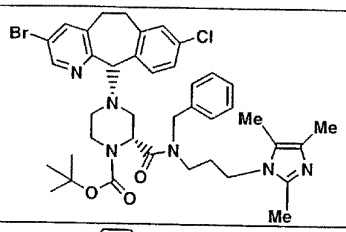
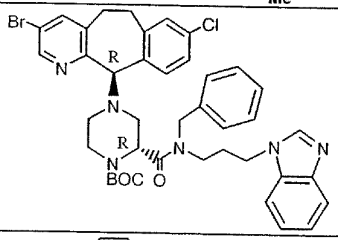
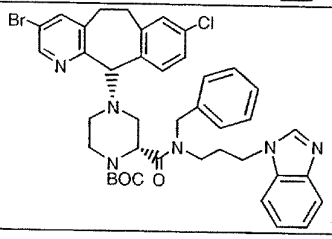
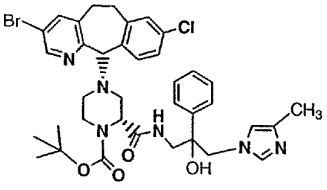
실시예 343 내지 361

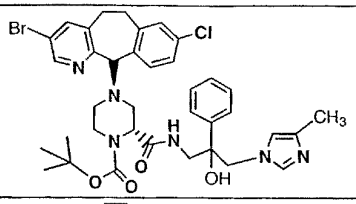
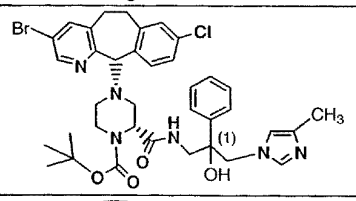
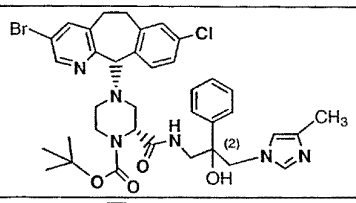
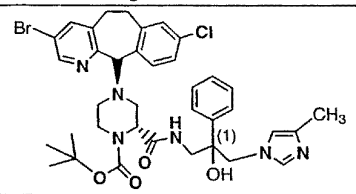
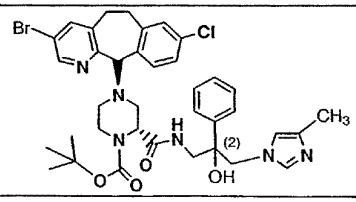
실시예 40의 공정에 따라, 제조 실시에 51의 카복실산 화합물의 이성질체 혼합물 또는 순수한 이성질체 (부분입체이성질체 A 및/또는 B) 및 적합한 N-치환된 이미다졸릴알킬 아민 (제조 실시예 13의 아민 화합물 대신)을 이용하여 하기 표 26에 기재된 생성물을 제조하였다. 이렇게 수득한 생성물을 HPLC (키랄, AD 칼럼, 85/15 헥산/IPA)로 분리하였다.

[표 26]

실시예	제조 실시예 번호의 아민	생성물	1.수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
343 및 344	89	 이성질체 A (실시예 343) 및 이성질체 B (실시예 344)	(A): 1. 27 2. 761 3. 99.3 (B): 1. 30 2. 761 3. 92.3
345 및 346	177	 이성질체 A (실시예 345) 및 이성질체 B (실시예 346)	(A): 1. 16 2. 761 3. 92.4 (B): 1. 17 2. 761 3. 96.5

347 및 348j	101	 이성질체 A (실시예 347) 및 이성질체 B (실시예 348)	(A): 1. 25 2. 761 (B): 1. 30 2. 761
349 및 350	94	 이성질체 A (실시예 349) 및 이성질체 B (실시예 350)	(A): 1. 24 2. 747 (B): 1. 26 2. 747
351	185 부분입체이성질체 A		1. 55 2. 713 3. 102.9- 107.5
352	187 부분입체이성질체 B		1. 67 2. 724 3. ---

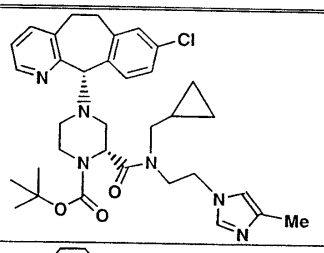
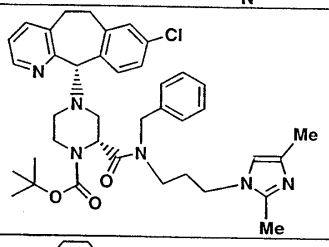
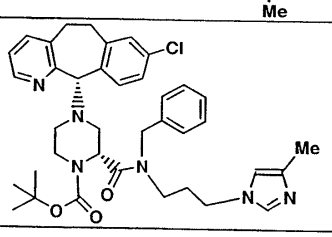
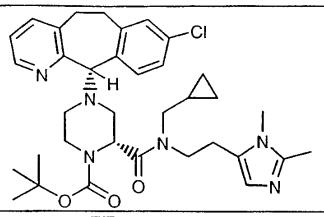
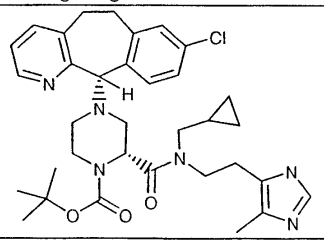
353	187 부분입체이성질체 A		1. 66 2. 724 3. ---
354	188 부분입체이성질체 B		1. 18 2. 783 3. 98-108
355	188 부분입체이성질체 A		1. 28 2. 783 3. 98-105
356	171 부분입체이성질체 A		1. 54 2. 751

357	171 부분입체이성질체 B		1.55 2.751
358	171 부분입체이성질체 A		1.17 2.751
359	171 부분입체이성질체 A		1.12 2.751
360	171 부분입체이성질체 B		1.62 2.751
361	171 부분입체이성질체 B		1.25 2.751

실시예 362 내지 366

제조 실시예 127의 단계 C의 11S,2R(+)-카복실산 화합물 대신에 제조 실시예 164의 11S,2R(+)-카복실산 화합물을 사용하고, 제조 실시예 95.1의 치환된 아민 화합물 대신에 하기 표 27에 기재된 치환된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 225의 공정에 따라, 표 27의 생성물을 제조하였다.

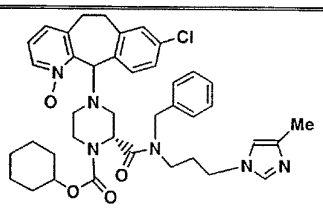
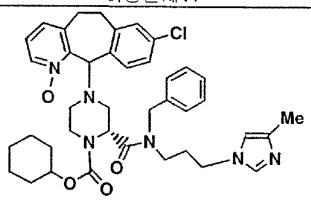
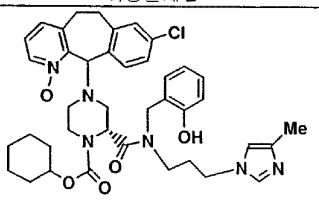
[표 27]

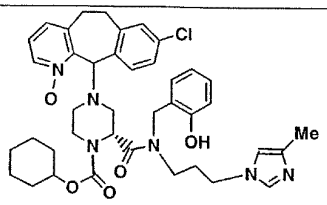
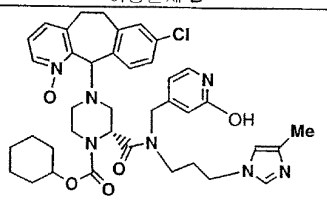
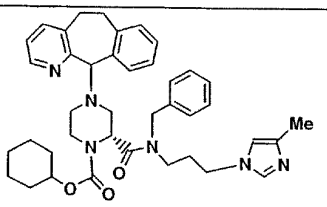
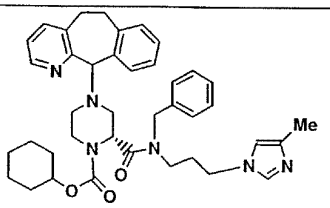
실시예	제조 실시예 번호의 아민	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
362	183		1. 69 2. 619 3. 98.8
363	89		1. 44 2. 683 3. 91.7
364	95.1		1. 42 2. 609 3. 83.5
365	185		1. 57 2. 634 3. 92.1-102.7
366	186		1. 71 2 620 3. 130.2-140.2

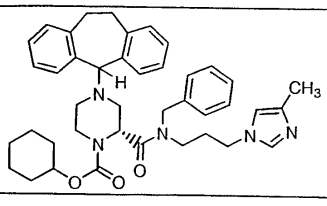
실시예 367 내지 374

실시예 225의 공정에 따라, 제조 실시에 127의 단계 C의 카복실산 화합물 대신에 하기 표 28에 기재된 제조 실시예의 카복실산 화합물 (부분입체이성질체 A 또는 B)을 이용하고, 적합한 이미다졸릴알킬 아민 (아민)을 이용하여, 하기 표 28에 기재된 생성물을 제조하였다.

[표 28]

실시예	1. 제조 실시예 번호의 카복실산 2. 제조 실시예 번호의 아민	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
367	1. 200 부분입체이성질체 A 2. 95.1	 이성질체 A	1. 46 2. 711 3. 90-95
368	1. 200 부분입체이성질체 B 2. 95.1	 이성질체 B	1. 30 2. 711 3. 65-70
369	1. 200 부분입체이성질체 A 2. 172	 이성질체 A	1. 61 2. 727 3. 128.5

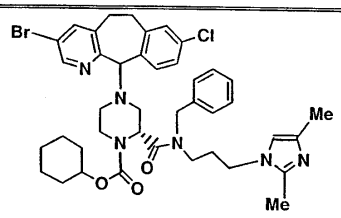
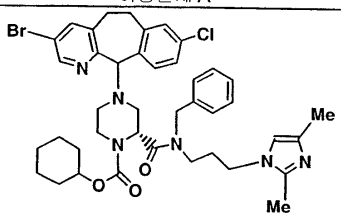
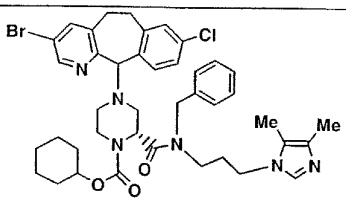
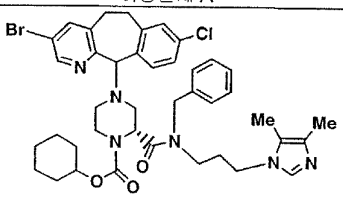
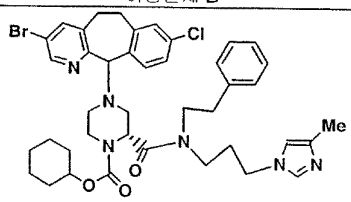
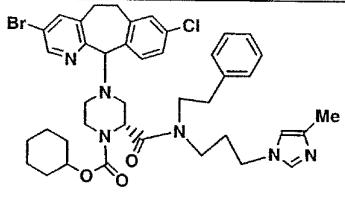
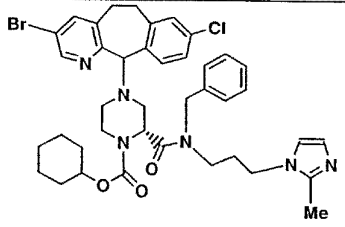
370	1. 200 부분입체이성질체 B 2. 169	 이성질체 B	1. 66 2. 727 3. 133.9
371	1. 200 부분입체이성질체 B 2. 199 단계 B	 이성질체 B	1. 16 2. 728 3. 135.7
372	1. 201 단계 B 부분입체이성질체 A 2. 95.1	 이성질체 A	1. 35 2. 661 3. 오일
373	1. 201 단계 B 부분입체이성질체 B 2. 95.1	 이성질체 B	1. 49 2. 661 3. 오일

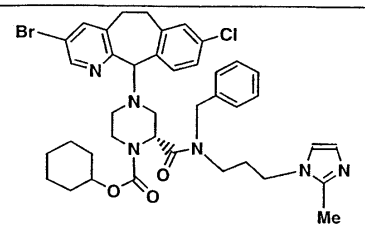
374	1. 202 2. 95.1		1. 41 2. 660 3. 80.1- 88.5

실시예 375 내지 382

이와 유사하게, 하기 표 29에 기재된 제조 실시예의 제목의 화합물 (부분입체이성질체 A 또는 B)을 사이클로헥실 클로로포르메이트로 처리하여, 표 29에 기재된 생성물을 제조하였다.

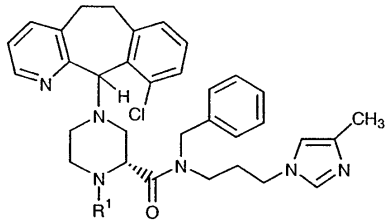
[표 29]

실시예	제조 실시예 번호	생성물	1. 수율 (%) 2. MH^+ 3. mp (°C)
375	190	 이성질체 A	1. 76 2. 787 3. 94.7
376	191	 이성질체 B	1. 67 2. 787 3. 92.3
377	192	 이성질체 A	1. 87 2. 787 3. 90.8
378	193	 이성질체 B	1. 85 2. 787 3. 84.2
379	194	 이성질체 A	1. 72 2. 787 3. 89.7
380	195	 이성질체 B	1. 62 2. 787 3. 89.7
381	196	 이성질체 A	1. 74 2. 773 3. 83.9

382	197	 이성질체 B	1. 73 2. 773 3. 89.8

실시예 383 내지 392

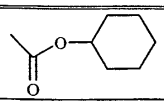
실시예 149의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라, 제조 실시예 170의 제목의 화합물 (부분입체이성질체 A 또는 B)을 적합한 아실화 시약 (즉, 사이클로헥실클로로포르메이트, Boc 디카보네이트, 사이클로헥실이소시아네이트, 3차 부틸이소시아네이트 또는 이소부틸 클로로포르메이트)로 처리하여, 하기 생성물을 수득하였다:

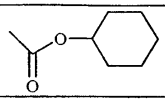
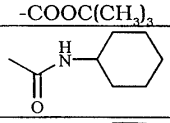
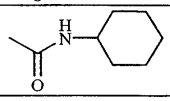
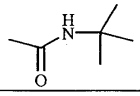
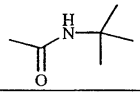
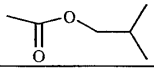
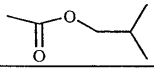


상기식에서,

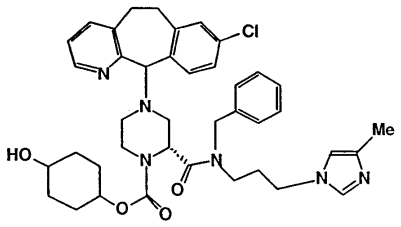
R^1 은 하기 표 30의 칼럼 2에 정의된 바와 같다.

[표 30]

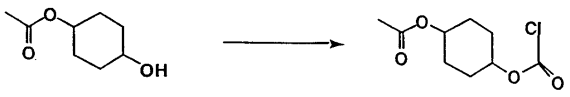
실시예	R_1	이성질체	질량 HRMS (FABS, MH)	$[\alpha]_D^{20}$
383		A	695.3473	-29.2° c = 0.107

384		B	695.3473	+19.5° c = 0.1295
385	-COOC(CH$_3$)$_3$	A	669.3366	-42.5° c = 0.89
386	-COOC(CH$_3$)$_3$	B	669.3322	----
387		A	694.3629	-51.0° c = 0.2575
388		B	694.3642	----
389		A	668.3480	-41.0° c =0.19
390		B	668.3488	----
391		A	669.3322	-56.3° c = 0.3005
392		B	669.3330	----

실시예 393

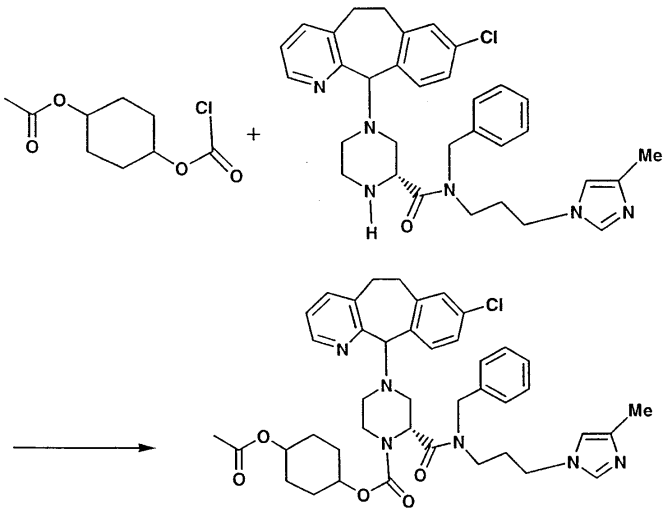


단계 A



시판되고 있는 아세톡시사이클로헥산올을 포스젠으로 처리하는 경우, 상기 클로로포르메이트 화합물을 수득할 수 있다.

단계 B

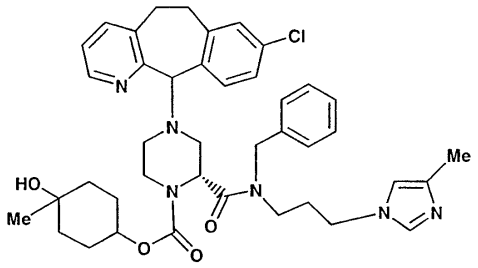


단계 A의 클로로포르메이트 화합물을, 실시예 149에서 기재된 공정에 따라 수득한 상기 피페라진 아민 화합물과 배합시키는 경우, 상기 아세테이트 화합물을 수득할 수 있다.

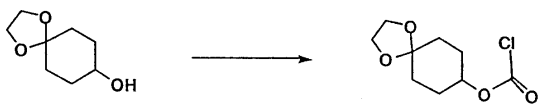
단계 C

단계 B의 생성물을 MeOH 중의 탄산 칼륨으로 처리하는 경우, 본 실시예 제목의 화합물을 수득할 수 있다.

실시예 394

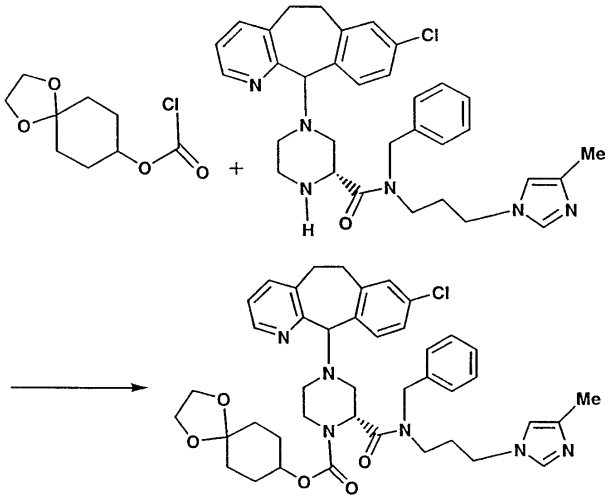


단계 A



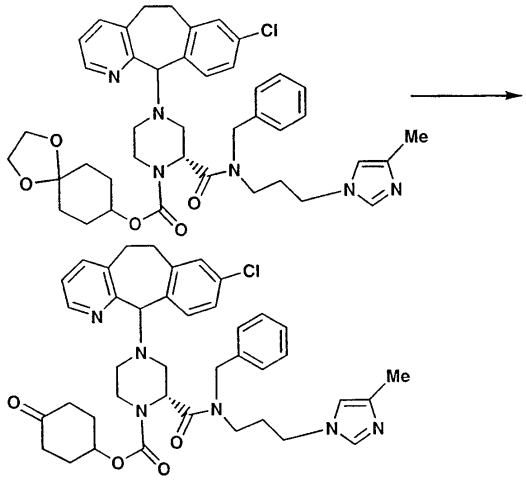
시판되고 있는 사이클로헥산올을 포스젠으로 처리하는 경우, 상기 클로로포르메이트 화합물을 수득할 수 있다.

단계 B



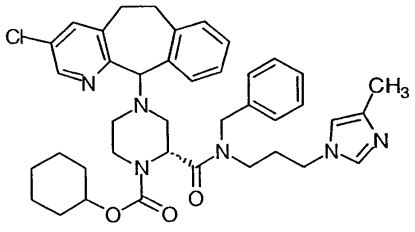
단계 A의 클로로포르메이트 화합물을, 실시예 149에서 기재된 공정에 따라 수득한 상기 피페라진 아민 화합물과 배합시키는 경우, 상기 케탈 화합물을 수득할 수 있다.

단계 C



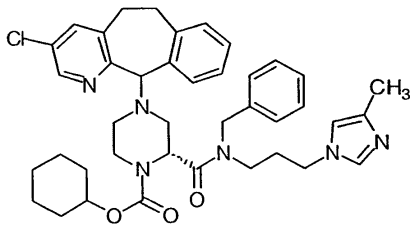
단계 B의 생성물을 수성 산(aqueous acid)으로 처리하는 경우, 상기 케톤 화합물을 수득할 수 있다.

단계 D



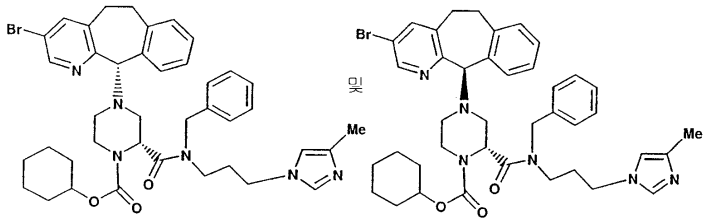
단계 C 의 생성물을 MeMgBr 또는 MeLi로 처리하는 경우, 본 실시예 제목의 화합물을 수득할 수 있다.

실시예 395

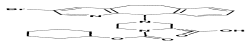


제조 실시예 127의 단계 C의 산 화합물 대신에 제조 실시예 212의 제목의 화합물 사용하는 것을 제외하고는 실시예 225의 공정 (커플링 공정)과 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 본 제목의 화합물을 수득하였다. mp ="91" - 107℃, LCMS MH^+ ="695.

실시예 397



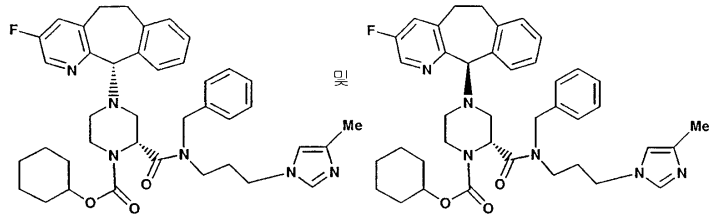
단계 A

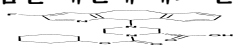
제조 실시예 127의 단계 C의 클로라이드 화합물 대신에 제조 실시예 209의 3-브로모트리사이클릭 클로라이드 화합물을 사용하는 경우, 하기 카복실산 화합물  을 수득할 수 있다.

단계 B

실시예 225의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라 단계 A의 카복실산 화합물을 사용하여, 본 실시예 제목의 화합물을 제조하였다. IPA-헥산을 용출제로서 이용하여 HPLC (AD 칼럼)를 통해, 이성질체를 분리할 수 있다.

실시예 398

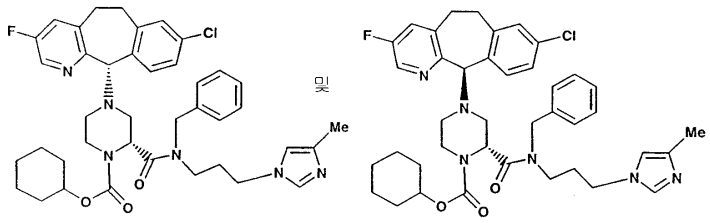


제조 실시예 127의 단계 C의 클로라이드 화합물 대신에 제조 실시예 211의 3-플루오로트리사이클릭 클로라이드 화합물을 사용하는 경우, 하기 카복실산 화합물  을 수득할 수 있다.

단계 B

실시예 225의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라 단계 A의 카복실산 화합물을 사용하여, 본 실시예 제목의 화합물을 제조하였다. IPA-헥산을 용출제로서 이용하여 HPLC (AD 칼럼)를 통해, 이성질체를 분리할 수 있다.

실시예 399



단계 A

제조 실시예 127의 단계 C의 클로라이드 화합물 대신에 제조 실시예 204의 3-플루오로-8-클로로트리사이클릭 클로라이드 화합물을 사용하는 경우, 하기 카복실산 화합물  을 수득할 수 있다.

단계 B

실시예 225의 공정과 기본적으로 동일한 공정에 따라 단계 A의 카복실산 화합물을 사용하여, 본 실시예 제목의 화합물을 제조하였다. IPA-헥산을 용출제로서 이용하여 HPLC (AD 칼럼)를 통해, 이성질체를 분리할 수 있다.

분석 (ASSAY)

WO 95/10516 (공개일: 1995년 4월 20일)에 기재된 분석 공정에 따라, FPT IC_{50} (시험관내 효소 분석에서, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제) 및 COS 세포 IC_{50} (세포-기초 분석)를 측정하였다. WO 95/10516 에 기재된 분석 공정에 따라, GGPT IC_{50} (시험관내 효소 분석에서, 제라닐제라닐 단백질 트랜스퍼라제의 억제), 세포 메트(Mat) 분석 및 항-종양 활성도 (생체내 항-종양 시험)를 측정할 수 있었다. WO 95/10516의 개시 내용은 참조 문헌으로서 본원에 포함되어 있다.

T2A-BAG 세포를 대신하여 표지 종양 세포 라인을 사용하는 것을 제외하고는 상기와 기본적으로 동일한 공정을 이용하여, 추가 분석을 수행할 수 있다. 이러한 분석은, 활성화된 K-ras 유전자를 발현하는 DLD-1-BAG 인간 결장암 세포 또는 SW620-BAG 인간 결장암 세포를 사용하여 수행할 수 있다. 공지된 기타의 다른 종양 세포 라인을 사용하여, 기타의 다른 종류의 암 세포에 대한 본 발명의 화합물의 활성을 측정할 수 있다.

소프트 아가 분석 (soft agar assay)

앵커리지와 무관한 증식 (anchorage-independent growth)는 종양성 세포 라인의 특성이다. 인간의 종양 세포는, 0.3% 아가로스 및 표시된 농도의 파르네실 트랜스퍼라제 억제제를 함유하는 성장 배지내에 현탁시킬 수 있다. 이 용액을, 최상부 층과 동일한 농도의 파르네실 트랜스퍼라제 억제제를 함유하는 0.6% 아가로스로 고형화시킨 성장 배지 상에 적층시킬 수 있다. 최상부층을 고형화시킨 후, 5% CO_2 하에 37℃에서 10 내지 16일간 플래이트를 인큐베이션시켜, 콜로니가 과증식하도록할 수 있다. 인큐베이션시킨 후, MTT 용액 (3-[4,5-디메틸-티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드, 티아졸릴 블루) (1mg/ml PBS)으로 상기 아가를 적층시켜, 상기 콜로니를 염색시킬 수 있다. 콜로니수를 계측하여, IC_{50} 를 측정할 수 있다.

실시예 1-19, 21-25, 67-71, 72의 단계 B, 72의 단계 C, 73-77, 78의 단계 B (이성질체 C), 78의 단계 B (이성질체 D), 79의 단계 B (이성질체 A, B 및 C), 80 (이성질체 A 및 B), 81-86, 86A, 87, 88, 93-104, 106, 108, 110-113, 115-211, 214-217, 221-228, 236-238, 241-244, 255-286, 286A, 286B, 287-297, 299의 단계 B, 300, 302의 단계 B, 305 및 309의 화합물의 FPT IC_{50} 는 〈0.05nM 내지 20% @170nM이었다.

실시예 1, 2, 6-13, 15-17, 19, 78의 단계 B (이성질체 D), 80 (이성질체 A), 67-71, 72의 단계 B, 72의 단계 C, 73, 76, 81-86, 87, 88, 93, 95-101, 103, 106, 108, 110, 111, 113, 115-118, 121, 122, 124, 125 (이성질체 A), 127-134, 137, 142, 144-146, 148, 151-153, 155-157, 161-162, 164, 166, 168, 173-175, 177, 180-187, 189-192, 195-196, 198-208, 210-211, 216-217, 221, 222, 225, 237, 238, 242-245, 247-263, 265, 268-286, 286A, 286B, 288-289, 292, 295-296, 299의 단계 B, 300, 302의 단계 B, 305, 309, 310-342, 343-373, 및 375-382의 화합물의 FPT IC_{50} 는 〈0.04nM 내지 6.7nM이었다.

실시예 11, 16, 78의 단계 B (이성질체 C 및 D), 79의 단계 B (이성질체 A), 80(이성질체 A), 88 (이성질체 A), 93 (이성질체 D), 99, 100, 225, 243, 367 및 368의 화합물의 FPT IC_{50} 는 〈0.04nM 내지 2.7nM이었다. 실시예 225의 화합물의 FPT IC_{50} 는 0.36nM이었다.

실시예 1, 2, 8, 25, 86, 100의 화합물의 COS 세포 IC_{50} 는 〈10-920nM이었다. 실시예 98, 101, 103, 104, 106, 108, 258, 259, 261 및 262의 화합물의 COS 세포 IC_{50} 는 〈5 내지 〉 500nM이었다. 실시예 245 내지 250의 화합물의 COS 세포 IC_{50} 는 100% @ 0.01 내지 0.087μM이었다. 실시예 100, 101, 103 및 259의 화합물의 COS 세포 IC_{50} 는 〈5 내지 35nM이었다.

실시예 1, 2, 3, 7, 8, 10-16, 21, 25, 67-69, 70, 81, 82, 86 (11R,2R 이성질체), 88-95, 97, 110, 111-113, 115-119, 121-176, 178-184, 186-200, 202-204, 206-211, 214-217, 221-225, 256, 258, 259, 261, 262, 268-271, 273-274, 276, 278, 280-286, 289, 292, 295-296, 299의 단계 B, 305, 309-346, 351-373 및 375-382의 화합물의 소프트 아가 IC_{50} 은 〈5 내지 〉 500nm이었다.

실시예 116, 117, 160, 170, 184, 186-188, 196-200, 202-204, 206-208, 217, 225, 305 (11S,2R 이성질체), 316, 321, 322, 324, 325, 335, 339, 364, 365, 372, 373, 375 및 382의 화합물의 소프트 아가 IC_{50} 은 2 내지 10nM이었다.

실시예 11, 16, 79의 단계 B(이성질체 A), 80 (이성질체 A), 88 (이성질체 A), 93 (이성질체 D) 및 225의 화합물의 소프트 아가 IC_{50} 은 2 내지 300nM이었다. 실시예 225의 화합물의 소프트 아가 IC_{50} 은 2nM이었다.

본 발명의 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하는 데에 사용하기 위한 약제학적으로 허용가능한 담체는 고형 또는 액체형일 수 있다. 고형 제제에는, 분말제, 정제, 분산형 과립제, 캡슐제, 캐쉬제 및 좌제가 포함된다. 분말제 및 정제에는 활성 성분이 약 5 내지 95%가 포함될 수 있다. 공지되어 있는 적합한 고형 담체로는, 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 당 또는 락토스가 있다. 정제, 분말제, 캐쉬제 및 캡슐제는, 경구 투여용으로 적합한 고형 투여 형태로 사용될 수 있다. 다양한 조성물에 있어서의 약제학적으로 허용가능한 담체 및 제조 방법은 하기 인용 문헌에 기재되어 있다 {참조: A.Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania}.

액체형 제제에는, 용액제, 현탁제 및 유탁제가 포함된다. 예를 들면, 비경구 주사용 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액제, 또는 감미제 및 혼탁제가 첨가된 경구용 용액제, 현탁제 및 유탁제용 감미제가 있다. 또한, 액체형 제제에는 비강 투여용 용액제가 포함된다.

흡입용으로 적합한 에어로졸 제제에는, 비활성 압축 가스 (예를 들면, 질소)와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체와 배합되어 있을 수 있는 용액제 및 분말형 고체가 포함될 수 있다.

또한, 사용하기 직전에 경구 또는 비경구 투여용 액체형 제제로 전환시키는 고형 제제도 포함된다. 이러한 액체형 제제에는 용액제, 현탁제 및 유탁제가 포함된다.

본 발명의 화합물은 경피 전달이 가능하다. 이러한 경피 전달용 조성물은, 크림형, 로션형, 에어로졸형 및/또는 유탁제형일 수 있으며, 이러한 목적에 통상적으로 사용되는 매트릭스 또는 저장형 경피용 패치내에 포함될 수 있다.

바람직한 약제학적 제제의 형태는 단위 투여 형태이다. 이 경우의 약제학적 제제는 적합한 양 (예를 들면, 목적하는 효과를 거두기에 효과적인 양)의 활성 성분을 함유하는 적합한 크기의 단위로 분할된다.

단위 투여량의 제제내에 포함되어 있는 활성 화합물의 양은, 약 0.01 내지 약 1000mg (바람직하게는 약 0.01 내지 약 750mg, 더욱 바람직하게는 약 0.01 내지 약 500mg, 가장 바람직하게는 약 0.01 내지 약 250mg)내에서 특정 용도에 따라 변화 또는 조정될 수 있다.

사용되는 실제 투여량은 환자의 요구 사항 및 질환의 상태에 따라 달라질 수 있다. 특정 상황에 따른 적합한 투여량의 결정은 통상의 기술 범위내에 속한다. 1일 총 투여량을 분할하여 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여량 및 투여 횟수는, 환자의 연령, 질환 상태, 체중 및 증상의 심각성 정도와 같은 여러 요소들을 고려한 임상의의 결정에 따라 조절된다. 경구 투여에 있어서, 통상적인 1일 권고 투여량은 약 0.04 내지 약 4000mg/일 (2 내지 4회 분할 투여)이다.

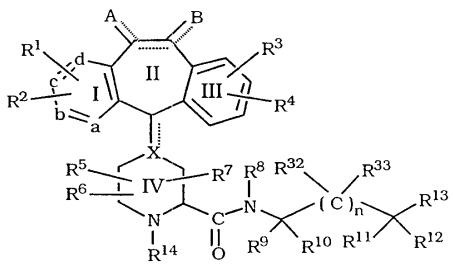
본 발명은 상기한 특정 실시예를 통해 설명되어 있으나, 당업자에게 명백한 상기와 다른 여러 가지의 대안, 변형 및 변화가 있다. 이러한 모든 대안, 변형 및 변화는 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1.0의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물:

화학식 1.0



상기식에서,

a, b, c 및 d 중 하나는 N 또는 $N^{+}O^{-}$를 나타내고, 나머지는 CR^{1} 또는 CR^{2}을 나타내거나; a, b, c 및 d 각각이 CR^{1} 또는 CR^{2}으로부터 독립적으로 선택되고;

X는, 임의적인 결합 (점선으로 표시)이 부존재하는 경우에는 N 또는 CH을 나타내고, 임의적인 결합이 존재하는 경우에는 C를 나타내며;

제5 탄소와 제6 탄소 사이의 점선은 임의적인 결합을 나타내며, 이중 결합이 존재하는 경우에는 A 및 B가 각각 독립적으로 -R^{15}, 할로, -OR^{16}, -OCO_2R^{16} 또는 -$OC(O)R^{15}$을 나타내고, 제5탄소와 제6 탄소 사이에 이중 결합이 부존재하는 경우에는 A 및 B가 각각 독립적으로 H_2, -$(OR^{16})_2$, H 및 할로, 디할로, 알킬 및 H, $(알킬)_2$, -H 및 -OC(O)R^{15}, H 및 -OR^{15}, ="O," 아릴 및 H, ="NOR^{15} 또는 -O-$(CH_2)_p$-O- {여기서, p는 2, 3 또는 4}이고;

각각의 R^{1} 및 R^{2}는 독립적으로 H, 할로, -CF_3, -OR^{15}, -COR^{15}, -SR^{15}, -$S(O)_tR^{16}$ {여기서, t는 0, 1 또는 2}, -$N(R^{15})_2$, -NO_2, -$OC(O)R^{15}$, -CO_2R^{15}, -OCO_2R^{16}, -CN, -$NR^{15}COOR^{16}$, -$SR^{16}C(O)OR^{16}$, -$SR^{16}N(R^{17})_2$ {단, -$SR^{16}N(R^{17})_2$ 중에서 R^{16}이 -CH_2-가 아니며; R^{17}은 각각 독립적으로 H 또는 -$C(O)OR^{16}$, 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오, 알키닐, 알케닐 또는 알킬 {상기 알킬 또는 알케닐 그룹은 임의적으로 할로, -OR^{15} 또는 -CO_2R^{15}로 치환된다};

R^{3} 및 R^{4}는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 H, R^{1} 및 R^{2}의 모든 치환기를 나타내거나, R^{3} 및 R^{4}는 함께 벤젠 고리 (고리 III)에 융합된 포화 또는 불포화 C_5-C_7 고리를 나타내며;

R^{5}, R^{6} 및 R^{7}는 각각 독립적으로 H, -CF_3, -COR^{15}, 알킬 또는 아릴 {상기 알킬 또는 아릴은 임의적으로 -OR^{15}, -SR^{15}, -$S(O)_tR^{16}$, -$NR^{15}COOR^{16}$, -$N(R^{15})_2$, -NO_2, -COR^{15}, -$OCOR^{15}$, -OCO_2R^{16}, -CO_2R^{15}, OPO_3R^{15} 으로 치환된다}이거나, R^{5}는 R^{6}와 결합하여 ="O" 또는 ="S를" 나타내고;

R^{8}은 H, C_3 내지 C_4 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 사이클로알킬 및 치환된 사이클로알킬알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고 {여기에서, R^{8}-치환된 그룹에서 치환기는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, -$N(R^{18})_2$, -OR^{18}, 사이클로알킬알킬, 할로, CN, -$C(O)N(R^{18})_2$, -$SO_2N(R^{18})_2$ 또는 -CO_2R^{18}로부터 선택된다 [단, -OR^{18} 및 -$N(R^{18})_2$ 치환기는 -$C(O)NR^{8}$ 잔기의 N에 결합되어 있는 탄소에 결합되어 있지 않다]};

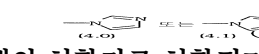
R^{18}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{9} 및 R^{10}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 -$C(O)N(R^{18})_2$ (여기에서, R^{18}은 상기에서 정의한 바와 동일)로부터 선택되며; 치환가능한 R^{9} 및 R^{10} 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나;

R^{9} 및 R^{10}은 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3 내지 C_6 사이클로알킬 환을 형성하며;

R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, -$CON(R^{18})_2$, -OR^{18} 또는 -$N(R^{18})_2$ {여기에서, R^{18}은 상기에서 정의한 바와 동일하며; -OR^{18} 또는 -$N(R^{18})_2$ 그룹은 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되지 않는다}로부터 선택되며; 치환가능한 R^{11} 및 R^{12} 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나;

R^{11} 및 R^{12}는 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3 내지 C_6 사이클로알킬 환을 형성하며;

R^{13}은  로부터 선택된 이미다졸릴 환이고 {여기에서, 이미다졸릴 환 2.0은 임의적으로 1 또는 2개의 치환기로 치환되며, 이미다졸릴 환 4.0은 임의적으로 1 내지 3개의 치환기로 치환되고, 이미다졸릴 환 4.1은 임의적으로 1개의 치환기로 치환되며;

상기한 이미다졸릴 환 2.0, 4.0 및 4.1의 임의적인 치환기는, -NHC(O)R^{18}, -C(R^{34})$_2$OR^{35}, -OR^{18}, -SR^{18}, F, Cl, Br, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬 또는 -N(R^{18})$_2$ [여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하고, 각각 독립적으로 선택된다]로부터 각각 독립적으로 선택되며;

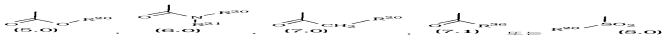
R^{34} 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬로부터 선택되고;

R^{35} 는 수소, -C(O)OR^{20} 또는 -C(O)NHR^{20} 로부터 선택되며;

R^{20} 은 아래에서 정의한 바와 동일하고;

Q는 아릴 환, 사이클로알킬 환 또는 헤테로아릴 환을 나타내며; 할로, 알킬, 아릴, -OR^{18}, -N(R^{18})$_2$, -OC(O)R^{18} 또는 -C(O)N(R^{18})$_2$ [여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하며, 각각 독립적으로 선택된다]로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의적으로 치환되며;

R^{19} 는 수소, 알킬, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로 또는 CN으로 치환된 아릴알킬, -C(아릴)$_3$ 또는 사이클로알킬로부터 선택된다};

R^{14} 는  로부터 선택되며;

R^{15} 는 수소, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬로부터 선택되고;

R^{16} 은 알킬 또는 아릴로부터 선택되며;

R^{20} 은 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로사이클로알킬 {단, R^{14} 이 그룹 5.0 또는 8.0인 경우, 수소는 아니다}로부터 선택되며; R^{20} 이 수소가 아닌 경우, 할로, 알킬, 아릴, -OC(O)R^{18}, -OR^{18} 또는 -N(R^{18})$_2$ (여기에서, R^{18} 은, 각각 동일하거나 상이하며, 상기에서 정의한 바와 동일하다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고 {단, 이러한 임의적인 치환기는, 산소 또는 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않다};

R^{21} 은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며; R^{21} 이 수소가 아닌 경우, 할로, 알킬, 아릴, -OR^{18} 또는 -N(R^{18})$_2$ (여기에서, R^{18} 은, 각각 동일하거나 상이하며, 상기에서 정의한 바와 동일하다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고 {단, 이러한 임의적인 치환기는, 산소 또는 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않다};

n은 0 내지 5;

각 n에 있어서의 R^{32} 및 R^{33} 은, 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, -CON(R^{18})$_2$, -OR^{18} 또는 -N(R^{18})$_2$ (여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하다)으로부터 선택되며; 상기 치환가능한 R^{32} 및 R^{33} 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나;

R^{32} 및 R^{33} 는 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3 내지 C_6 사이클로알킬 환을 형성하며;

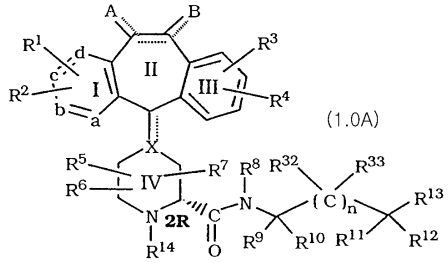
R^{36} 은 측쇄 알킬, 비-측쇄 알킬 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 아릴로부터 선택되며;

R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X가 N인 경우, R^{8} 은 C_3 내지 C_{10} 알킬, 치환된 C_3 내지 C_{10} 알킬, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 치환된 사이클로알킬알킬로부터 선택되며;

R^{14} 가 그룹 6.0, 7.0, 7.1 또는 8.0로부터 선택되고 X가 N이며 R^{8} 이 수소인 경우, R^{13} 과 아미드 잔기 사이의 알킬쇄는 치환된다.

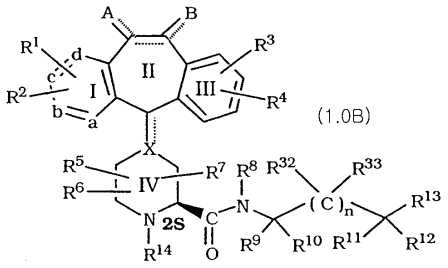
청구항 2.

제1항에 있어서, 하기 화합물 1.0A 또는 1.0B인 것을 특징으로 하는 화합물:



(1.0A)

또는



(1.0B)

청구항 3.

제1항에 있어서, R^{1} 내지 R^{4} 가 각각 독립적으로 H, Br 또는 Cl; R^{5} 내지 R^{7} 이 H; a이 N이고 b, c 및 d 치환기가 탄소이거나, a, b, c 및 d가 탄소이고; A 및 B가 H_{2}; n이 0 또는 1; R^{13} 이 그룹 2.0 또는 4.0인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서,

(i) R^{8} 은 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 치환된 사이클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

(ii) R^{9} 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, 알킬, $-C(O)N(R^{18})_{2}$ 또는 아릴알킬로부터 선택되며;

(iii) R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 치환된 아릴, $-OR^{18}$ 로부터 선택되거나; R^{11} 및 R^{12} 가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 환을 형성하고;

(iv) R^{32} 및 R^{33} 은 각각 독립적으로 H, $-OR^{18}$, 아릴알킬 또는 아릴로부터 선택되며;

(v) R^{19} 는 $-C(O)N(R^{18})_{2}$, 알킬, 아릴알킬 또는 $-C(아릴)_{3}$ 로부터 선택되고;

(vi) -OH 치환기가 산소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않은 경우, 상기한 임의적인 R^{13} 치환기는 -OH로 치환된 $-N(R^{18})_2$, $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서,

(i) R^{14} 가 화합물 5.0이고; R^{20} 이 알킬, 아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 할로로 치환된 아릴, 사이클로알킬 또는 알킬로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되거나;

(ii) R^{14} 가 화합물 6.0이고; R^{20} 및 R^{21} 이 각각 독립적으로 H, 사이클로알킬, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬로부터 선택되거나;

(iii) R^{14} 가 화합물 7.0이고; R^{20} 이 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알콕시, $-C(O)N(R^{18})_2$로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되거나;

(iv) R^{14} 가 화합물 7.1이고; R^{36} 이 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택되거나;

(v) R^{14} 가 화합물 8.0이고; R^{20} 이 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서,

(i) R^1 내지 R^4가 각각 독립적으로 H, Br 또는 Cl로부터 선택되고;

(ii) R^5 내지 R^7이 H;

(iii) a이 N이고, b, c 및 d 치환기는 탄소;

(iv) A 및 B는 H_2;

(v) n이 0 또는 1;

(vi) R^{13} 이 그룹 2.0 또는 4.0이고, 임의적인 R^{13} 치환기는 $-N(R^{18})_2$, $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$ 또는 알킬로부터 선택되고;

(vii) R^8은 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 치환된 사이클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고; R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, 알킬, $-C(O)N(R^{18})_2$ 또는 아릴알킬로부터 선택되며;

(viii) R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 치환된 아릴, $-OR^{18}$ 로부터 선택되거나; R^{11} 및 R^{12} 가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 환을 형성하고;

(ix) R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 치환된 아릴, $-OR^{18}$ 로부터 선택되거나; R^{11} 및 R^{12} 가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 환을 형성하고;

(x) X는 CH 또는 N;

(xi) R^{19} 는 -C(O)N(R^{18})$_2$, 알킬, 아릴알킬 또는 -C(아릴)$_3$로부터 선택되고;

(xii) 화합물 5.0에서의 R^{20} 은, 알킬, 아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 할로로 치환된 아릴, 사이클로알킬, 알킬로 치환된 사이클로알킬, -OC(O)R^{18} 또는 -OH로 치환된 사이클로알킬 {단, -OH 치환기가 산소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않은 경우}로부터 선택되며;

(xiii) 화합물 6.0에서의 R^{20} 및 R^{21} 은, 각각 독립적으로 H, 사이클로알킬, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬로부터 선택되고;

(xiv) 화합물 7.0에서의 R^{20} 은, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 알콕시, -C(O)N(R^{18})$_2$로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며;

(xv) 화합물 7.1에서의 R^{36} 은, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

(xvi) 화합물 8.0에서의 R^{20} 은, 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되며;

(xvii) R^{32} 및 R^{33} 은 각각 독립적으로 H, -OR^{18}, 아릴알킬 또는 아릴로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서,

(i) R^{8} 은 아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

(ii) R^{9} 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H 또는 벤질로부터 선택되며;

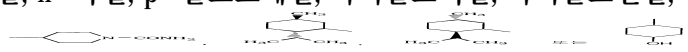
(iii) R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, -CH_3, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$(CH_2)_3CH_3$, 벤질, 에틸, p-클로로페닐 또는 -OH로부터 선택되거나; R^{11} 및 R^{12} 가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필 환을 형성하고;

(iv) R^{32} 및 R^{33} 은 각각 독립적으로 H, 페닐, -OH 또는 벤질로부터 선택되며;

(v) R^{19} 는 -C(O)NH-사이클로헥실, -C(페닐)$_3$, H, 메틸 또는 에틸로부터 선택되고;

(vi) 임의적인 R^{13} 치환기는 -CH_3, -CH_2OH, -$CH_2OC(O)O$-사이클로헥실, -$CH_2OC(O)O$-사이클로펜틸, 에틸, 이소프로필, NH_2 또는 -NHC(O)CF_3로부터 선택되며;

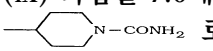
(vii) 화합물 5.0에서의 R^{20} 은, t-부틸, 에틸, 벤질, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$(CH_2)_2CH_3$, n-부틸, n-헥실, n-옥틸, p-클로로페닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸,



로부터 선택되며;

(viii) 화합물 6.0에서의 R^{20} 및 R^{21} 은, 각각 독립적으로 H, t-부틸, -$CH(CH_3)_2$, 에틸, -$(CH_2)_2CH_3$, 페닐, 벤질, -$(CH_2)_2$페닐 또는 -CH_3로부터 선택되고;

(ix) 화합물 7.0에서의 R^{20} 은, 4-피리딜NO, -OCH_3, -$CH(CH_3)_2$, -t-부틸, H, 프로필, 사이클로헥실 또는



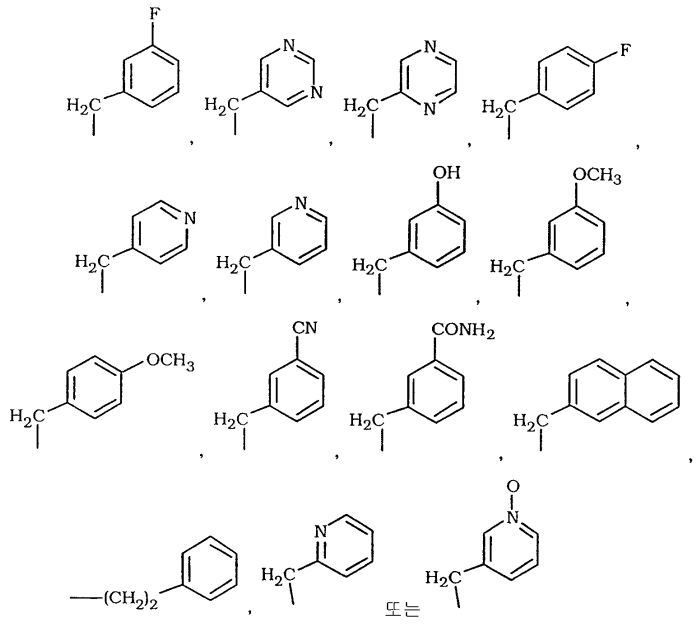
로부터 선택되며;

(x) 화합물 7.1에서의 R^{36} 은, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로부틸, 사이클로프로필,  로부터 선택되고;

(xi) 화합물 8.0에서의 R^{20} 은, 메틸, i-프로필 또는 사이클로헥실메틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제7항에 있어서, R^8 이 벤질, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2-$사이클로헥실, $-CH_2-$사이클로프로필, $-(CH_2)_2CH_3$,



로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제8항에 있어서,

R^8 이 벤질 또는 $-CH_2-$사이클로프로필로부터 선택되고;

화합물 5.0에서의 R^{20} 은 사이클로헥실이며;

화합물 6.0에서의 R^{20} 은 t-부틸, i-프로필 또는 사이클로헥실로부터 선택되고, R^{21} 은 H, $-CH_3$ 또는 i-프로필로부터 선택되고;

화합물 7.0에서의 R^{20} 은 사이클로헥실, 사이클로펜틸 또는 i-프로필로부터 선택되며;

화합물 7.1에서의 R^{36} 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택되고;

화합물 8.0에서의 R^{20} 은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제9항에 있어서, 화합물이 2R 이성질체인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제1항에 있어서, R^8이 H이고, 아미드 치환기 -C(O)NR^{8}과 R^{13} 사이의 알킬 사슬이 치환되어 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

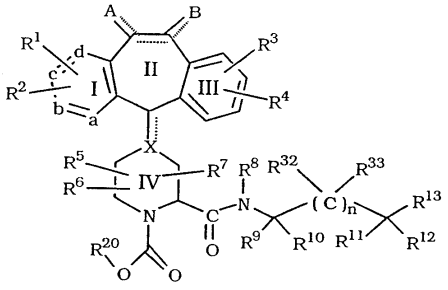
청구항 12.

제1항에 있어서, R^{14}이 그룹 5.0이고, X가 N이며, R^8이 H인 경우, (i) 아미드 잔기와 R^{13} 사이의 알킬 사슬이 치환되어 있고/있거나, (ii) R^{11} 및 R^{12}가 함께 사이클로알킬 환을 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

하기 화학식 25.0A의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

화학식 25.0A



상기식에서,

a, b, c 및 d 중 하나는 N 또는 N^+O^-를 나타내고, 나머지는 CR^1 또는 CR^2을 나타내거나; a, b, c 및 d 각각이 CR^1 또는 CR^2으로부터 독립적으로 선택되고;

X는, 임의적인 결합 (점선으로 표시)이 부존재하는 경우에는 N 또는 CH을 나타내고, 임의적인 결합이 존재하는 경우에는 C를 나타내며;

제5 탄소와 제6 탄소 사이의 점선은 임의적인 결합을 나타내며, 이중 결합이 존재하는 경우에는 A 및 B가 각각 독립적으로 -R^{15}, 할로, -OR^{16}, -OCO_2R^{16} 또는 -$OC(O)R^{15}$을 나타내고, 제5탄소와 제6 탄소 사이에 이중 결합이 부존재하는 경우에는 A 및 B가 각각 독립적으로 H_2, -$(OR^{16})_2$, H 및 할로, 디할로, 알킬 및 H, $(알킬)_2$, -H 및 -0C0(O)R^{15}, H 및 -OR^{15}, ="O," 아릴 및 H, ="NOR^{15} 또는 -O-$(CH_2)_p$-O- {여기서, p는 2, 3 또는 4}이고;

각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 H, 할로, -CF_3-, -OR^{15} -COR^{15}, -SR^{15}, -$S(O)_tR^{16}$ {여기서, t는 0, 1 또는 2}, -$N(R^{15})_2$, -NO_2, -$OC(O)R^{15}$, -CO_2R^{15}, -OCO_2R^{16}, -CN, -NR^{15} COOR^{16}, -SR^{16} C(O)OR^{16}, -SR^{16} N$(R^{17})_2$ {단, -SR^{16} N$(R^{17})_2$ 중에서 R^{16}이 -CH_2-가 아니며; R^{17}은 각각 독립적으로 H 또는 -C(O)OR^{16}, 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오, 알키닐, 알케닐 또는 알킬 (상기 알킬 또는 알케닐 그룹은 임의적으로 할로, -OR^{15} 또는 -CO_2R^{15}로 치환된다)};

R^3 및 R^4는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 H, R^1 및 R^2의 모든 치환기를 나타내거나, R^3 및 R^4는 함께 벤젠 고리 (고리 III)에 융합된 포화 또는 불포화 C_5-C_7 고리를 나타내며;

R^5, R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 H, $-CF_3$, $-COR^{15}$, 알킬 또는 아릴 {상기 알킬 또는 아릴은 임의적으로 $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(O)_tR^{16}$, $-NR^{15}COOR^{16}$, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, $-COR^{15}$, $-OCOR^{15}$, $-OCO_2R^{16}$, $-CO_2R^{15}$, OPO_3R^{15} 으로 치환된다}이거나, R^5 는 R^6 와 결합하여 ="O" 또는 ="S를" 나타내고;

R^8 은 H, C_3 내지 C_4 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 사이클로알킬 및 치환된 사이클로알킬알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고 {여기에서, R^8 - 치환된 그룹에서 치환기는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, $-N(R^{18})_2$, $-OR^{18}$, 사이클로알킬알킬, 할로, CN, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-SO_2N(R^{18})_2$ 또는 $-CO_2R^{18}$ 로부터 선택된다 [단, $-OR^{18}$ 및 $-N(R^{18})_2$ 치환기는 $-C(O)NR^8$ 잔기의 N에 결합되어 있는 탄소에 결합되어 있지 않다]};

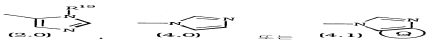
R^{18} 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 $-C(O)N(R^{18})_2$ {여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일}로부터 선택되며; 치환가능한 R^9 및 R^{10} 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나;

R^9 및 R^{10} 은 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3 내지 C_6 사이클로알킬 환을 형성하며;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, $-CON(R^{18})_2$, $-OR^{18}$ 또는 $-N(R^{18})_2$ {여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하며; $-OR^{18}$ 또는 $-N(R^{18})_2$ 그룹은 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되지 않는다}로부터 선택되며; 치환가능한 R^{11} 및 R^{12} 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나;

R^{11} 및 R^{12} 는 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3 내지 C_6 사이클로알킬 환을 형성하며;

R^{13} 은  로부터 선택된 이미다졸릴 환이고 {여기에서, 이미다졸릴 환 2.0은 임의적으로 1 또는 2개의 치환기로 치환되며, 이미다졸릴 환 4.0은 임의적으로 1 내지 3개의 치환기로 치환되고, 이미다졸릴 환 4.1은 임의적으로 1개의 치환기로 치환되며;

상기한 이미다졸릴 환 2.0, 4.0 및 4.1의 임의적인 치환기는, $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, F, Cl, Br, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬 또는 $-N(R^{18})_2$ [여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하고, 각각 독립적으로 선택된다]로부터 각각 독립적으로 선택되며;

R^{34} 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬로부터 선택되고;

R^{35} 는 수소, $-C(O)OR^{20}$ 또는 $-C(O)NHR^{20}$ 로부터 선택되며;

R^{20} 은 아래에서 정의한 바와 동일하고;

Q는 아릴 환, 사이클로알킬 환 또는 헤테로아릴 환을 나타내며; 할로, 알킬, 아릴, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-OC(O)R^{18}$ 또는 $-C(O)N(R^{18})_2$ [여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하며, 각각 독립적으로 선택된다]로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의적으로 치환되며;

R^{19} 는 수소, 알킬, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로 또는 CN으로 치환된 아릴알킬, $-C(아릴)_3$ 또는 사이클로알킬로부터 선택된다};

R^{15} 는 수소, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬로부터 선택되고;

R^{16} 은 알킬 또는 아릴로부터 선택되며;

R^{20} 은 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고 {단, R^{20} 은, 할로, 알킬, 아릴, $-OC(O)R^{18}$, $-OR^{18}$ 또는 $-N(R^{18})_2$ (여기에서, R^{18} 은, 각각 동일하거나 상이하며, 상기에서 정의한 바와 동일하다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된다 [단, 이러한 임의적인 치환기는, 산소 또는 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않다]};

n은 0 내지 5;

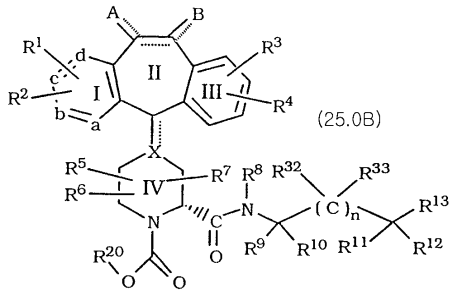
각 n에 있어서의 R^{32} 및 R^{33} 은, 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, $-CON(R^{18})_2$, $-OR^{18}$ 또는 $-N(R^{18})_2$ (여기에서, R^{18} 은 상기에서 정의한 바와 동일하다)으로부터 선택되며; 상기 치환가능한 R^{32} 및 R^{33} 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되거나;

R^{32} 및 R^{33} 는 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_3 내지 C_6 사이클로알킬 환을 형성하며;

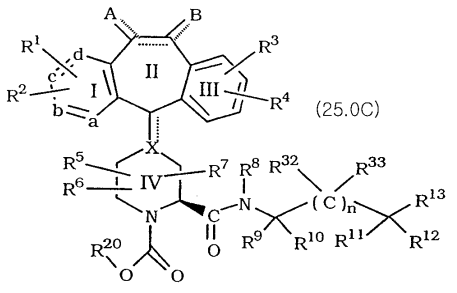
X가 N이며 R^8 이 수소인 경우, R^{13} 과 아미드 잔기 사이의 알킬쇄는 치환된다.

청구항 14.

제13항에 있어서, 하기 화합물 25.0B 또는 25.0C인 것을 특징으로 하는 화합물:



또는



청구항 15.

제14항에 있어서, R^8 이 H이고, R^{13} 과 아미드 치환기 $-C(O)NR^8$ 사이의 알킬쇄가 치환되어 있는 화합물 25.0B인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제14항에 있어서,

(a) R^1 내지 R^4가 각각 독립적으로 H, Br 또는 Cl로부터 선택되고;

(b) R^5 내지 R^7이 H;

(c) (1) a, b, c 및 d는 탄소;

R^{20}은, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 임의적으로, 할로, 알킬, 아릴, $-OC(O)R^{18}$, $-OR^{18}$ 또는 $-N(R^{18})_2$ (여기서, R^{18}은 동일하거나 상이하며, 상기 정의한 바와 동일)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 {단, 상기 임의적인 치환기는 산소 또는 질소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않다};

(2) a는 N이고, 나머지 b, c 및 d 치환기는 탄소;

R^{20}은 알킬, 아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 할로로 치환된 아릴, 사이클로알킬, 알킬로 치환된 사이클로알킬 또는 -OH로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고 {단, 상기 -OH 치환기는 산소 원자에 인접한 탄소 원자에 결합되어 있지 않다};

(d) A 및 B는 H_2;

(e) n은 0 또는 1;

(f) R^{13}은 화합물 2.0 또는 4.0;

(g) R^8은 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 치환된 사이클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

(h) X는 CH 또는 N;

(i) R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, 알킬, $-C(O)N(R^{18})_2$ 또는 아릴알킬로부터 선택되며;

(j) R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 치환된 아릴 또는 $-OR^{18}$로부터 선택되거나; R^{11} 및 R^{12}가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 환을 형성하고;

(k) R^{32} 및 R^{33}은 각각 독립적으로 H, $-OR^{18}$, 아릴알킬 또는 아릴로부터 선택되며;

(l) R^{19}는 $-C(O)N(R^{18})_2$, 알킬, 아릴알킬 또는 $-C(아릴)_3$로부터 선택되며;

(m) 상기한 임의적인 R^{13} 치환기는 $-N(R^{18})_2$, $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$ 또는 알킬로부터 선택되는 화합물 25.0B인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제16항에 있어서,

a는 N이고, 나머지 b, c 및 d 치환기는 탄소이며;

(a) R^8은 아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

(b) R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H 또는 벤질로부터 선택되며;

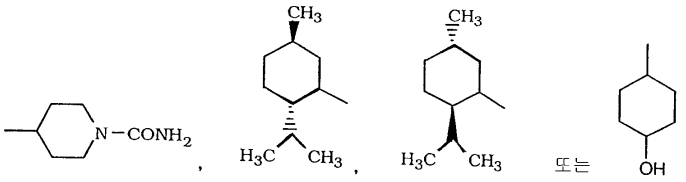
(c) R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, 벤질, 에틸, p-클로로페닐 또는 -OH로부터 선택되거나; R^{11} 및 R^{12}가 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필 환을 형성하고;

(d) R^{32} 및 R^{33}은 각각 독립적으로 H, 페닐, -OH 또는 벤질로부터 선택되며;

(e) R^{19}는 -C(O)NH-사이클로헥실, $-C(페닐)_3$, H, 메틸 또는 에틸로부터 선택되고;

(f) 상기한 임의적인 R^{13} 치환기는 $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(O)O$-사이클로헥실, $-CH_2OC(O)O$-사이클로펜틸, 에틸, 이소프로필, NH_2 또는 $-NHC(O)CF_3$로부터 선택되며;

(g) R^{20}은 t-부틸, 에틸, 벤질, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH_3$, n-부틸, n-헥실, n-옥틸, p-클로로페닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸,

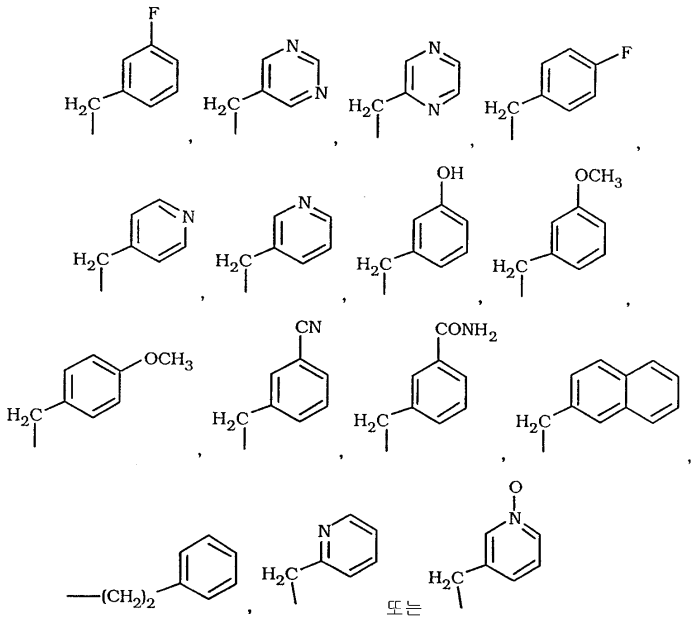


청구항 18.

제17항에 있어서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{32} 및 R^{33}이 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19.

제17항에 있어서, R^8이 벤질, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2$-사이클로헥실, $-CH_2$-사이클로프로필, $-(CH_2)_2CH_3$,



로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20.

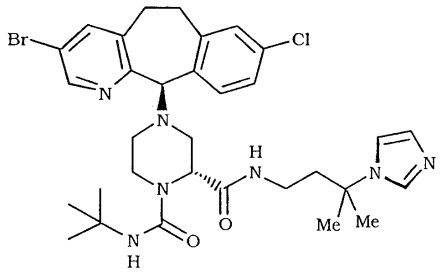
제19항에 있어서, R^8이 벤질, $-CH_2-$사이클로프로필로부터 선택되고, R^{20}이 사이클로헥실인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21.

제20항에 있어서, (1) 3-Br-8-Cl 화합물, 8-Cl 화합물 또는 10-Cl 화합물이거나, (2) R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{32} 및 R^{33}이 H인 3-Br-8-Cl 화합물, 8-Cl 화합물 또는 10-Cl 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22.

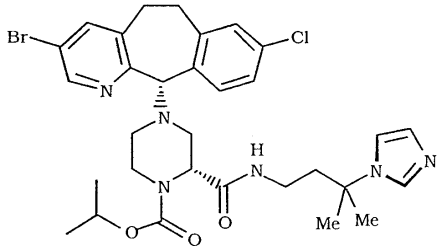
제1항에 있어서, 하기 화합물 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:



(11R,2R 이성질체)

(실시예 11)

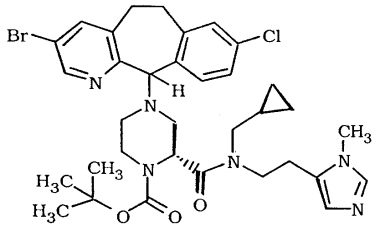
;



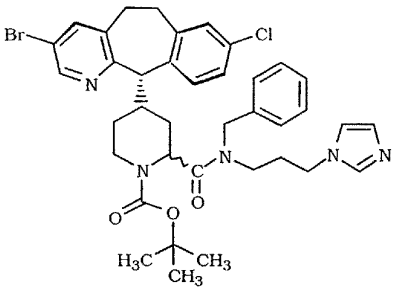
(11S,2R 이성질체)

(실시예 16)

;

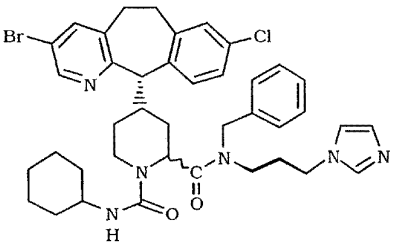


(실시예 58);



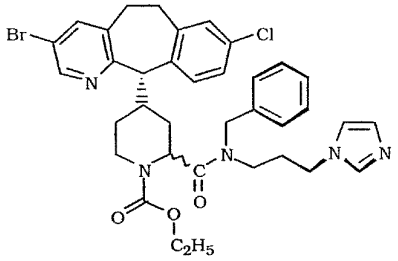
(실시예 78 단계 B)

;



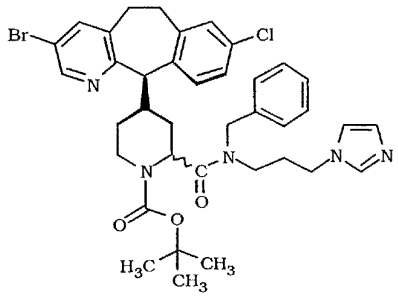
(실시예 79
이성질체 A)

;



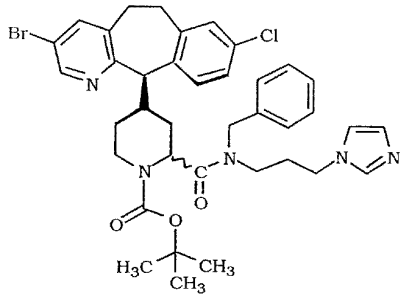
(실시예 80
이성질체 A)

;



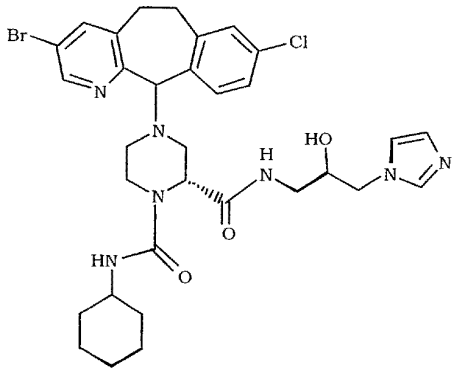
(실시예 88
이성질체 A)

;



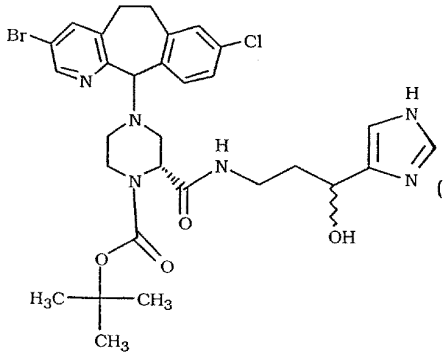
(실시예 93
이성질체 D)

;



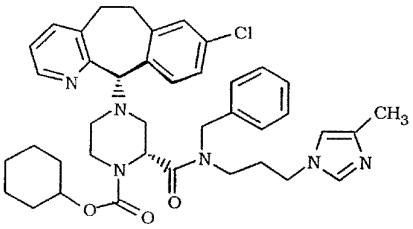
(실시예 99)

;



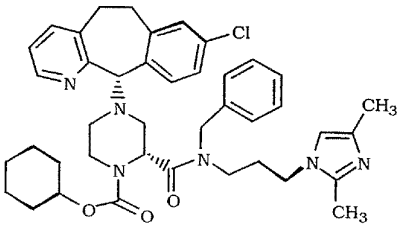
(실시예 100)

;



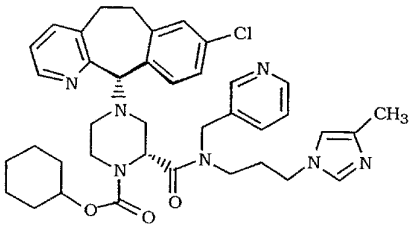
(실시예 225)

;



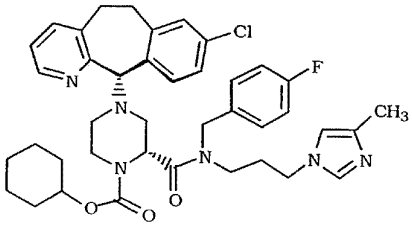
(실시예 226)

;



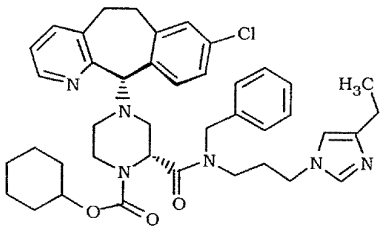
(실시예 227)

;



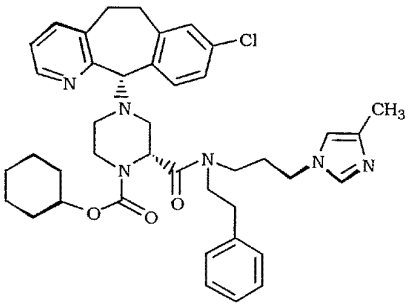
(실시예 228)

;



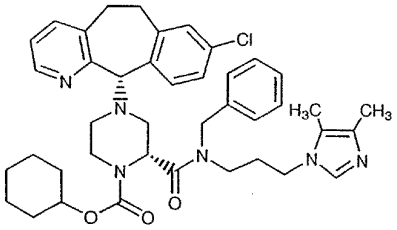
(실시예 229)

;



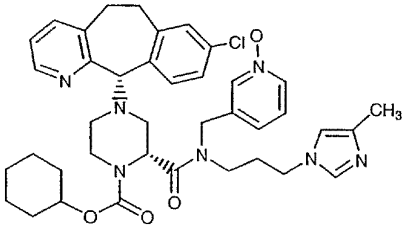
(실시예 232)

;



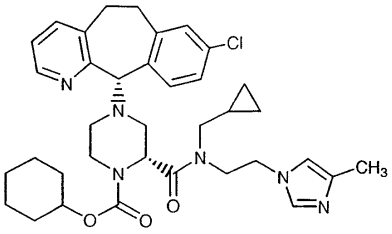
(실시예 326)

;



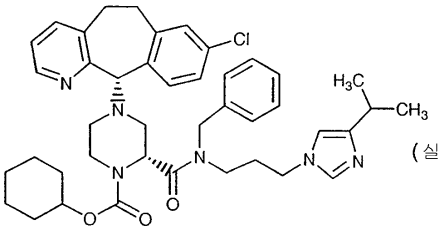
(실시예 330)

;



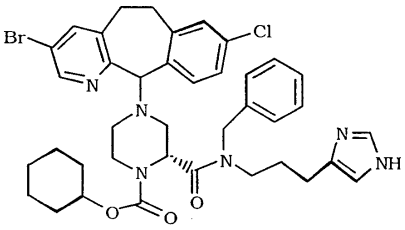
(실시예 327)

;



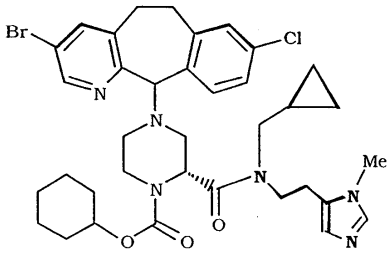
(실시예 328)

;



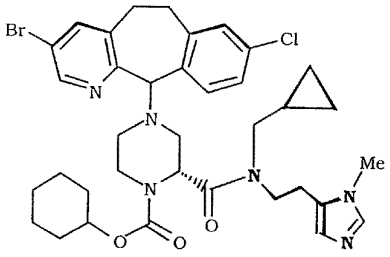
(실시예 243)

;



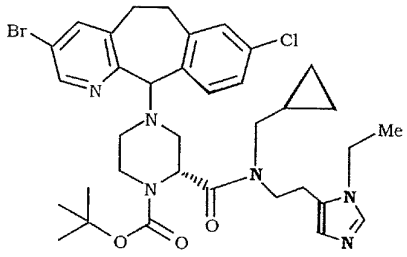
(실시예 286A)

;



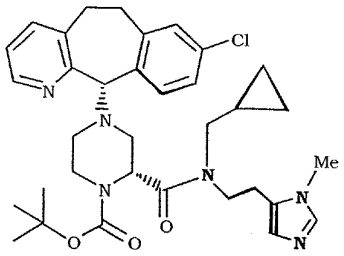
(실시예 286B)

;



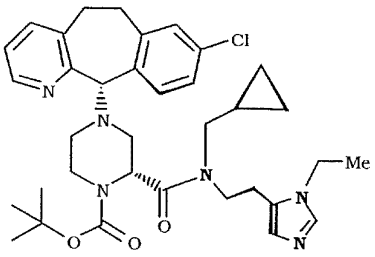
(실시예 304)

;



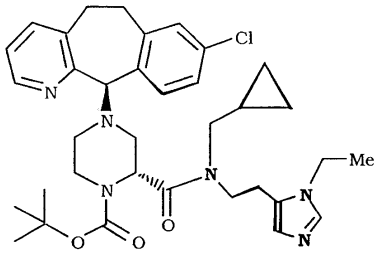
(실시예 306)

;



(실시예 307)

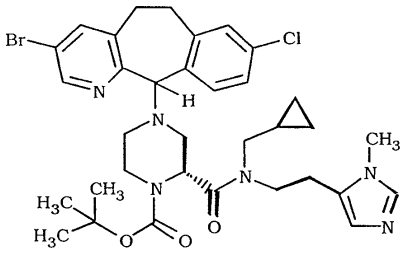
; 또는



(실시예 308)

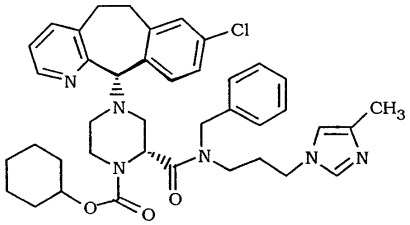
청구항 23.

제1항에 있어서, 하기 화합물 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:



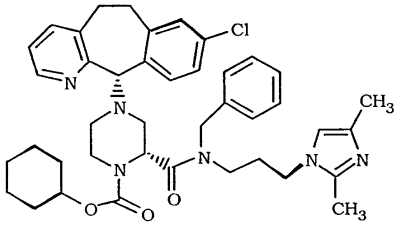
실시예 58

;



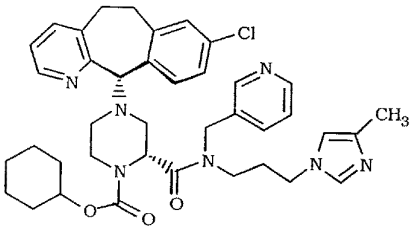
(실시예 225)

;



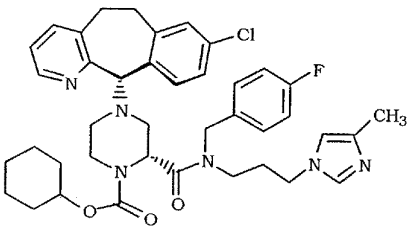
(실시예 226)

;



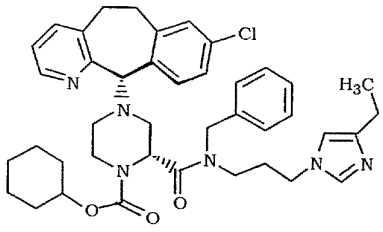
(실시예 227)

;



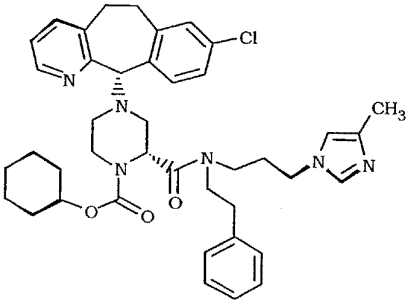
(실시예 228)

;



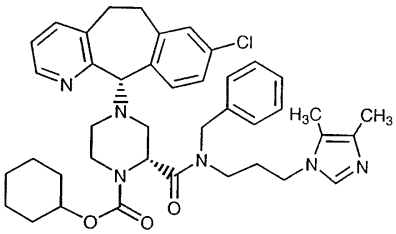
(실시예 229)

;



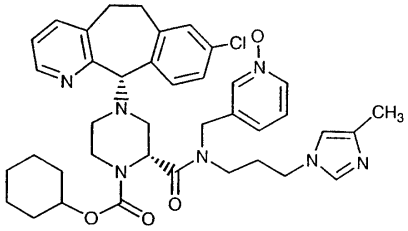
(실시예 232)

;



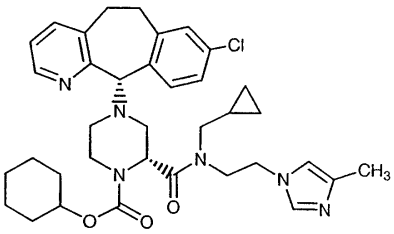
(실시예 326)

;



(실시예 330)

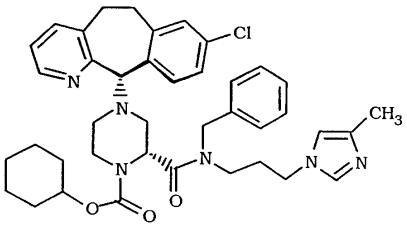
; 또는



(실시예 327)

청구항 24.

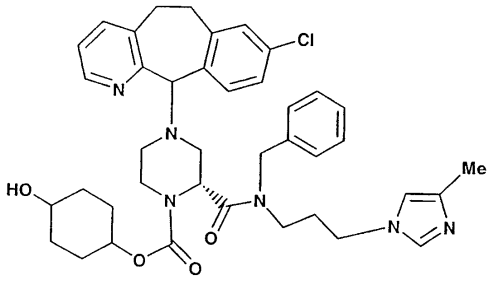
하기 화학식의 화합물:



(실시예 225)

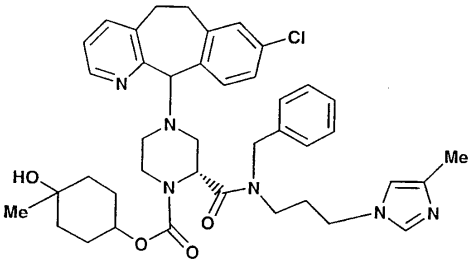
청구항 25.

하기 화학식의 화합물:



(실시예 393)

또는



(실시예 394)

청구항 26.

제1항에 있어서, 실시예 1-22, 25, 45-66, 77, 78의 단계 B, 79, 80, 82-85, 86, 86A, 87-97, 99, 100, 102, 112-208, 208A, 209, 209A, 210, 210A, 210B, 211-220, 220A, 221-232, 234B, 234C, 234E, 235-254, 286A, 286B, 304-308, 310-342, 343-366, 367-373 또는 375-382의 화합물 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27.

실시예 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 81, 98, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 255, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 299, 300, 301, 302, 303 또는 309의 화합물 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28.

유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 종양 세포를 치료하는 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 치료되는 종양 세포가 췌장 종양 세포, 폐암 세포, 골수성 백혈병 종양 세포, 갑상선 소포 종양 세포, 골수 이형성 종양 세포, 피부암 종양 세포, 방광암 종양 세포, 결장 종양 세포, 흑색종, 유방암 및 전립선 종양 세포인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30.

유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하여, Ras 유전자 이외의 다른 유전자에서 발생한 발암성 돌연변이로 인해 Ras 단백질이 활성화된 종양 세포를 치료하는 방법.

청구항 31.

유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 방법.

청구항 32.

유효량의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 데에 사용되는 약제학적 조성물.

청구항 33.

파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 약제를 제조하는 데에 사용되는, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 34.

췌장 종양 세포, 폐암 세포, 골수성 백혈병 종양 세포, 갑상선 소포 종양 세포, 골수 이형성 종양 세포, 피부암 종양 세포, 방광암 종양 세포, 결장 종양 세포, 흑색종, 유방암 및 전립선 종양 세포를 치료하는 데에 사용되는 약제를 제조하는 데에 사용되는, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 35.

파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 데에 사용되는, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 36.

췌장 종양 세포, 폐암 세포, 골수성 백혈병 종양 세포, 갑상선 소포 종양 세포, 골수 이형성 종양 세포, 피부암 종양 세포, 방광암 종양 세포, 결장 종양 세포, 흑색종, 유방암 및 전립선 종양 세포를 치료하는 데에 사용되는, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.