

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.		(45) 공고일자	2006년11월10일
C07D 471/14 (2006.01)		(11) 등록번호	10-0644004
C07D 487/14 (2006.01)		(24) 등록일자	2006년11월01일

(21) 출원번호	10-2004-7011619	(65) 공개번호	10-2004-0077885
(22) 출원일자	2004년07월28일	(43) 공개일자	2004년09월07일
번역문 제출일자	2004년07월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2003/000459	(87) 국제공개번호	WO 2003/064423
국제출원일자	2003년01월17일	국제공개일자	2003년08월07일

(30) 우선권주장 0202015.4 2002년01월29일 영국(GB)

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라세 124

베르날리스 리서치 리미티드
영국, 워킹햄 알지 41 5 유에이, 위너쉬, 613 리딩로드, 오크 덴느 코트

(72) 발명자
애덤스데이비드레지날드
영국 워킹햄 알지41 5유에이 위너시 리딩 로드 613 오크덴 코트

벤틀리조나단마크
영국 워킹햄 알지41 5유에이 위너시 리딩 로드 613 오크덴 코트

블렌치토비조나단
영국 워킹햄 알지41 5유에이 위너시 리딩 로드 613 오크덴 코트

해바이젠파울
스위스 체하-4052 바젤 알반-링 스트리트 184

몬크나타니엘줄리어스토마스
영국 워킹햄 알지41 5유에이 위너시 리딩 로드 613 오크덴 코트

리히터한스
독일 79639 그렌자흐-빌렌 키르히슈트라세 29

뢰버슈테판
독일 79594 인츨링겐 술로스슈트라세 15

로페이조나단리차드안토니
영국 워킹햄 알지41 5유에이 위너시 리딩 로드 613 오크덴 코트

테일러스벤
프랑스 에프-68400 리디셰임 뤼 데 보스퀘 6

(74) 대리인 김창세

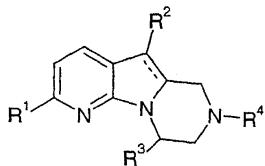
심사관 : 김경미

(54) 아자-아릴피페라진

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 에스터에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 내지 R^4 는 청구의 범위 제 1 항에 나타낸 바와 같다.

이들은 중추신경계 질환, 중추신경계 손상, 심혈관계 장애, 위장관 장애, 당뇨병, 비만 및 수면성 무호흡의 치료 또는 예방을 위한 약학적 제제의 형태로 사용될 수 있다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 피페라진 유도체, 그의 제조방법 및 그의 제조용 중간체, 그를 함유하는 약학 조성물 및 그의 의학적 용도에 관한 것이다. 본 발명의 활성 화합물은 비만 및 다른 장애의 치료에 유용하다.

본 발명은 특히 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 에스터에 관한 것이다:



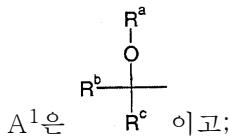
상기 식에서,

R^1 은 수소, 할로겐, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알콕시카보닐알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 사이클로알킬알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 아릴알콕시알킬, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알콕시, 알콕시알콕시, 하이드록시알콕시알킬, 알킬카보닐, 할로알킬카보닐, 알킬-S-, 알케닐-S-, A¹ 또는 A²이고;

R^2 는 수소, 알킬 또는 알콕시이고;

R^3 은 알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이고;

R^4 는 수소 또는 알킬이고;

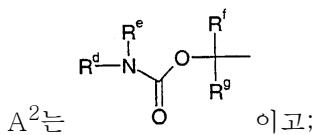


R^a 는 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이고;

R^b 는 수소 또는 알킬이거나; 또는

R^a 및 R^b 는 이들이 결합된 산소 원자 및 탄소 원자와 함께 테트라하이드로퓨라닐을 형성하고;

R^c 는 할로알킬, 알킬, 알콕시알킬 또는 티아졸릴이고;



R^d 는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬 또는 알케닐이고;

R^e 는 수소 또는 알킬이거나; 또는

R^d 및 R^e 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디닐 또는 벤질옥시카보닐피페라지닐을 형성하고;

R^f 는 수소 또는 알킬이고;

R^g 는 수소 또는 알킬이다.

배경기술

비만은 환경 인자에 의하여 영향을 받는 질병 과정으로, 식이요법 및 운동의 전통적인 체중 감소법이 치료 제품에 의해 보조될 필요가 있다고 인식되어 왔다(문헌 [S. Parker, "Obesity: Trends and Treatments", Scrip Reports, PJB Publications Ltd, 1996] 참조).

어떤 사람이 과체중자 또는 비만자로서 분류되는지의 여부는 일반적으로 체중(kg)을 신장의 제곱(m^2)으로 나누어 계산한 체질량 지수(body mass index; BMI)를 기준으로 결정된다. 따라서, BMI의 단위는 kg/m^2 이고, 최소 사망률과 관련된 BMI 범위를 수명의 매 십년마다 계산할 수 있다. 과체중은 25 내지 $30kg/m^2$ 범위의 BMI로서 정의되고, 비만은 $30kg/m^2$ 보다 큰 BMI로서 정의된다. 이 정의에는 근육 대 지방(지방조직)의 체질량 비율을 고려하지 않은 점에서 문제점이 있다. 이 점을 고려하여, 비만은 또한 체지방 함량(남성의 경우 25% 초과, 여성의 경우 30% 초과)을 기준으로 정의될 수 있다.

BMI가 증가함에 따라 다른 위험 요인과는 독립적인 다양한 원인으로부터 사망 위험이 증가한다. 비만과 관련된 가장 통상적인 질환은 심혈관 질환(특히, 고혈압), 당뇨병(비만은 당뇨병의 상태를 악화시킴), 담낭 질환(특히, 암) 및 생식 질환이다. 연구를 통해 체중의 적당한 감소로도 관상동맥 심질환의 발병 위험을 상당히 감소시킬 수 있음이 밝혀졌다.

항비만제로서 시판되는 화합물로는 오를리스태트(Orlistat)(제니칼(XENICAL, 등록상표)) 및 시부트라민(Sibutramine)이 있다. 오를리스태트(리파아제 억제제)는 지방 흡수를 직접적으로 억제하고 설사와 같은 (비교적 무해하지만) 불쾌한 부작용을 높은 발병률로 일으키는 경향이 있다. 시부트라민(혼합된 5-HT/노르아드레날린 재흡수 억제제)은 일부 환자에서 혈

압 및 심장박동수를 증가시킨다. 세로토닌 방출제/재흡수 억제제인 펜플루라민(ondenimin, 등록상표) 및 엑스펜플루라민(레డ스(Redux, 상표))은 장기간(6개월 초과)에 걸쳐 음식 섭취 및 체중을 감소시키는 것으로 보고되었다. 그러나, 상기 두 제품은 이들의 사용과 관련된 심판막이상의 사전 증거가 보고된 후에 회수되었다. 따라서, 보다 안전한 항비만제의 개발이 필요하다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 치료에 사용하기 위한, 특히 항비만제로서 사용하기 위한, 선택적이고 직접 작용하는 5-HT₂ 수용체 리간드를 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 치료에 사용하기 위한, 특히 항비만제로서 사용하기 위한, 5-HT_{2B} 및/또는 5-HT_{2C} 수용체에 선택적이고 직접 작용하는 리간드를 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 치료에 사용하기 위한, 특히 항비만제로서 사용하기 위한, 선택적이고 직접 작용하는 5-HT_{2C} 수용체 리간드, 바람직하게는 5-HT_{2C} 수용체 작용제를 제공하는 것이다.

화학식 I의 화합물은 또한 상승된 혈장 포도당, 특히 당뇨병과 관련된 장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다[유형 II 또는 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM); 유형 I 또는 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM); 및 유형 III 또는 영양실조에 관련된 당뇨병을 포함함]. 당뇨병은 췌장 질환에 대한 이차적 당뇨; 또는 스테로이드 사용과 관련된 당뇨병일 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 고혈당증의 후유증의 치료 및/또는 예방; 당뇨병 합병증의 치료 및/또는 예방 및 인슐린 내성의 치료에 유용하다.

본 발명은 당뇨병(유형 II 또는 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM); 유형 I 또는 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM); 및 유형 III 또는 영양실조에 관련된 당뇨병)의 치료 또는 예방, 특히 유형 II 당뇨병의 치료 또는 예방에 유용하다.

본 발명은 상승된 혈장 포도당과 관련된 장애의 급성 및/또는 만성 치료 및/또는 예방, 특히 상승된 혈장 포도당과 관련된 장애의 급성 및/또는 만성 치료, 특히 상승된 혈장 포도당과 관련된 장애의 급성 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 포함한다.

당뇨병은, 인슐린의 작용에 적절히 반응하는 능력을 부분적으로 상실하여, 혈중 포도당 수준을 조절하는 환자의 능력이 손상된 질병이다. 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)으로서 종종 언급됨)(이는 개발국에서 모든 당뇨병 환자의 80 내지 90%를 차지함)에서, 췌장에서 랑게르ハン스 섬(Islets of Langerhans)은 여전히 인슐린을 생성한다. 그러나, 표적 기관, 주로 근육, 간 및 지방 조직은 인슐린 자극에 대해 심한 내성을 나타내어 신체가 비정상적으로 높은 수준의 인슐린을 생성하게 된다. 그러나, 상기 질환의 후기에, 인슐린 분비는 췌장 고갈에 기인하여 감소한다.

당뇨병을 위한 종래의 제 1 치료는 지방 및 포도당이 낮은 식이요법의 채택 및 규칙적인 운동을 수행하는 것과 관련된다. 그러나, 순응도가 완화될 수 있고, 질병이 진전됨에 따라 저혈당 약물, 예컨대 설포닐우레아 또는 메트포르민으로 치료하는 것이 필요해진다. 전도유망한 새로운 부류의 약물이 근래 도입되었고 이는 환자를 그들의 인슐린에 다시 민감하게 하여(인슐린 민감제), 혈장 포도당 및 트라이글리세라이드 양을 정상으로 역전시키고 외인성 인슐린에 대한 요구를 없애거나, 또는 적어도 감소시킨다. 트로글리타존(레설린(Resulin, 상표)) 및 로지글리타존(아반디아(Avandia, 상표))은 PPAR γ -작용제의 티아졸리딘다이온(TZD) 부류에 속하고 몇몇 국가에서 NIDDM 치료를 위해 입증된 대표적인 제 1 부류였다. 그러나, 이들 화합물은 흔하지는 않지만 심각한 간 독성(트로글리타존으로 알 수 있듯이)을 비롯한 부작용을 야기하고 사람의 체중을 증가시켰다. 그러므로, 고혈당증, 특히 NIDDM과 관련된 질병의 치료를 위한 신규한, 더욱 우수하고 더욱 효과적인 약물이 시급히 요구된다. 최근의 연구는 PPAR α 및 PPAR γ 의 응집(coagonism)이 상승된 치료 가능성을 갖는 화합물을 생성한다[즉, 포도당- 및 인슐린-수준의 정상화 뿐 아니라 지질 프로파일의 향상에도 영향을 미침]는 증거를 제공하였다(문현 [Keller and Wahli: Trends Endocrin. Metab. 1993; 4:291-296] 및 [Macdonald and Lane: Current Biology, Vol.5, pp.618-621 (1995)] 참조). 본 발명의 신규한 화합물은 당뇨병, 특히 인슐린 비의존성 당뇨병의 치료 및 예방을 위한 효과적인 약물로서 사용될 수 있다.

본 명세서에서 "알킬"이란 용어는, 단독으로 또는 조합으로, 탄소수 1 내지 8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₈ 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 3급-부틸, 이성질체 웬틸, 이성질체 헥실, 이성질체 헵틸 및 이성질체 옥틸, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필 및 아이소프로필이다. 특히 바람직하게는 메틸 및 에틸이다.

"사이클로알킬"이란 용어는, 단독으로 또는 조합으로, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬 고리, 바람직하게는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬 고리를 의미한다. C₃-C₈ 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 메틸-사이클로프로필, 다이메틸사이클

로프로필, 사이클로부틸, 메틸-사이클로부틸, 사이클로펜틸, 메틸-사이클로펜틸, 사이클로헥실, 메틸사이클로헥실, 다이메틸사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸, 바람직하게는 사이클로프로필 및 사이클로펜틸이고, 특히 사이클로프로필이다.

"알콕시"란 용어는, 단독으로 또는 조합으로, 알킬-O-(여기서, '알킬'이란 용어는 상기에서 주어진 의미를 가짐)의 화학식을 갖는 기, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 아이소프로포시, n-부톡시, 아이소부톡시, 2급-부톡시 및 3급-부톡시, 바람직하게는 메톡시 및 에톡시를 의미한다.

"할로알킬"이란 용어는, 단독으로 또는 조합으로, 1개 또는 몇 개의 수소 원자, 바람직하게는 1개 내지 3개의 수소 원자가 할로겐으로 치환된, 상기에서 정의된 알킬기를 의미한다. 할로알킬기의 예는 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 및 트라이클로로메틸이다. 바람직한 예는 모노플루오로메틸, 트라이플루오로메틸 및 다이플루오로메틸이다. 특히 바람직하게는 트라이플루오로메틸이다.

"카보닐"이란 용어는 화학식 -C(O)-의 기를 지칭한다.

"아릴"이란 용어는, 단독으로 또는 조합으로, 알킬, 알콕시, 할로겐, 카복시, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 하이드록시, 아미노, 니트로 등으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체를 선택적으로 갖는 폐닐 또는 나프탈기, 예컨대 폐닐, p-톨릴, 4-메톡시페닐, 4-3급-부톡시페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 4-하이드록시페닐, 1-나프틸 및 2-나프틸을 의미한다. 바람직하게는 폐닐, 4-플루오로페닐, 1-나프틸 및 2-나프틸이고 특히 바람직하게는 폐닐이다.

"아르알킬"이라는 용어는, 단독으로 또는 조합으로, 1개 또는 몇 개의 수소 원자, 바람직하게는 1개의 수소 원자가 상기 정의된 바와 같은 아릴기로 치환된, 상기에서 정의된 알킬 또는 사이클로알킬기, 바람직하게는 알킬기이다. 바람직한 것은 벤질이다.

"아미노"라는 용어는, 단독으로 또는 조합으로, 질소 원자를 통하여 결합되는 1급, 2급 또는 3급 아미노기를 의미하고, 이 때 2급 아미노기는 알킬 또는 사이클로알킬 치환체를 가지고, 3급 아미노기는 2개의 유사하거나 상이한 알킬 또는 사이클로알킬 치환체를 가지거나 2개의 질소 치환체가 함께 고리를 형성하고, 예컨대 -NH₂, 메틸아미노, 에틸아미노, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노, 메틸-에틸아미노, 모폴린-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 피페리디닐 등이고, 바람직하게는 아미노, 다이메틸아미노 및 다이에틸아미노이고, 특히 1급 아미노이다.

"할로겐"이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하고, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬, 특히 염소 및 브롬을 의미한다.

"카복시"라는 용어는, 단독으로 또는 조합으로, -COOH 기를 의미한다.

"알케닐"이라는 용어는, 단독으로 또는 조합으로, 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 탄소수 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 8, 더욱 바람직하게는 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 의미한다. 바람직한 예는 에테닐 및 알릴이다.

"시아노"라는 용어는, 단독으로 또는 조합으로, 식 -CN의 기를 의미한다.

"약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 생물학적으로 또는 다른 면에서 바람직한 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 바람직하게는 염산과 같은 무기 산 및 아세트산, 프로파온산, 글리콜산, 퍼루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등과 같은 유기 산을 사용하여 형성된다. 또한, 이를 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 부가하여 제조될 수도 있다. 무기 염기로부터 유도되는 염으로는 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 암모늄염, 칼슘염, 마그네슘염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 유기 염기로부터 유도되는 염으로는 1급 아민, 2급 아민, 3급 아민, 천연 치환 아민을 비롯한 치환 아민, 환상 아민 및 염기성 이온 교환 수지(예컨대, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 라이신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리민 수지 등)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 화학식 I의 화합물은 또한 쓰비티이온의 형태로 존재할 수도 있다.

본 발명은 화학식 I에 따른 화합물의 약학적으로 사용가능한 용매화물을 명백히 포함한다. 화학식 I의 화합물은 용매화, 예컨대 수화될 수 있다. 용매화는 제조 과정중에 수행될 수 있거나, 예컨대 초기에는 무수성인 화학식 I의 화합물의 흡습 특성(수화)의 결과로서 발생할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염이란 용어는 또한 생리학적으로 사용가능한 용매화물도 포함한다.

"약학적으로 허용가능한 에스터"란 용어는 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도체화되어, 생체내에서 모 화합물로 다시 전환될 수 있는 유도체를 제공할 수 있음을 의미한다. 이러한 화합물의 예로는 생리학적으로 허용가능하고 대사적으로 불안정한 에스터 유도체, 예컨대 메톡시메틸 에스터, 메틸티오메틸 에스터 및 피발로일옥시메틸 에스터를 포함한다. 또한, 대사적으로 불안정한 에스터와 유사하고 생체내에서 화학식 I의 화합물의 모 화합물을 생성할 수 있는, 화학식 I의 화합물의 임의의 생리학적으로 허용가능한 등가물도 본 발명의 범주내에 있다.

보다 상세하게는, 예컨대, 화학식 I에 따른 화합물의 COOH기는 에스터화될 수 있다. 알킬 및 아르알킬 에스터가 적합한 에스터의 예이다. 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 벤질 에스터가 바람직한 에스터이다. 메틸 및 에틸 에스터가 특히 바람직하다. 약학적으로 사용가능한 에스터의 추가 예는 하이드록시기가 에스터화될 수 있는 화학식 I의 화합물이다. 이러한 에스터의 예로는 포메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아이소부티레이트, 발레레이트, 2-메틸부티레이트, 아이소발레레이트 및 N,N-다이메틸아미노아세테이트가 있다. 바람직한 에스터는 아세테이트 및 N,N-다이메틸아미노아세테이트이다.

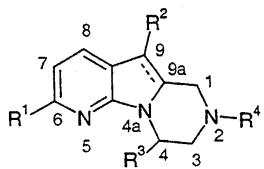
"리파아제 억제제"란 용어는 리파아제, 예컨대 위 리파아제 및 췌장 리파아제의 작용을 억제할 수 있는 화합물을 지칭한다. 예컨대, 미국 특허 제 4,598,089 호에 기술된 오를리스태트 및 립스태틴(lipstatin)은 강력한 리파아제 억제제이다. 립스태틴은 미생물원의 천연 산물이고, 오를리스태트는 립스태틴을 수소화한 결과물이다. 다른 리파아제 억제제로는 판클리신(panclicin)이라 통상적으로 일컫는 화합물 부류를 포함한다. 판클리신은 오를리스태트의 유사물이다(무토(Mutoh) 등의 문헌(1994)). 또한, "리파아제 억제제"란 용어는 예컨대, 국제 특허 출원 공개 WO 99/34786(겔텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드(Geltex Pharmaceuticals Inc.))에 기술된 리파아제 억제제가 결합된 중합체를 지칭하기도 한다. 이들 중합체는 리파아제를 억제하는 1개 이상의 기로 치환된 특징을 갖는다. "리파아제 억제제"란 용어는 또한 이들 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. "리파아제 억제제"란 용어는 바람직하게는 오를리스태트를 지칭한다.

오를리스태트는 비만 및 고지혈증의 조절 또는 예방에 유용한 공지된 화합물이다. 오를리스태트의 제조방법을 또한 개시하고 있는 1986년 7월 1일자로 발행된 미국 특허 제 4,598,089 호 및 적합한 약학 조성물을 개시하고 있는 미국 특허 제 6,004,996 호를 참조한다. 다른 적합한 약학 조성물은, 예컨대 국제 특허 출원 공개 WO 00/09122 및 WO 00/09123에 기술되어 있다. 오를리스태트의 또다른 제조방법은 유럽 특허 출원 공개 제 185,359 호, 제 189,577 호, 제 443,449 호 및 제 524,495 호에 개시되어 있다.

오를리스태트는 바람직하게는 1일당 2회 내지 3회의 분할된 투여량으로 60 내지 720mg/1일로 경구 투여된다. 180 내지 360mg/1일, 가장 바람직하게는 360mg/1일의 리파아제 억제제를 1일당 바람직하게는 2회, 특히 3회의 분할된 투여량으로 대상에게 투여하는 것이 바람직하다. 대상은 바람직하게는 비만자 또는 과체중자, 즉 체질량 지수 25 이상의 인간이다. 일반적으로, 지방식 섭취 약 1시간 또는 2시간 이내에 리파아제 억제제를 투여하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 상기 정의된 바와 같은 리파아제 억제제를 투여하는 경우, 비만에 대한 강한 가족사를 갖고 25 이상의 체질량 지수를 나타내는 인간에게 치료제를 투여하는 것이 바람직하다.

오를리스태트는 통상적인 경구 조성물, 예컨대 정제, 피복정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 유제 또는 혼탁제로 인간에게 투여될 수 있다. 정제, 피복정, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용으로 사용될 수 있는 담체의 예로는 락토오스, 기타 당 및 당 알콜(예컨대, 소르비톨, 만니톨, 말토덱스트린), 또는 기타 충전제; 나트륨 라우릴 설레이트, 브리즈(Brij) 96 또는 트윈(Tween) 80과 같은 계면활성제; 나트륨 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분 또는 그의 유도체와 같은 봉괴제; 포비돈 또는 크로스포비돈과 같은 중합체; 활석; 스테아르산 또는 그의 염 등이 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체로는, 예컨대 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이 있다. 또한, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미료, 삼투압 조절용 염, 완충제, 피복제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수도 있다. 제형은 단위 투여 형태로 편리하게 존재할 수도 있고, 약학 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수도 있다. 바람직하게는, 오를리스태트는 실시예 및 미국 특허 제 6,004,996 호에 각각 제시된 제형에 따라 투여된다.

본 출원에서 사용되는 명명법에서 화학식 I의 화합물의 염기성 고리 시스템의 탄소 원자는 다음과 같이 번호를 매긴다:

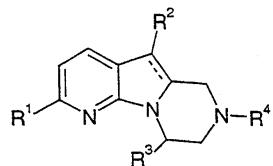


상기 식에서,

R¹은 6 위치에 연결되고, R²는 9 위치에 연결되고, R³은 4 위치에 연결된다.

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 에스터가 바람직하다:

화학식 I



상기 식에서,

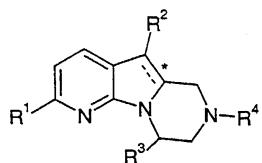
R¹은 수소, 할로겐, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알콕시카보닐알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 사이클로알킬알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 아릴알콕시알킬, 아미노 또는 할로알킬이고;

R²는 수소, 알킬 또는 알콕시이고;

R³은 알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이고;

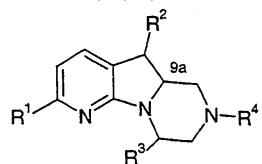
R⁴는 수소 또는 알킬이다.

하기 식중 *로 표시된 화학식 I에서의 점선은 단일 또는 이중 결합을 나타낸다:

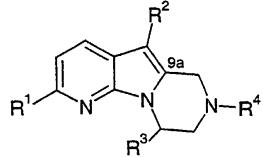


따라서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia 및 Ib중의 하나이다:

화학식 Ia



화학식 Ib



상기 식에서,

R¹ 내지 R⁴는 상기에서 정의한 바와 같다.

바람직한 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물이다. 화학식 I의 화합물이 화학식 Ia의 화합물인 것이 특히 바람직하다.

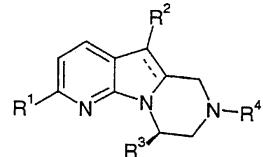
화학식 I의 화합물은 몇 개의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물(예컨대, 라세미체), 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 라세미체 또는 부분입체이성질체의 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 광학 활성 형태는, 예컨대 라세미체의 분할, 비대칭 합성 또는 비대칭 크로마토그래피(키랄 흡착제 또는 용리제를 사용한 크로마토그래피)에 의해 수득될 수 있다.

'비대칭 탄소 원자(C*)'라는 용어는 4개의 상이한 치환체를 갖는 탄소 원자를 의미한다. 칸-인골드-프리로그-약정(Cahn-Ingold-Prelog-Convention)에 따르면, 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배치를 가질 수 있다.

탄소 원자 9a가 R 배치를 갖는 상기 화학식 Ia의 키랄 화합물이 바람직하다.

하기 화학식 Ic의 키랄 화합물이 바람직하다:

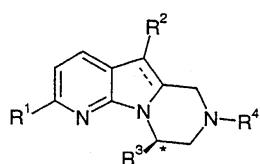
화학식 Ic



상기 식에서,

R¹ 내지 R⁴는 상기에서 정의한 바와 같다.

화학식 Ic는 하기 식에 표시된 비대칭 원자 C*가 R 배치를 가짐을 의미하고, R¹ 내지 R⁴는 상기에서 정의한 바와 같은데, 단 R³이 알콕시메틸 또는 바람직하게는 하이드록시메틸인 경우 C*는 S 배치를 갖는다. R³ 치환체는 3-차원 공간에서 동등한 입체화학적 위치를 점유한다.



화학식 I의 화합물중 더욱 바람직한 것은 C*가 R 배치이고 R³이 알킬인 화합물이다.

화학식 I에 따른 화합물중 더욱 바람직한 것은 C*가 S 배치이고 R³이 알콕시메틸 또는 바람직하게는 하이드록시메틸인 화합물이다.

화학식 I에 따른 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 에스터가 바람직하다. 화학식 I에 따른 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 특히 바람직하다. 바람직한 염은 염산염이다.

화학식 I에 따른 바람직한 화합물은 R²가 수소 또는 알킬, 바람직하게는 수소 또는 메틸인 화합물이다. R²가 수소인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다. R²가 메틸인 화학식 I의 화합물이 더욱 특히 바람직하다.

R³이 알킬, 특히 메틸인 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

더욱이, R⁴가 수소인 화학식 I에 따른 화합물이 바람직하다.

R¹이 수소, 할로겐, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시카보닐알케닐, 알콕시알킬, 시아노, 사이클로알킬알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 아미노 또는 할로아킬인, 화학식 I에 따른 화합물이 바람직하다.

R¹이 할로겐, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알콕시카보닐알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 사이클로알킬알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 아릴알콕시알킬, 아미노 또는 할로알킬인, 화학식 I의 화합물이 본 발명의 더욱 바람직한 양태이다.

R¹이 수소, 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸, 사이클로프로필, 에톡시카보닐에테닐, 메톡시프로필, 시아노, 사이클로프로필메톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 메톡시메틸 또는 1급 아미노인, 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

R¹이 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸, 사이클로프로필, 에톡시카보닐에테닐, 메톡시프로필, 시아노, 사이클로프로필메톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 메톡시메틸 또는 1급 아미노인, 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

R¹이 하이드록시알콕시, 알콕시알콕시, 하이드록시알콕시알킬, 알킬카보닐, 할로알킬카보닐, 알킬-S-, 알케닐-S-, A¹ 또는 A²인, 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

R¹이 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 사이클로프로필메톡시-에틸 또는 알릴-S-인, 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

R¹이 수소, 할로겐, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알콕시카보닐알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴알콕시, 하이드록시알킬, 시아노, 사이클로알킬알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 아릴알콕시알킬, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알콕시, 알콕시알콕시, 하이드록시알콕시알킬, 알킬카보닐, 할로알킬카보닐, 알킬-S- 또는 알케닐-S-인, 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

R¹이 A¹이고, 특히 R^a가 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이고; R^b가 수소 또는 알킬이고; R^c가 할로알킬, 알킬, 알콕시알킬 또는 티아졸릴인, 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

R^a가 수소 또는 메틸인, 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

R^b가 수소 또는 알킬인, 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

R^c가 트라이플루오로메틸 또는 메틸인, 화학식 I의 화합물이 본 발명의 다른 바람직한 양태이다.

R¹이 A²이고, 특히 R^d가 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬 또는 알케닐이고; R^e가 수소 또는 알킬이고; R^f가 수소 또는 알킬이고; R^g가 수소 또는 알킬인, 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

R^f 및 R^g가 수소인, 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

R^d 가 알킬, 사이클로헥실, 페닐, 벤질 또는 알릴인, 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

R^e 가 수소인, 화학식 I의 화합물이 더욱 바람직하다.

바람직한 화학식 I의 화합물의 예는 다음과 같다:

1. (R)-6-클로로-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
2. (4R, 9aR)-6-클로로-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
3. (4R,9aS)-6-클로로-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
4. (R)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
5. (4R, 9aR)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
6. (4R,9aS)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
7. (R)-4,6-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
8. (4R, 9aR)-4,6-다이메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
9. (4R, 9aR)-6-에틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
10. (4R, 9aR)-4-메틸-6-트라이플루오로메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
11. (4R, 9aR)-6-사이클로프로필-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
12. (4R, 9aR)-3-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오レン-6-일)-아크릴산 에틸 에스터;
13. (4R, 9aR)-6-(3-메톡시-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
14. (4R, 9aR)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오レン-6-카보나이트릴;
15. (4R, 9aR)-6-사이클로프로필메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
16. (4R, 9aR)-6-(2-메톡시-에톡시메틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
17. (4R, 9aR)-6-메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
18. (R)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
19. (4R, 9aR)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일아민;
20. (R)-6-클로로-4,9-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
21. (4R, 9aR)-6-벤질옥시-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
22. (4R, 9aR)-6-메톡시-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
23. (4R, 9aR)-6-에톡시-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

24. (4R, 9aR)-2-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일옥시)-에탄올;
25. (4R, 9aR)-6-(2-메톡시-에톡시)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
26. (4R, 9aR)-6-사이클로부틸메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
27. (4R, 9aR)-6-에톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
28. (4R, 9aR)-6-사이클로헥실메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
29. (4R, 9aR)-2-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메톡시)-에탄올;
30. (4R, 9aR)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-메탄올;
31. (4R, 9aR)-6-아이소부틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
32. (4R, 9aR)-6-다이플루오로메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
33. (4R, 9aR)-6-플루오로메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
34. (4R, 9aR)-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에탄온;
35. (4R, 9aR)-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로판-1-온;
36. (4R, 9aR)-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-부탄-1-온;
37. (4R, 9aR)-2,2,2-트라이플루오로-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에탄온;
38. (4R, 9aR)-1-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에탄올;
39. (4R, 9aR)-6-(1-(R)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
40. (4R, 9aR)-6-(1-(S)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
41. (4R, 9aR)-6-(1-(R)-메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
42. (4R, 9aR)-6-(1-(S)-메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
43. (4R, 9aR)-6-(1-(R)-에톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
44. (4R, 9aR)-6-(1-(R)-사이클로프로필메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
45. (4R, 9aR)-6-(1-(S)-에톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
46. (4R, 9aR)-6-(1-(S)-사이클로프로필메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
47. (4R, 9aR)-3,3,3-트라이플루오로-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-(R)-프로판-1-올;

48. (4R, 9aR)-3,3,3-트라이플루오로-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-(S)-프로판-1-올;
49. (4R, 9aR)-(R)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-티아졸-2-일-메탄올;
50. (4R, 9aR)-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-티아졸-2-일-메탄올;
51. (4R, 9aR)-2-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로판-2-올;
52. (4R, 9aR)-3-메틸-2-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-부탄-2-올;
53. (4R, 9aR)-1-메톡시-2-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로판-2-올;
54. (4R, 9aR)-5-클로로-2-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-펜坦-2-올;
55. (4R, 9aR)-4-메틸-6-(2-(RS)-메틸-테트라하이드로-퓨란-2-일)-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
56. (4R, 9aR)-6-((RS)-1-플루오로-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
57. (4R, 9aR)-6-((RS)-1-플루오로-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
58. (4R, 9aR)-6-((RS)-1-플루오로-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
59. (4R, 9aR)-6-에틸설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
60. (4R, 9aR)-6-알릴설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
61. (4R, 9aR)-6-프로필설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
62. (4R, 9aR)-6-아이소프로필설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
63. (4R, 9aR)-6-(1-(RS)-메톡시-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
64. (4R, 9aR)-6-(1-(RS)-사이클로프로필메톡시-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
65. (4R, 9aR)-6-(1-(RS)-메톡시-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
66. (4R, 9aR)-6-(1-(RS)-에톡시-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
67. (4R, 9aR)-6-(1-(RS)-사이클로프로필메톡시-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
68. (4R, 9aR)-아이소프로필-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터;
69. (4R, 9aR)-3급-부틸-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터;
70. 사이클로헥실-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터;

71. (4R, 9aR)-에틸-카bam산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터;
72. (4R, 9aR)-페닐-카bam산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터;
73. (4R, 9aR)-벤질-카bam산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터;
74. (4R, 9aR)-알릴-카bam산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터;
75. (4R, 9aR)-에틸-카bam산 1-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로필 에스터;
76. (4R, 9aR)-에틸-카bam산 1-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-부틸 에스터;
77. (4R, 9aR)-에틸-카bam산 1-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에틸 에스터;
78. (4R, 9aR)-프로필-카bam산 1-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에틸 에스터;
79. (4R, 9aR)-아이소프로필-카bam산 1-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에틸 에스터;
80. (4R, 9aR)-파롤리딘-1-카복실산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터; 및
81. (4R, 9aR)-파페라진-1,4-다이카복실산 벤질 에스터 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터.

특히 바람직한 화학식 I의 화합물의 예는 다음과 같다:

(4R, 9aR)-6-클로로-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(R)-4,6-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-4,6-다이메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-에틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-4-메틸-6-트라이플루오로메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-사이클로프로필-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-사이클로프로필메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(R)-6-클로로-4,9-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-다이플루오로메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-플루오로메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-(1-(S)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-(1-(S)-메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

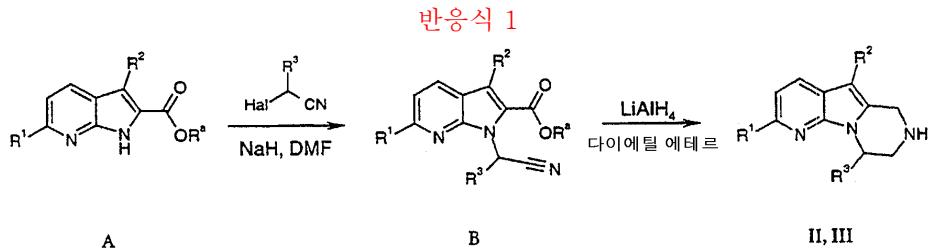
(4R, 9aR)-6-(1-(S)-에톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-(1-(S)-사이클로프로필메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;
및

(4R, 9aR)-6-알릴설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌.

화학식 I에 따른 화합물의 제조방법은 본 발명의 목적이다. 하기 반응식에서 사용된 치환체 및 표시는 달리 나타내지 않는 한 상기에서 주어진 의미를 갖는다.

R^3 이 하이드록시알킬인 경우 하이드록시기는 예컨대 3급-부틸-다이메틸실릴과 같이 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 하기 반응식 1에 따라 보호될 수 있다:



상기 화학식 II 및 III의 1,2,3,4-테트라하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌은 상기 화학식 A의 7-아자-인돌-2-카복실레이트를 적절한 염기(예: NaH)와 함께 적절한 용매(예: DMF)중 알파 할로 알칸나이트릴(예: 2-브로모 프로페오나이트릴)과 우선 반응시키는 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 II의 화합물은 R^2 및 R^4 가 수소인 화학식 I의 화합물에 대응한다. 화학식 III의 화합물은 R^2 가 알킬 또는 알콕시이고 R^4 가 수소인 화학식 I의 화합물에 대응한다.

중간체 B는 적절한 용매(예: THF중 $LiAlH_4$ 또는 다이에틸 에테르)중에서 적절한 환원제와의 반응에 의해 테트라하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌 II 또는 III으로 환원되고 환화된다. 반응식 1에서 R^a 는 알킬기, 바람직하게는 저급 알킬기, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

화학식 A에 따른 화합물의 제조:

R^1 이 수소 또는 할로겐, 특히 염소인, 화학식 A의 화합물은 국제 출원 공개 제 WO 0044753 호에 기술되어 있다.

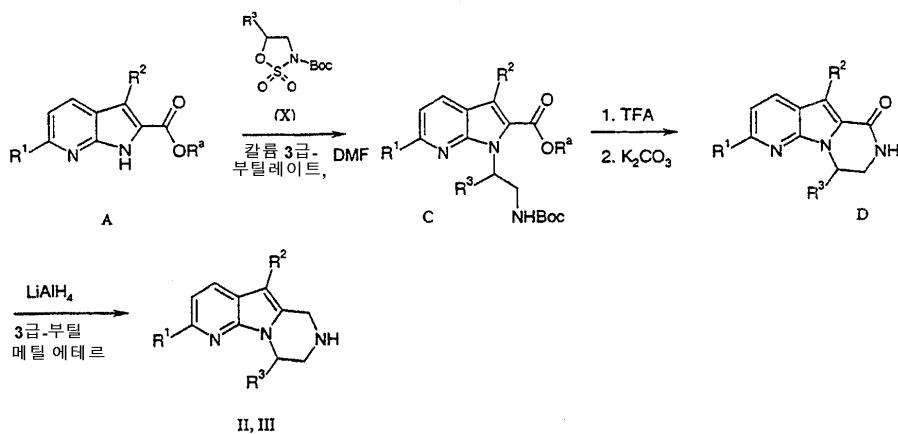
R^1 이 수소가 아닌 것 이외는 상기에서 정의된 바와 같은, 화학식 A의 화합물을 국제 출원 공개 제 WO 0044753 호에 기술된 바와 유사한 공정, 예컨대 다이클로로메탄중의 메타-클로로페옥시벤조산과 같은 적절한 산화 조건하에서 피리딘 질소의 N-산화물로의 산화 및 적절한 용매(예: 테트라하이드로퓨란)중 적절한 염기(예: 헥사메틸다이실라잔)의 존재하에서 N-산화물의 순수 아세트산 무수물 또는 벤조산 브로마이드와 같은 친핵성 시스템으로의 처리에 의하여 수득할 수 있다. 이 공정에서 인돌 질소는 선택적으로 보호될 수 있는데, 바람직하게는 Boc 기로 보호된다.

R^1 이 할로겐이 아닌 것 이외는 상기에서 정의된 바와 같은, 화학식 A의 화합물은 문헌 [Synthesis 1996, 877]에 기술된 바와 유사한 공정에 의하여 N-보호된(바람직하게는 Boc로) 3-알킬-2-아미노피리дин으로부터 적절한 용매(예: 테트라하이드로퓨란)중 염기(예: n-부틸리튬)와의 이중 탈양성자화 후 중간체의 다이에틸옥살레이트로의 처리 및 결과적으로 얻어지는 부가물의 산성 조건(예: 적절한 알콜(예: 에탄올)중 염산)하 탈수에 의하여 또한 수득할 수 있다.

특히 R^2 가 알콕시인 화학식 A에 따른 화합물은 또한 예컨대 2-아미노-니코틴산 에틸 에스터를 에탄올중 글리وك랄 및 과염소산과의 반응에 의하여 수득할 수 있는 2-(에톡시카보닐메틸-아미노)-니코틴산 에틸 에스터를 환화하여 상응하는 3-하이드록시-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터를 얻고, 이를 적절한 용매중 적절한 알킬화제(예: 테트라하이드로퓨란중 요오드화 에틸)로 알킬화하는 공정으로 합성될 수 있다.

알파 할로 알칸나이트릴은 상업원으로부터 구입되거나, 또는 아크릴로나이트릴을 적절한 용매(예: 테트라하이드로퓨란) 중 예컨대 트라이페닐포스핀 및 적절한 촉매(예: 염화구리(I)) 존재하에서 자외선 조사하에 브로모알칸과 반응하여 합성될 수 있다(문헌 [J. Am. Chem. Soc., 1983, 105(22), 6719]에 기술된 공정과 유사함). 알파 할로 알칸나이트릴은 또한 알콕시아세토나이트릴 유도체를 적절한 브롬화제(예: 테트라하이드로퓨란중 N-브로모석신이미드)의 존재하에서 방사선 조사하는 공정으로 제조될 수 있다(문헌 [J. Org. Chem., 1976, 41(17), 2846]에 기술된 공정과 유사함). R^3 이 하이드록시메틸인 경우 OH기는 보호된다.

반응식 2

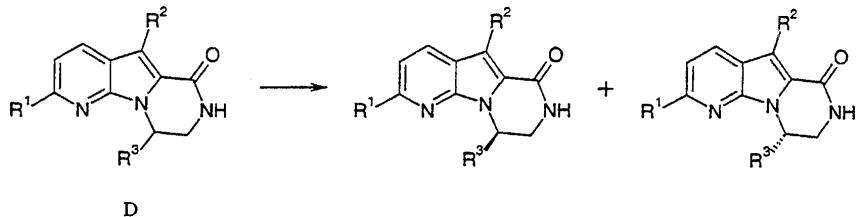


또한 화학식 II 및 III의 1,2,3,4-테트라하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌을 화학식 A의 7-아자-인돌-2-카복실레이트를 적절한 염기(예: 칼륨 3-급-부틸레이트 또는 NaH)와 함께 적절한 용매(예: DMF)중에서 Boc-설파미데이트 X와 우선 반응시킨 후 적절한 시약(예: 트라이플루오로아세트산(TFA))으로 Boc 보호기(Boc는 3-급-부톡시카보닐을 의미함)를 제거하고 염기(예: 탄산칼륨)의 존재하에 폐환하는 공정에 의하여 반응식 2에 따라 제조할 수 있다. Boc-설파미데이트 X의 R^3 에 연결된 탄소 원자의 입체화학은 본 반응 과정에서 전환된다(>90% e.e.). 중간체 아마이드 D는 적절한 용매중 적절한 환원제(예: 3-급-부틸 메틸 에테르중 LiAlH₄ 또는 THF중 보레인-다이메틸설파이드 콍물)로 환원된다. 반응식 2에서

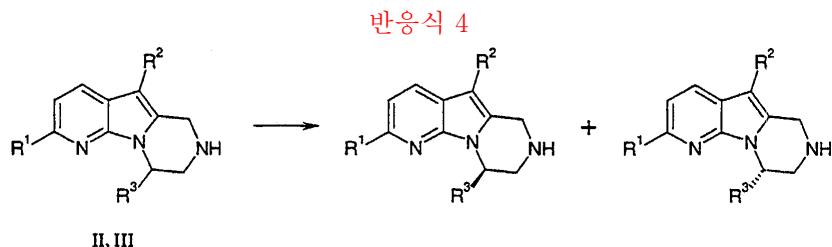
R^3 은 알킬기, 바람직하게는 저급 알킬기, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다. R^3 이 하이드록시알킬인 경우 상응하는 하이드록시기는 예컨대 3-급-부틸-다이메틸실릴기에 의하여 보호될 수 있다. 상기 화학식 II 및 III의 화합물은 상기 반응식 1에서와 같이 정의된다.

화학식 II 및 III에 따른 키랄 화합물은 예컨대 다음과 같이 수득할 수 있다:

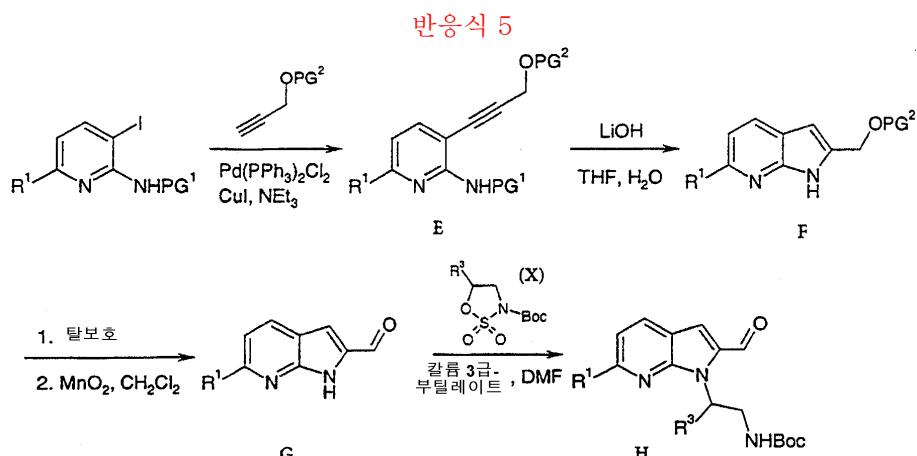
반응식 3



라세미체 Boc-설파미데이트 X가 본 공정에서 사용되는 경우, 중간체 D의 거울상이성질체를 예컨대 제조용 키랄 HPLC에 의하여 당해 기술분야에서 공지된 방법으로 수득할 수 있다.

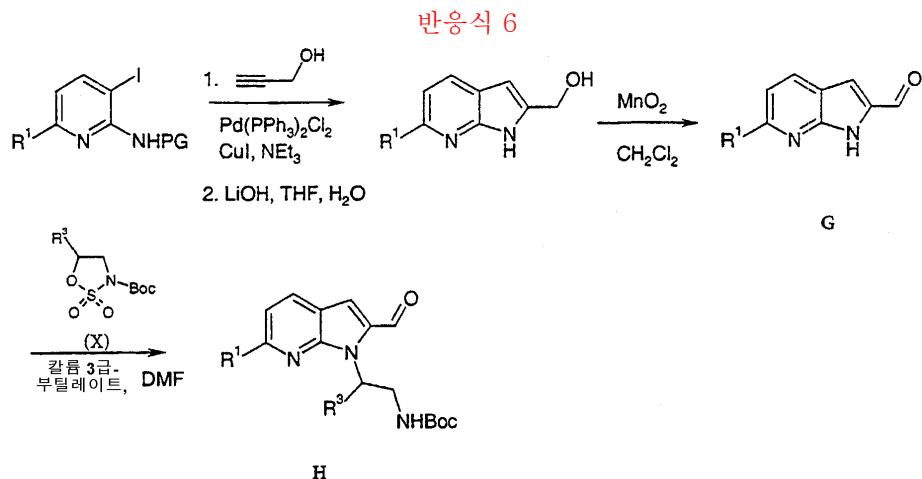


1,2,3,4-테트라하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌 II 및 III의 거울상이성질체는 키랄 설파미데이트 X를 사용하거나, 거울상이성질체를 제조용 키랄 HPLC에 의해 분리하거나 적절한 키랄 산으로 결정화하고 부분입체이성질체 염을 분리하고 이들 염으로부터 거울상이성질체를 단리하여 수득할 수 있다. 1,2,3,4-테트라하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌 II 및 III의 거울상이성질체로의 선택적인 접근은 전구체 C의 거울상이성질체의 분리, 예컨대 제조용 키랄 HPLC에 의해 분리하는 것을 포함한다.

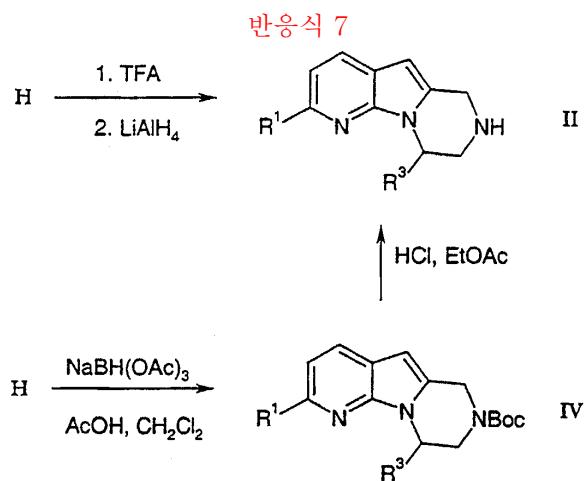


상기 반응식 5에 따라, 보호된 o-요오도아닐린(PG¹은 적절한 보호기(예: N-메톡시카보닐)를 의미함)으로부터 출발하여, 적절히 치환되고 선택적으로 보호된 카비놀(바람직한 보호기 PG²는 실릴 에테르이고, 3급-부틸-다이메틸실릴이 특히 바람직함)과의 크로스-커플링 반응에 의하여 7-아자-인돌 유도체 H를 제조할 수 있다. 적절한 용매(예: 트라이에틸아민)중에서 적절한 촉매(예: 비스-트라이페닐포스핀 팔라듐 디클로라이드 및 조촉매로서 요오드화구리(I))의 존재하에 반응을 진행한다. 중간체 E를 염기(예: THF/물중 LiOH)로 처리하여 인돌 유도체 F를 수득한다. 적절한 용매(예: THF)중에서 예컨대, 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용하여 탈보호한 후, 결과적으로 얻어지는 알콜을 예컨대 다이클로로메탄중 이산화망간으로 산화하여, 인돌 유도체 G를 수득한다. 적절한 염기(예: NaH 또는 칼륨 3급-부틸레이트)의 존재하에 적절한 용매(예: DMF)중 Boc-설파미데이트 X로 G를 알킬화하여 중간체 H를 수득한다. Boc-설파미데이트 X중 R³에 연결된 탄소 원자의 입체화학은 본 반응 과정에서 전환된다(>90% e.e.).

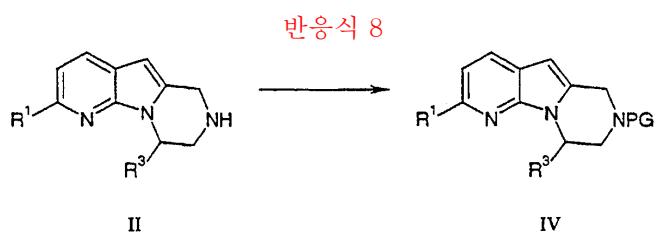
선택적으로, 화학식 H의 화합물을 하기 반응식 6에 따라 제조할 수 있다:



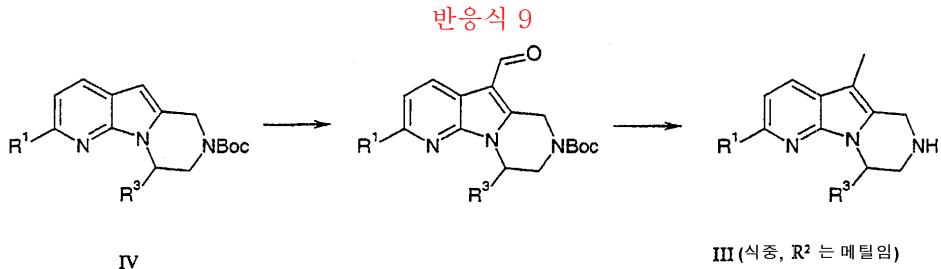
또한 상기 반응식 6에 따라, 적절한 용매(예: 트라이에틸아민)중 보호된 o-요오도아닐린(적절한 보호기 PG는 예컨대 N-메톡시카보닐임)으로부터 출발하여, 적절한 촉매(예: 비스-트라이페닐포스핀 팔라듐 디아이클로라이드 및 조촉매로서 요오드화구리(I)의 존재하에 프로파질 알콜 유도체와의 크로스-커플링 반응 후 염기(예: THF/물중 LiOH)로 처리하여 7-아자-인돌 유도체 H를 제조할 수 있다. 알콜 중간체를 예컨대 디아이클로로메탄중 이산화망간으로 산화하여 인돌 유도체 G를 수득한다. G를 적절한 염기(예: 칼륨 3급-부틸레이트 또는 NaH)의 존재하에 적절한 용매(예: DMF)중 Boc-설파미 데이트 X로 알킬화하여 중간체 H를 수득한다. Boc-설파미 데이트 X중 R³에 연결된 탄소 원자의 입체화학은 본 반응 과정에서 전환된다(>90% e.e.).



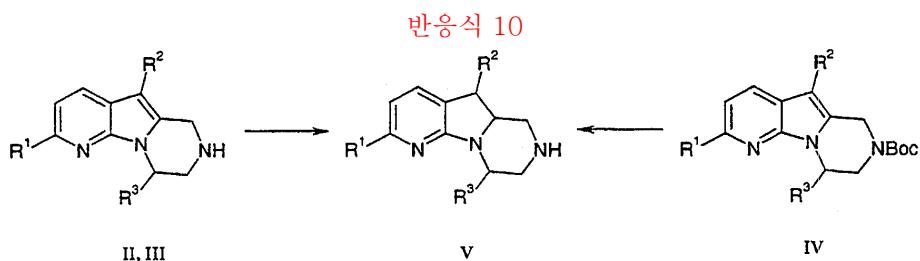
상기 반응식 7에서 기술한 바와 같이, 화학식 H의 중간체는 Boc 보호기를 제거(예컨대, 트라이플루오로아세트산을 사용하여)하여 이민 중간체를 수득하고 이를 단리하지 않고 수소화 리튬 알루미늄을 사용하여 직접 환원시켜 에피머의 분리가 가능한 혼합물로서 화합물 II를 수득하는 공정; 또는 직접 환원성 아민화(예컨대, 적합한 용매(예: 디아이클로로메탄)중 나트륨 트라이아세토트리아이드, 분자체 및 아세트산을 사용하여)를 수행하여 화합물 IV를 수득한 후 보호기를 제거(예컨대, 에틸 아세테이트중 염산을 사용하여)하는 공정에 의해 화합물 II의 화합물로 추가로 처리될 수 있다.



다양한 치환체 R², 바람직하게는 1,2,3,4-테트라하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌 합성에 대하여 기술한 방법이 허용되지 않는 작용기는, 상기 반응식 8에 따라 1,2,3,4-테트라하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌 IV로부터 출발하여 도입될 수 있다. 최종적으로, II의 아민 질소가 예컨대 3급-부틸 카바메이트로서 보호되어, 화학식 IV의 화합물을 생성할 수 있다.

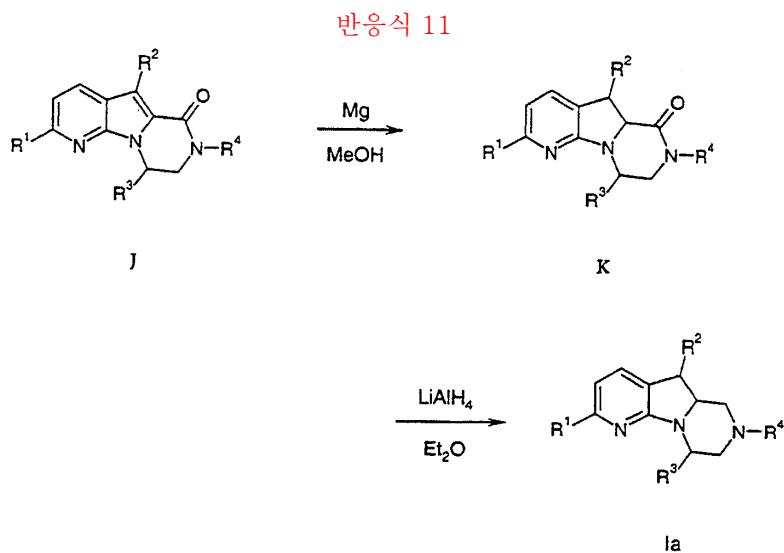


또한 R²가 메틸 치환체인 화학식 III의 1,2,3,4-테트라하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌을, 중간체 IV로부터 예컨대 빌스마이어-하크(Vilsmeier-Haack) 포밀화 반응에 의하여 알데하이드 잔기를 우선 도입한 후 적당한 조건(예: 다이클로로메탄중 트라이에틸실레인 및 트라이플루오로아세트산)하에서 포밀 중간체를 환원시키는 2 단계에 의하여 상기 반응식 9에 기술한 대로 제조할 수 있다. 이러한 조건하에서 보호기는 예컨대 3급-부틸 카바메이트기인 경우 또한 절단 제거될 수 있다.



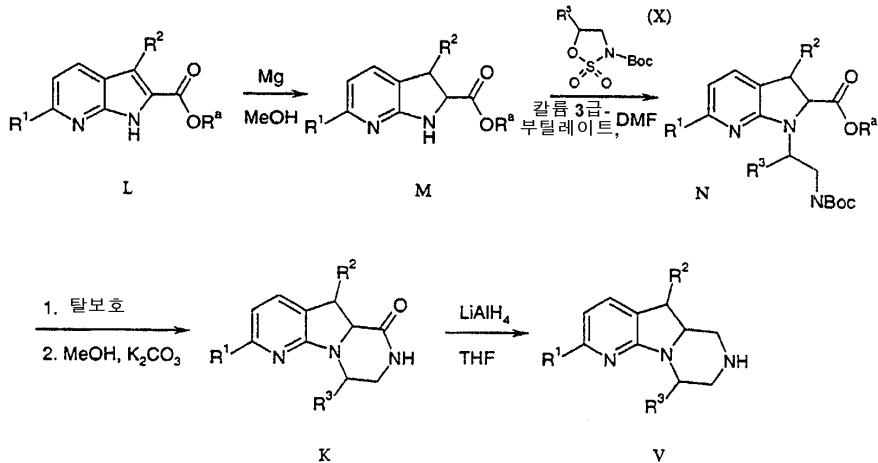
화학식 V의 헥사하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌 유도체는 화학식 II 또는 III(국제 출원 공개 제 WO 0044753 호와 유사함) 또는 IV의 화합물로부터 적절한 용매 또는 용매 혼합물(예: 각각 THF/TFA 또는 아세트산중 NaCNBH₃)중 적절한 환원제로의 환원에 의하여 상기 반응식 10에 기술한 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 V의 화합물은 또한 화학식 II 또는 III의 화합물(국제 출원 공개 제 0044753 호와 유사함)로부터 적절한 산성 용매 또는 용매 혼합물(예: THF/TFA)중 적절한 환원제로 3급-부톡시 카보닐기의 환원 및 탈보호의 동시 수행으로 제조될 수 있다.

화학식 Ia의 화합물은 하기 반응식 11에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다:



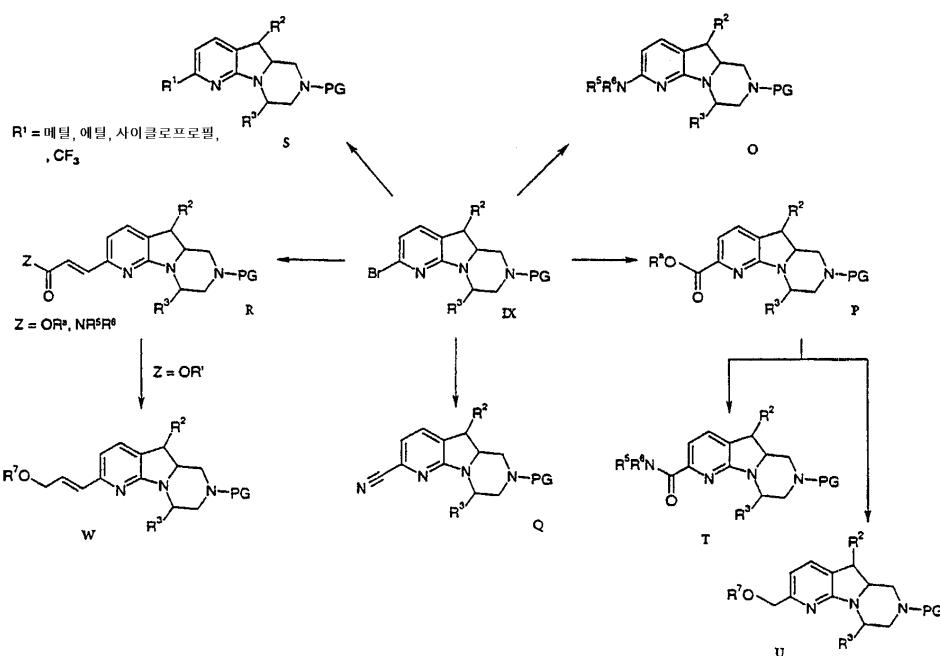
또한 화학식 Ia의 헥사하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌 유도체는 중간체 J로부터 인돌 잔기가 메탄올중 마그네슘으로 환원되어 인돌린-아마이드 K를 생성한 후 적절한 조건(예: 다이에틸 에테르중 LiAlH₄)하에서 환원되는 상기 반응식 11에서 기술한 바와 같이 제조될 수 있다.

반응식 12



화합물 V는 선택적으로 상기 반응식 12에서 기술한 바와 같이 제조될 수 있다. 인돌 중간체 L은 적절한 환원제(예: 메탄올 중 마그네슘)로 환원된다. 인돌린 유도체 M은 적절한 용매(예: N,N-다이메틸포름아마이드)중 적절한 염기(예: NaH)의 존재하에 알킬화제(예: 셀파미데이트 X)로 알킬화된다. 산(예: 다이클로로메탄중 트라이플루오로아세트산)으로 중간체 N을 연이어 처리한 후 메탄올중 염기(예: 탄산칼륨)로 처리하여 중간체 K를 제조할 수 있다. 적절한 용매(예: 테트라하이드로 퓨란 또는 다이에틸 에테르)중 적절한 환원제(예: 수소화 리튬 알루미늄)로 중간체 K를 환원시켜 유도체 V를 수득한다. R³이 하이드록시알킬인 경우 관련 하이드록시기는 예컨대 3급-부틸-다이메틸실릴기로 보호될 수 있다.

반응식 13



PG는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2nd edition, pp. 309]에서 기술된 바와 같이 화학적 변환에 가능한 보호기를 의미하고, 바람직하게는 Boc이다.

R^a 는 상기에서 정의한 바와 같고 R^7 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬이다. R^5 및 R^6 은 수소 또는 알킬이거나, 또는 R^5 및 R^6 이 이들이 결합된 N 원자와 함께 모폴린-1-일, 피롤리디닐 또는 피페리디닐과 같은 고리를 형성한다.

화학식 IX에 따른 화합물을 반응식 2 및 이어서 반응식 10에 따른 환원에 따라 수득할 수 있다.

다양한 치환체 R^1 , 바람직하게는 헥사하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌 합성에 대하여 기술한 방법이 허용되지 않는 작용기가 헥사하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌 유도체 IX로부터 출발하여 도입될 수 있다.

화합물 IX의 합성에 대한 여러 예가 반응식 13에서 강조된다.

a) 아민 유도체 O

예컨대 적절한 용매(예: 툴루엔)중 염기(예: 나트륨 3급-부톡사이드) 및 적절한 촉매(예: 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐 클로로포름 착물) 및 리간드로서 $R-(+)-2,2'$ -비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌의 존재하에 벤조페논이민파의 크로스-커플링 반응 및 이민 작용기의 절단(예컨대, 목탄상 팔라듐 및 메탄올중 암모늄 포메이트를 사용함)에 의하여 아민 유도체 O를 제조한다. 아민 치환체를 당해 기술분야에서 공지된 방법으로 추가로 알킬화하거나 아마이드 또는 셀론아마이드로 전환할 수 있다. 치환체 R^5 및 R^6 이 함께 고리(예: 모폴린)를 형성하는 경우, 예컨대 툴루엔중 팔라듐(II) 아세테이트, 2,2'-다이하이드록시-1,1'-다이나프탈, 나트륨 3급-부틸레이트 및 모폴린을 사용하여 치환체를 도입할 수 있다.

b) 에스터-치환된 유도체 P

예컨대, 브롬-리튬 교환을 거쳐 이산화탄소로 리튬 중간체의 급냉 및 산의 에스터화 또는 카보닐화 반응(예: 염기(예: 트라이에틸아민)의 존재하에 적절한 알콜(예: 메탄올 또는 에탄올)중 적절한 촉매(예: 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드)와 함께 일산화탄소 대기하)을 거쳐 에스터-치환된 유도체 P를 제조한다. 이는 추가로 아마이드(T)로 전환되거나 벤질 알콜(U)로 환원될 수 있고, 이는 다시 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법으로 각각 알킬화되거나 아릴화될 수 있다.

c) 시아노 유도체 Q

예컨대, 다이옥산중 시안화구리(I) 및 테트라에틸암모늄 시아나이드, 촉매로서 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(O) 및 리간드로서 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센을 사용하여 시아노 유도체 Q를 제조하고, 이는 추가로 환원되어 벤질릭 아민이 되고, 이는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법으로 각각 알킬화 및 아실화될 수 있다.

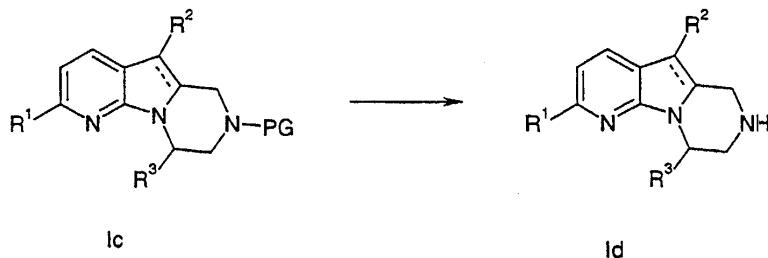
d) α,β -불포화 에스터 유도체 R

예컨대, 툴루엔중 촉매로서 알릴팔라듐 클로라이드 2량체, 적절한 염기(예: 나트륨 아세테이트) 및 리간드로서 트라이(o-톨릴)포스핀을 사용하여 에틸 아크릴레이트와 크로스-커플링 반응을 거쳐 α,β -불포화 에스터 유도체 R을 제조하고, 이는 추가로 유도체화되어 α,β -불포화 아마이드를 생성하거나, 환원되어 알릴릭 알콜(W, R^7 이 H임) 유도체를 생성하고, 이는 다시 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의하여 선택적으로 알킬화될 수 있다.

e) 알킬, 트라이플루오로메틸 또는 사이클로프로필 유도체 S

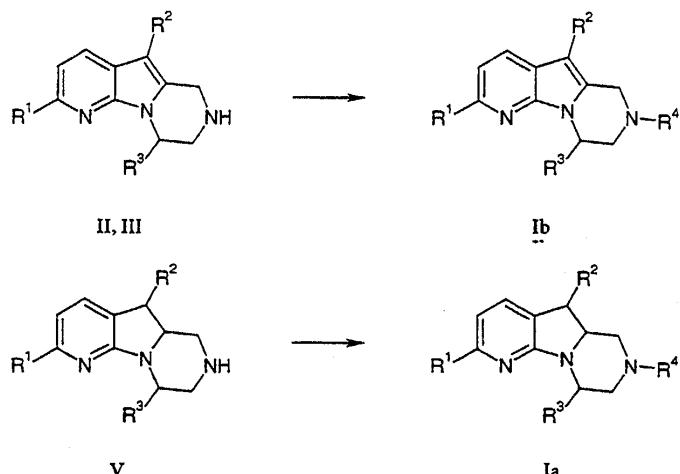
예컨대, 용매 혼합물(예: 다이메톡시에탄 및 물)중 촉매(예: 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 및 적절한 염기(예: 탄산나트륨)의 존재하에 트라이메틸보록신과의 크로스-커플링 반응을 통하여 메틸기가 도입될 수 있다. 적절한 용매(예: 1-메틸-2-피롤리돈)중 예컨대 트라이플루오로아세테이트 및 요오드화구리(I)와 중간체 IX의 반응을 통하여 트라이플루오로메틸 치환체가 도입될 수 있다. 예컨대 적절한 용매(예: 테트라하이드로퓨란)중 적절한 염기(예: 수산화나트륨)의 존재하에 9-보라바이사이클로[3.3.1]노네인 및 프로파질브로마이드의 미리 형성된 착물과 IX의 팔라듐-촉매된(예: 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)) 반응을 통하여 사이클로프로필 치환체가 도입될 수 있다.

반응식 14



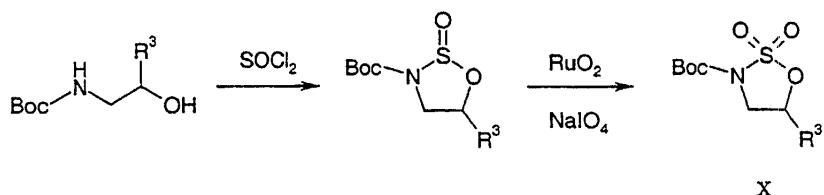
예컨대 적절한 용매(예: 에틸 아세테이트)중 트라이플루오로아세트산 또는 염산과 같은 산을 사용하여 화학식 Ic에 따른 화합물에서 보호기의 절단을 실행하여 화학식 Id의 화합물을 수득하는데, 여기서 PG는 보호기, 바람직하게는 Boc를 의미한다.

반응식 15



화학식 Ib 및 Ia의 테트라- 및 헥사하이드로[2,4a,5]트라이아자-플루오렌을 당해 분야에서 공지된 방법(예컨대 문헌 [March, Advanced Organic Chemistry, 4th. edition, page 411ff, 768ff, 898ff, 900ff, 1212ff]), 예컨대 알킬화 반응(예컨대, 염기성 조건하에서 R⁴-Br을 사용함), 만니히(Mannich) 반응 또는 아실화후 환원 등으로, 화학식 II, III 및 V의 화합물로부터 각각 제조할 수 있다.

반응식 16



Boc-설파미데이트 X는 상기 반응식 16에 따라 Boc-보호된 에탄올아민 유도체를 적절한 염기(예: 트라이에틸아민 또는 이미다졸)의 존재하에 적절한 용매(예: THF 또는 에틸 아세테이트)중 티오닐 클로라이드로 처리하고 적절한 용매(예: 에틸 아세테이트)중에서 중간체를 산화하여(예컨대, 소듐 메타페리오네이트 및 루테늄(IV) 산화물을 사용함) 제조될 수 있다. R³이 수소가 아닌 경우, R³에 연결된 탄소 원자의 입체화학은 이 과정동안 변화하지 않는다(e.e.>97%).

본 발명의 추가적인 목적은 치료활성이 있는 물질로서의 용도를 위하여 상기 화학식 I에 따른 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 5-HT₂ 수용체, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} 및 5-HT_{2C} 하위유형, 특히 5-HT_{2C} 하위유형과 연관된 장애에 의하여 야기되는 질병의 예방 및 치료를 위한 약제의 제조에 화학식 I의 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 화학식 I의 화합물 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 추가적인 목적은 식이 장애 및 비만의 치료 및 예방을 위한 약제의 제조용으로 화학식 I에 따른 화합물을 제공하는 것이다.

또한, 유형 I 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)), 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)), 췌장 질환에 대한 이차적 당뇨병, 스테로이드 사용에 관련된 당뇨병, 유형 III 당뇨병(영양실조에 관련된 당뇨병), 요붕증, 고혈당증, 당뇨병 합병증 및 인슐린 내성을 포함한 당뇨병(DM)의 치료 및 예방을 위한 약제의 제조에 화학식 I에 따른 화합물을 사용하는 것이 바람직하다.

특히, 당뇨병(DM), 유형 I 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)), 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)), 췌장 질환에 대한 이차적 당뇨병, 스테로이드 사용에 관련된 당뇨병, 유형 III 당뇨병(영양실조에 관련된 당뇨병), 고혈당증, 당뇨병 합병증 및 인슐린 내성의 치료를 위한 약제의 제조에 화학식 I에 따른 화합물을 사용하는 것이 바람직하다.

더욱 특히 바람직한 본 발명의 목적은 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM))의 치료를 위한 약제의 제조에 화학식 I에 따른 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적은 중추신경계 장애, 심혈관계 장애, 위장관 장애, 요붕증 및 수면성 무호흡의 치료 및 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.

특히 본 발명의 목적은, 상기 용도에서 중추신경계 장애가 우울증, 비정형 우울증, 양극성 장애, 불안 장애, 강박성 장애, 사회 공포증 또는 공황 상태, 수면 장애, 성기능 장애, 정신병, 정신 분열증, 편두통, 두통 또는 기타 동통과 관련된 기타 질병, 상승한 두개내압, 간질, 인격 장애, 연령과 관련된 행동 장애, 치매와 관련된 행동 장애, 기질성 정신 장애, 소아기 정신 장애, 공격성, 연령과 관련된 기억 장애, 만성 피로 증후군, 약물 및 알콜 중독, 대식증, 신경성 식욕부진 또는 월경전 긴장, 외상, 발작, 퇴행성신경 질환, 뇌염 및 수막염으로부터 선택된 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는 심혈관계 장애가 혈전증인, 화학식 I에 따른 화합물의 상기 용도이다.

또한, 위장관 장애가 위장관 운동의 부전인, 화학식 I에 따른 화합물의 상기 용도가 바람직하다.

본 발명의 추가적인 목적은 본원에서 기술한 공정에 따라 제조된 화학식 I에 따른 화합물이다.

본 발명의 추가적인 양태는 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 중추신경계 장애, 심혈관계 장애, 위장관 장애, 요붕증 및 수면성 무호흡의 치료 및 예방 방법이다.

바람직한 것은, 상기 방법에서 중추신경계 장애가 우울증, 비정형 우울증, 양극성 장애, 불안 장애, 강박성 장애, 사회 공포증 또는 공황 상태, 수면 장애, 성기능 장애, 정신병, 정신 분열증, 편두통, 두통 또는 기타 동통과 관련된 기타 질병, 상승한 두개내압, 간질, 인격 장애, 연령과 관련된 행동 장애, 치매와 관련된 행동 장애, 기질성 정신 장애, 소아기 정신 장애, 공격성, 연령과 관련된 기억 장애, 만성 피로 증후군, 약물 및 알콜 중독, 대식증, 신경성 식욕부진 또는 월경전 긴장, 외상, 발작, 퇴행성신경 질환, 뇌염 및 수막염으로부터 선택된 것이다.

바람직한 것은, 화학식 I에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병(DM), 유형 I 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)), 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)), 췌장 질환에 대한 이차적 당뇨, 스테로이드 사용에 관련된 당뇨병, 유형 III 당뇨병(영양실조에 관련된 당뇨병), 요붕증, 고혈당증, 당뇨병 합병증 및 인슐린 내성의 치료 및 예방 방법이다.

특히 바람직한 것은, 화학식 I에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병(DM), 유형 I 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)), 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)), 췌장 질환에 대한 이차적 당뇨, 스테로이드 사용에 관련된 당뇨병, 유형 III 당뇨병(영양실조에 관련된 당뇨병), 고혈당증, 당뇨병 합병증 및 인슐린 내성의 치료 및 예방 방법이다.

본 발명의 바람직한 목적은 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 식이 장애 및 비만의 치료 및 예방 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 바람직한 목적은 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM))의 치료 및 예방 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 목적은 화학식 I에 따른 화합물의 치료 유효량 및 리파아제 억제제(특히, 리파아제 억제제는 오를리스태트임)의 치료 유효량의 투여를 포함하는 인간 비만의 치료방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 동시, 분리 또는 연속 투여하는 상기한 바와 같은 방법이다.

더욱 바람직한 목적은 화학식 I에 따른 화합물의 치료 유효량 및 리파아제 억제제(특히, 리파아제 억제제는 오를리스태트임)의 치료 유효량의 투여를 포함하는 인간의 유형 II 당뇨병(인슐린-비의존성 당뇨병(NIDDM))의 치료 방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 화학식 I에 따른 화합물 및 리파아제 억제제, 특히 오를리스태트를 동시, 분리 또는 연속 투여하는 상기한 바와 같은 방법이다.

본 발명의 더욱 바람직한 목적은 화학식 I에 따른 화합물의 치료 유효량 및 리파아제 억제제(특히, 리파아제 억제제는 오를리스태트임)의 치료 유효량의 투여를 포함하는, 인간의 당뇨병(DM), 유형 I 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)), 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)), 췌장 질환에 대한 이차적 당뇨병, 스테로이드 사용에 관련된 당뇨병, 유형 III 당뇨병(영양실조에 관련된 당뇨병), 요붕증, 고혈당증, 당뇨병 합병증 및 인슐린 내성의 치료 방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 화학식 I에 따른 화합물 및 리파아제 억제제, 특히 오를리스태트를 동시, 분리 또는 연속 투여하는 상기한 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 특히 바람직한 목적은 화학식 I에 따른 화합물의 치료 유효량 및 리파아제 억제제(특히, 리파아제 억제제는 오를리스태트임)의 치료 유효량의 투여를 포함하는, 인간의 당뇨병(DM), 유형 I 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)), 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)), 췌장 질환에 대한 이차적 당뇨병, 스테로이드 사용에 관련된 당뇨병, 유형 III 당뇨병(영양실조에 관련된 당뇨병), 고혈당증, 당뇨병 합병증 및 인슐린 내성의 치료 방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 화학식 I에 따른 화합물 및 리파아제 억제제, 특히 오를리스태트를 동시, 분리 또는 연속 투여하는 상기한 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 추가적인 목적은 리파아제 억제제, 특히 오를리스태트로 치료받고 있는 환자의 비만 치료 및 예방을 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도이다.

본 발명의 추가적인 목적은 리파아제 억제제, 특히 오를리스태트로 치료받고 있는 환자에서 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM))의 치료 및 예방을 위한 약제의 제조에서의 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.

본 발명의 더욱 바람직한 목적은 리파아제 억제제, 특히 오를리스태트로 치료받고 있는 환자에서, 당뇨병(DM), 유형 I 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)), 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)), 췌장 질환에 대한 이차적 당뇨병, 스테로이드 사용에 관련된 당뇨병, 유형 III 당뇨병(영양실조에 관련된 당뇨병), 요붕증, 고혈당증, 당뇨병 합병증 및 인슐린 내성의 치료 및 예방을 위한 약제의 제조에서의 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.

본 발명의 더욱 특히 바람직한 목적은 리파아제 억제제, 특히 오를리스태트로 치료받고 있는 환자에서, 당뇨병(DM), 유형 I 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)), 유형 II 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)), 췌장 질환에 대한 이차적 당뇨병, 스테로이드 사용에 관련된 당뇨병, 유형 III 당뇨병(영양실조에 관련된 당뇨병), 고혈당증, 당뇨병 합병증 및 인슐린 내성의 치료 및 예방을 위한 약제의 제조에서의 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.

또한, 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물, 치료 활성이 없는 담체 및 치료 유효량의 리파아제 억제제, 특히 오를리스태트를 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

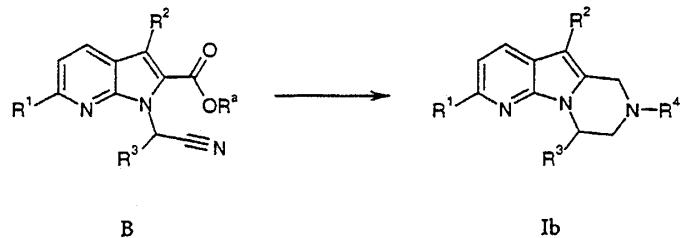
고려될 수 있는 다른 조합은 조합을 포함하는 시부트라민이다.

또한, 본 발명의 바람직한 목적은 화학식 I의 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 혈중 포도당 농도의 감소가 유용한 포유동물 장애의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하는 것이다. 상승된 혈장 포도당을 포함하는 장애에서 본 용도 또는 방법이 특히 바람직하다.

화학식 I의 화합물은 5-HT₂ 수용체 기능과 연관된 장애의 치료(예방 처치를 포함함)에서 사용될 수 있다. 이 화합물은 작용제 또는 길항제로서 작용할 수 있다. 바람직하게는, 이 화합물은 5-HT_{2B} 및/또는 5-HT_{2C} 수용체 기능과 연관된 장애의 치료(예방 처치를 포함함)에 사용될 수 있다. 바람직하게는, 이 화합물은 5-HT_{2C} 수용체 작용제가 요구되는 장애의 치료(예방 처치를 포함함)에 사용될 수 있다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는 하기 반응중의 하나를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조방법이다:

a) 하기 화학식 B에 따른 화합물을 환원시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 얻는 반응:



[상기 식에서,

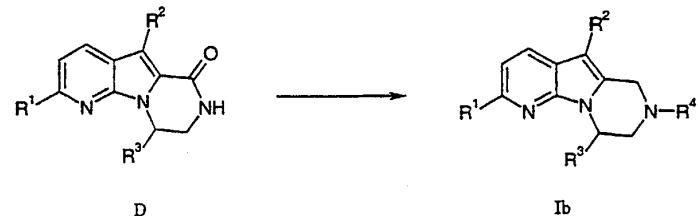
R¹ 내지 R³은 청구의 범위 제 1 항에서 정의한 바와 같고;

R⁴는 수소이고;

R^a는 알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸을 의미한다]

바람직한 환원제는 예컨대, 특히 THF 또는 다이에틸 에테르중 LiAlH₄이다;

b) 바람직하게는 특히 3급-부틸 메틸 에테르중 LiAlH₄ 또는 THF중 보레인-다이메틸설피아이드 착물을 사용하여 하기 화학식 D에 따른 화합물을 환원시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 얻는 반응:

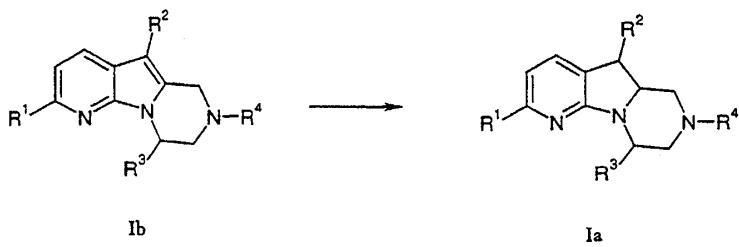


[상기 식에서,

R¹ 내지 R³은 청구의 범위 제 1 항에서 정의한 바와 같고;

R⁴는 수소이다];

c) 바람직하게는 적절한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 THF/TFA 또는 아세트산중 NaCNBH₃중의 환원제를 사용하여 하기 화학식 Ib에 따른 화합물을 환원시켜 하기 화학식 Ia의 화합물을 얻는 반응:

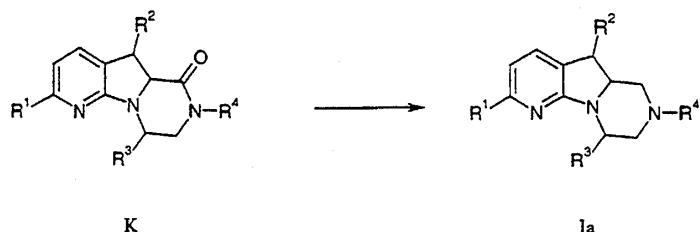


[상기 식에서,

R^1 내지 R^4 는 청구의 범위 제 1 항에서 정의한 바와 같고;

R^4 는 바람직하게는 수소이다];

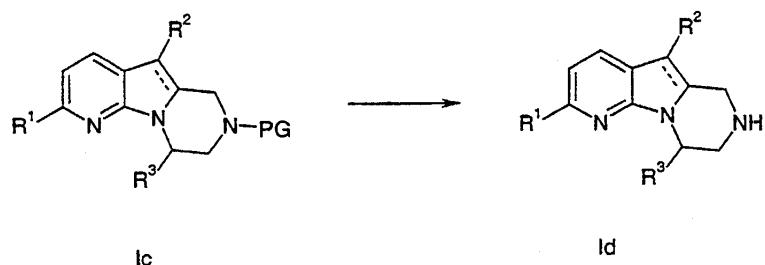
d) 바람직하게는, 예컨대 다이에틸에테르 또는 THF중 $LiAlH_4$ 를 사용하여 하기 화학식 K에 따른 화합물을 환원시키는 반응:



[상기 식에서,

R^1 내지 R^4 는 청구의 범위 제 1 항에서 정의한 바와 같다];

e) 바람직하게는 에틸 아세테이트와 같은 적절한 용매 중 트라이플루오로아세트산 또는 HCl 과 같은 산의 존재하에, 하기 화학식 Ic에 따른 화합물의 보호기(PG)를 절단하여 하기 화학식 Id의 화합물을 얻는 반응:



[상기 식에서,

R^1 내지 R^3 은 청구의 범위 제 1 항에서 정의한 바와 같다]

바람직한 보호기(PG)는 Boc 기이다.

본 발명의 또하나의 바람직한 양태는 하기 중간체이다:

(4R,10aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터;

7-옥시-피롤로[2,3-b]파리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터;

6-브로모-피롤로[2,3-b]파리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터;

6-브로모-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터;

6-하이드록시-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터; 및

6-하이드록시-피롤로[2,3-b]파리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터.

상기 공정의 실행으로 유리 염기 또는 산 부가염의 형태로 본 발명의 화합물을 생성한다. 본 발명의 화합물이 산 부가염으로 얻어지는 경우, 유리 염기는 산 부가염의 용액을 염기화하여 얻어질 수 있다. 역으로, 공정의 생성물이 유리 염기인 경우, 산 부가염, 특히 약학적으로 허용가능한 산 부가염은, 염기성 화합물로부터 산 부가염을 제조하는 통상적인 과정에 따라, 적절한 유기 용매중 유리 염기를 용해하고 용액을 산으로 처리함으로써 얻어질 수 있다.

본 발명의 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방법으로 제형화될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 활성 화합물은 경구, 구강, 후장내, 비경구(예컨대, 정맥내, 근육내 또는 피하), 경피 또는 직장 투여용으로 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여에 적합한 형태로 제형화될 수 있다.

경구 투여의 경우, 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 결합제(예컨대, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스), 충전제(예컨대, 락토오스, 미세정질 셀룰로오스 또는 인산칼슘), 윤활제(예컨대, 스테아르산마그네슘, 활석 또는 실리카), 붕괴제(예컨대, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트) 또는 습윤제(예컨대, 나트륨 라우릴 세레이트)를 사용하여 통상적인 방법에 의해 제조된, 예컨대 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당해 기술분야에 잘 알려진 방법에 의해 피복될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는, 예컨대 용액, 시럽 또는 혼탁액의 형태를 취할 수 있거나, 사용 전 물 또는 기타 적합한 비히클과 구성하기 위한 건조 제품으로서 존재할 수 있다. 이러한 액체 제제는 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대 혼탁제(예컨대, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스 또는 수소화 식용 지방), 유화제(예컨대, 레시틴 또는 아카시아), 비수성 비히클(예컨대, 아몬드 오일, 오일성 에스터 또는 에틸 알콜) 및 보존제(예컨대, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하여 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

구강 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방법으로 제형화된 정제 또는 마름모꼴 정제(lozenge)의 형태를 취할 수 있다.

본 발명의 활성 화합물은 통상적인 삽관 기법 또는 주입법을 사용하는 것을 비롯한, 주사에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 첨가된 보존제와 함께 단위 투여 형태, 예컨대 앰플 또는 다회 투여 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클중의 혼탁액, 용액 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있고, 혼탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다.

선택적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예컨대 발열원이 없는 살균수와 재구성하기 위한 분말 형태일 수 있다.

본 발명의 활성 화합물은, 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 기체를 함유하는, 좌약 또는 보유 관장제와 같은 직장 조성물로 제형화될 수도 있다.

비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명의 활성 화합물은 적합한 추진제, 예컨대 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄, 다이클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여 가압 용기 또는 네뷸라이저(nebulizer)로부터 에어로졸 분무 형태로 또는 환자가 압착하거나 펌핑하는 펌프 분무 용기로부터 용액 또는 혼탁액의 형태로 편리하게 방출된다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 벨브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 가압 용기 또는 네뷸라이저는 활성 화합물의 용액 또는 혼탁액을 함유할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예컨대, 젤라틴으로부터 제조됨)는 본 발명의 화합물의 분말 혼합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기체를 함유하도록 제형화될 수 있다.

상기 언급한 질병(예컨대, 비만)을 치료하기 위해 평균 성인에게 경구, 비경구 또는 구강 투여되는 본 발명의 활성 화합물의 제안되는 투여량은 단위 투여량 당 활성 성분 0.1 내지 500mg이고, 이는 예컨대 1일 1 내지 4회 투여될 수 있다.

본 발명은 하기 실시예를 참고로 상세히 기술된다. 실시예는 단지 본 발명의 예로써 기술된 것이고, 본 발명의 범주를 벗어나지 않는 세부사항의 변형이 가능함은 물론이다.

실시예

검정 방법

1. 세로토닌 수용체에 대한 결합

화학식 I의 화합물의 세로토닌 수용체에 대한 결합은 표준 방법에 의해 시험관내에서 결정되었다. 제제는 이후에 제공되는 검정법에 따라 조사되었다.

방법 (a): 5-HT_{2C} 수용체에 대한 결합에 대해, 5-HT_{2C} 수용체를 [³H]-5-HT로 방사능표지하였다. CHO 세포주에서 상기 화합물의 5-HT_{2C} 수용체에 대한 친화성을 문헌 [D. Hoyer, G. Engel and H.O. Kalkman, *European J. Pharmacol.*, 1985, 118, 13-23]의 절차에 따라 결정하였다.

방법 (b): 5-HT_{2B} 수용체에 대한 결합에 대해, 5-HT_{2B} 수용체를 [³H]-5-HT로 방사능표지하였다. CHO 세포주에서 상기 화합물의 인간 5-HT_{2B} 수용체에 대한 친화성을 문헌 [K. Schmuck, C. Ullmer, P. Engels and H. Lubbert, *FEBS Lett.*, 1994, 342, 85-90]의 절차에 따라 결정하였다.

방법 (c): 5-HT_{2A} 수용체에 대한 결합에 대해, 5-HT_{2A} 수용체를 [¹²⁵I]-DOI로 방사능표지하였다. CHO 세포주에서 상기 화합물의 5-HT_{2A} 수용체에 대한 친화성을 문헌 [D.J. McKenna and S.J. Peroutka, *J. Neurosci.*, 1989, 9, 3482-3490]의 절차에 따라 결정하였다.

이렇게 측정된 실시예 화합물의 활성을 하기 표 1에 나타낸다:

[표 1]

화합물	방법(a) K _i (2C)	방법 (b) K _i (2B)	방법 (c) K _i (2A)
실시예 7	8.1 nM	136.9 nM	229.0 nM
실시예 9	16.5 nM	270.8 nM	212.1 nM
실시예 20	5.1 nM	108.0 nM	177.8 nM

전술한 바와 같이 화학식 I의 바람직한 화합물은 10000nM 미만의 K_i(2C) 값을 갖고; 특히 바람직한 화합물은 1000nM 미만의 K_i(2C) 값을 갖고; 더욱 특히 바람직한 화합물은 100nM 미만의 K_i(2C) 값을 갖는다. 가장 바람직한 화합물은 30nM 미만의 K_i(2C) 값을 갖는다.

2. 기능적 활성

화학식 I의 화합물의 기능적 활성은 형광계측 영상 평판 판독기(Fluorimetric Imaging Plate reader; FLIPR)를 사용하여 결정하였다. 인간 5-HT_{2C} 또는 인간 5-HT_{2A} 수용체를 발현시키는 CHO 세포를 계수하고 표준 96개 웰 마이크로타이터 평판에 시험하기 전날 도말하여 합류 단층을 생성하였다. 그 다음, 세포를 칼슘 감수성 염료인 플루오(Fluo)-3-AM을 사용하여 염료 적재하였다. 자동화 세포 세척기를 사용하여 도입되지 않은 염료를 제거하여 검정 완충액(20mM 헤페스(Hepes) 및 2.5mM 프로베네시드를 함유한 헹크스(Hanks) 균형 염 용액) 총 100μl/웰의 총부피를 남겼다. 약물(50μl의

검정 완충액에 용해됨)을 형광 측정 동안에 FLIPR 96개 웰 평판의 각 웰에 $70\mu\text{l}$ /초의 속도로 첨가하였다. 1초 간격으로 측정하고, 최대 형광 신호(약물 첨가 약 10 내지 15초 후)를 측정하고, $10\mu\text{M}$ 5-HT에 의해 생성된 반응(100%로서 정의됨)과 비교하여 백분율 반응(상대적 효능)으로서 나타내었다. 투여에 따른 반응 곡선은 그래프 소프트웨어 인코포레이티드(Graph Software Inc.)의 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism)을 사용하여 작성하였다.

[표 2]

화합물	h5-HT _{2C}		h5-HT _{2A}	
	EC ₅₀ (nM)	상대적 효능(%)	EC ₅₀ (nM)	상대적 효능(%)
실시예 7	19.2	99.4	342.8	21.6
실시예 9	85.4	91.4	643.6	29.6
실시예 20	7.6	93.3	11.1	12.0

화학식 I의 화합물은 10,000 내지 0.01nM 범위의 h5-HT_{2C} 수용체에서의 활성을 갖는다.

전술한 바와 같이 화학식 I의 바람직한 화합물은 1000nM 미만의 h5-HT_{2C} 수용체에서의 활성을 갖고; 특히 바람직한 화합물은 1000nM 미만, 더욱 특히 바람직한 화합물은 100nM 미만의 h5-HT_{2C} 수용체에서의 활성을 갖는다. 가장 바람직한 화합물은 30nM 미만의 h5-HT_{2C} 수용체에서의 활성을 갖는다.

3. 식이 행위의 조절

화학식 I의 화합물의 생체내 활성을 먹이가 박탈된 동물의 음식 소비를 측정함으로써 식이 행위 조절 능력에 대해 검정하였다.

랫트를 1일 2시간동안 먹이에 접근하도록 훈련하고 22시간동안 먹이를 박탈하였다. 이 계획에 따라 훈련한 경우, 2시간의 먹이 섭취 기간동안 매일 섭취되는 먹이의 양은 매일 일정하였다.

먹이 섭취량을 감소시키는 5-HT_{2C} 수용체 작용제의 능력을 시험하기 위하여, 8마리의 동물을 교차 시험에 사용하였다. 랫트를 바닥에 격자가 있는 플렉시유리(plexiglass) 상자에 개별적으로 수용하고 우리 바닥 밑에 종이를 깔아 유출물을 수집할 수 있도록 하였다. 미리 칭량한 먹이로 충진된 먹이 디스펜서(베처(becher))를 랫트에 2시간동안 공급하였다. 먹이 섭취 기간의 종료시, 랫트를 우리에 되돌렸다. 실험전에 각 랫트의 무게를 칭량하고 2시간의 먹이 섭취 기간동안 소비된 먹이의 양을 기록하였다. 시험 화합물 또는 비히클의 여러 용량을 2시간의 먹이 섭취 기간 60분전에 경구 투여하였다. 양성 대조군인 시부트라민을 본 실험에 포함하였다.

반복된 측정치에 대하여 분산(Anova) 분석을 수행하고 그 후 스튜던트 뉴만-케울스(Student Neumann-Keuls) 시험을 하였다. *식염수 처리한 랫트와 비교하여 P는 0.05 미만이다.

실시예

실시예 1

(R)-6-클로로-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

3급-부틸 메틸 에테르 20ml중 (R)-6-클로로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-2,4a,5-트라이아자-플루오レン-1-온 0.3g (1.3mmol)의 용액에, 수소화 리튬 알루미늄 0.20g(5.1mmol)을 첨가하고 혼탁액을 1시간동안 가열 환류하고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 칼륨 나트륨 타타레이트 포화 수용액 20ml에 봇고 다이칼라이트 스피드 플러스(dicalite speed plus)상에서 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 조생성물을 다이클로로메탄:메탄올(49:1)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피로 정제하였다. 무색의 오일(81%)을 에틸 아세테이트중에 용해하고 에틸 아세테이트중 2M의 염산 용액 0.6ml를 첨가하였다. 결과적으로 얻어지는 혼탁액을 0°C에서 15분간 교반하고 여과하였다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하고 고진공하에서 건조하였다.

ISP-MS: m/e = 222.2([M+ H⁺])

원소 분석: C₁₁H₁₃Cl₂N₃(258.152)

계산치^{#)}: C 51.37 H 5.31 N 15.35 Cl 25.90

실측치 : C 51.10 H 5.13 N 15.40 Cl 25.81

#) 1몰의 C₁₁H₁₃Cl₂N₃ 및 0.18몰의 C₄H₈O₂로 계산됨.

중간체

a) (R)-1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-1-메틸-에틸)-6-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-2-카복실산 에틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드 70ml중 6-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-2-카복실산 에틸 에스터 3.0g(13.3mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고 칼륨 3급-부톡사이드 1.58g(14.0mmol)을 첨가하였다. 30분후, (S)-5-메틸-2,2-다이옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 3급-부틸 에스터 3.49g(14.7mmol)을 한번에 첨가하였다. 냉육을 제거하고 1.5시간 후 반응 혼합물을 10% 수용성 시트르산 100ml에 부었다. 층을 분리하고 수층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물로 4회 세척하고 염수로 1회 세척한 후 황산마그네슘상에서 건조하였다. 여과후 회전식 증발기에서 용매를 제거하고 잔여물을 n-헥산:에틸 아세테이트(9:1, 그후 5:1)를 용리액으로 한 실리카겔상의 플래시 크로마토그래피에 의하여 정제하여 생성물을 황색 오일로 얻었다(98.0%).

ISP-MS: m/e = 382.3([M+ H⁺])

b) (R)-6-클로로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-1-온

다이클로로메탄 80ml중 (R)-1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-1-메틸-에틸)-6-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-2-카복실산 에틸 에스터 6.70g(17.5mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고 트라이플루오로아세트산 27ml(0.35mol)를 4분간 첨가하였다. 냉육을 제거하고 1시간후 회전식 증발기에서 휘발성 성분을 제거하였다. 잔여물을 메탄올 40ml에 용해하고 탄산 칼륨 9.70g(70.2mmol)을 첨가하였다. 2.5시간동안 교반한 후 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고 상을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 증발후, 잔여물을 3급-부틸 메틸 에테르 50ml에 취하였고, 이때 생성물이 침전되기 시작하였다. 고체를 여과로 수거하여 3급-부틸 메틸 에테르 20ml로 세척하고 고진공하에서 건조하여 생성물을 얇은 황색의 분말로 얻었다. 농축 모액을 에틸 아세테이트를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 플래시 크로마토그래피에 의하여 정제하여 생성물의 또다른 배치를 수득하였다(총 86.6%).

EI-MS: m/e = 235.2([M+ H⁺])

실시예 2

(4R,9aR)-6-클로로-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

다이클로로메탄 5ml중 (4R,9aR)-6-클로로-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.50g(1.54mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고 트라이플루오로아세트산 2.5ml(3.72g, 32.7mmol)로 처리하였다. 냉욕을 제거하고 1시간 후 실온에서 회전식 증발기에서 휘발성 성분을 제거하고 잔여물을 다이클로로메탄:메탄올:암모니아(9:1:0.1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 그리하여 얻은 유리 염기를 에틸 아세테이트 8ml중에 용해하고 에틸 아세테이트중 2M의 염산 용액 0.85ml로 처리하였다. 1시간 후 결과적으로 얻어지는 혼탁액을 여과하였다. 여과-케이크를 고진공하에서 건조하여 생성물을 무색의 결정으로 얻었다(55.5%).

EI-MS: m/e = 224.2([M+ H⁺])

원소 분석: C₁₁H₁₄ClN₃·HCl(266.731)

계산치[#]: C 49.67 H 5.83 N 15.31 Cl 28.16

실측치 : C 49.87 H 5.82 N 15.27 Cl 28.36

[#]) 1몰의 C₁₁H₁₄ClN₃(HCl) 및 1.18 및 0.088몰의 C₄H₈O₂ 및 3.59%의 물로 계산됨.

중간체

a) (R)-6-클로로-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

다이클로로메탄 20ml중 (R)-6-클로로-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌 1.94g(8.75mol)의 용액에 다이 3급-부틸 다이카보네이트 2.3g(10.5mmol) 및 N,N-다이메틸아미노파리딘 53.5mg(0.44mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 3시간후 회전식 증발기에서 용매를 제거하고 잔여물을 n-헥산:에틸 아세테이트(7:1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물을 황색 오일로 얻었다(97.6%).

ISP-MS: m/e = 322.3([M+ H⁺])

b) (4R,9aR)-6-클로로-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

아세트산 10ml중 (R)-6-클로로-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.65g(2.0mmol)의 용액에 소듐 시아노 보로하이드라이드 0.64g(10.1mmol)을 첨가하였다. 3시간후 반응 혼합물을 10% 탄산나트륨 수용액에 봇고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 n-헥산:에틸 아세테이트(4:1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 목적 화합물을 무색의 오일로 얻었다(65.7%).

ISP-MS: m/e = 324.3([M+ H⁺])

실시예 3

a) (4R,9aS)-6-클로로-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

메탄올 30ml중 (R)-6-클로로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-1-온(실시예 1, 중간체 b) 1.0g(4.27mmol)의 용액에 마그네슘 분말 0.62g(25.5mmol)을 첨가하였다. 몇분후 기체 생성이 시작되었다. 온도를 냉욕으로 상온로 유지하였다. 2.5시간후 반응 혼합물을 1N 염산 60ml, 얼음 및 pH 7 완충액 90ml의 혼합물에 봇고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 용액의 증발후 잔여의 밝은 갈색 오일(350mg)을 3급-부틸 메틸 에테르 20ml, 즉 0.25g(6.60mmol)에 용해하였다. 용액에 수소화 리튬 알루미늄을 첨가하고 반응 혼합물을 1시간동안 가열 환류하였다. 오일욕을 제거하고 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 혼탁액을 칼륨 나트륨 타타레이트 포화 수용액 7ml에 봇고 다이칼라이트 스페드 플러스상에서 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트

로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 조생성물을 다이클로로메탄:메탄올(49:1)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 무색의 오일(28mg)을 에틸 아세테이트 2ml에 용해하고 에틸 아세테이트중 2M의 염산 용액을 첨가하였다. 얻어지는 혼탁액을 0°C에서 45분간 교반하고 여과하였다. 여과-케이크를 에틸 아세테이트로 세척하고 진공하에서 건조하여 표제 화합물을 무색의 분말로 얻었다(2.1%).

ISP-MS: m/e = 224.1([M+ H⁺])

실시예 4

(R)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오レン; 염산염

본 화합물은 (R)-6-브로모-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-1-온으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 결정(45.4%).

ISP-MS: m/e = 266.2([M+ H⁺])

중간체

a) 피롤로[2,3-b]파리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터

아세토나이트릴 1800ml중 1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터 80.9g(0.43mol)의 용액에 다이-3급-부틸 다이카보네이트 111.4g(0.51mol)을 첨가한 후 4-다이메틸아미노파리딘 2.60g(0.02mol)을 첨가하였다. 1시간후 회전식 증발기에서 용매를 제거하고 잔여물을 n-헥산:에틸 아세테이트(9:1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 생성물을 황색의 오일로 얻었다(96.6%).

ISP-MS: m/e = 291.2([M+ H⁺])

b) 7-옥시-피롤로[2,3-b]파리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터

다이클로로메탄 1600ml중 피롤로[2,3-b]파리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터 88.7g(0.31mol)의 용액에 3-클로로페옥시벤조산 150.5g(0.61mol)을 첨가하였다. 7시간후 3-클로로페옥시벤조산 150.5g(0.61mol)을 첨가하였다. 24시간후 반응 혼합물을 탄산칼륨 포화 수용액 960ml에 부었다. 물 및 다이클로로메탄(1750ml, 1:1)을 첨가하고, 5분후 수층을 분리하고 다이클로로메탄 900ml로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물 1000ml 및 염수 1000ml로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 회전식 증발기에서 용매를 제거하여 백색의 혼탁액을 형성하였다. 3급-부틸 메틸 에테르 150ml를 첨가하고 혼탁액을 여과하였다. 여과-케이크를 3급-부틸 메틸 에테르 70ml로 세척하고 고진공하에서 건조하고 목적물을 백색의 고체로 얻었다(59.5%).

EI-MS: m/e = 306.2([M])

c) 6-브로모-피롤로[2,3-b]파리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터

톨루엔중 7-옥시-피롤로[2,3-b]파리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터 30.0g(0.098mol)의 혼탁액에 톨루엔 420ml중 헥사메틸다이실라잔 20.5ml(15.8g, 0.098mol) 및 톨루엔 420ml중 벤조일 브로마이드 29.4ml(45.3g, 0.24mol)를 1시간에 걸쳐 동시에 첨가하였다. 추가적인 1시간 후 반응 혼합물을 10% 탄산나트륨 수용액 400ml에 봇고 층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트 500ml로 2회 추출하고 합한 유기층을 탄산나트륨 포화 용액 600ml 및 염수로 2회 세척하였다. 여과 및 용매의 제거후 잔여물을 n-헥산:에틸 아세테이트(24:1, 그후 19:1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 생성물을 무색의 고체로 얻었다(50.9%).

ISP-MS: m/e = 371.1([M+ H⁺])

d) 6-브로모-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터

다이클로로메탄 165ml 중 6-브로모-피롤로[2,3-b]파리딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터 18.4g (0.05mol)의 용액을 0°C로 냉각한 후 트라이플루오로아세트산 38.0ml를 5분내에 첨가하였다. 냉욕을 제거하고 2시간후 실온에서 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액 500ml에 부었다. 유기층을 다이클로로메탄 150ml로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수 200ml로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 용매를 증발하고 잔여물을 고진공하에서 건조하여 목적물 12.0g을 무색의 고체로 얻었다(95.5%).

ISP-MS: m/e = 269.2([M+ H⁺])

e) (R)-6-브로모-1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-1-메틸-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터

본 화합물은 6-브로모-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터, 칼륨 3급-부톡사이드 및 (S)-5-메틸-2,2-다이옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 1, 중간체 a)와 유사하게 제조하였다.

황색의 검(gum)(93.2%).

ISP-MS: m/e = 426.3([M+ H⁺])

f) (R)-6-브로모-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-2,4a,5-트라이아자-플루오レン-1-온

본 화합물은 (R)-6-브로모-1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-1-메틸-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터로부터 실시예 1, 중간체 b)와 유사하게 제조하였다.

무색의 고체(73.6%).

ISP-MS: m/e = 282.0([M+ H⁺])

실시예 5

(4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

본 화합물은 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 고체(37.1%).

ISP-MS: m/e = 268.2([M+ H⁺])원소 분석: C₁₁H₁₅BrClN₃(304.619)계산치[#]: C 43.37 H 4.96 N 13.79 Cl 11.64 Br 26.23

실측치 : C 43.28 H 4.98 N 13.45 Cl 11.67 Br 26.00

[#]) 0.51%의 물로 계산됨.

중간체

a) (R)-6-브로모-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (R)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌, 4-(다이메틸아미노)파리딘 및 다이 3급-부틸 디아카보네이트로부터 실시예 2, 중간체 a)와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 발포체(97.3%).

ISP-MS: m/e = 366.1([M+ H⁺])

b) (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (R)-6-브로모-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 및 소듐 시아노 보로하이드라이드로부터 실시예 2, 중간체 b)와 유사하게 제조하였다.

무색의 고체(82.5%).

ISP-MS: m/e = 370.3([M+ H⁺])

실시예 6

(4R,9aS)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

본 화합물은 (4R,9aS)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

무색의 고체(77.8%).

ISP-MS: m/e = 270.2([M+ H⁺])

원소 분석: C₁₁H₁₅BrClN₃(304.619)

계산치[#]: C 43.55 H 5.01 N 13.73 Cl 11.59 Br 26.12

실측치 : C 43.37 H 4.85 N 13.57 Cl 11.57 Br 25.87

[#]) 1몰의 C₁₁H₁₅BrClN₃ 및 0.0154몰의 C₆H₁₄ 및 0.07%의 물로 계산됨.

중간체

(4R,9aS)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (R)-6-브로모-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 및 소듐 시아노 보로하이드라이드로부터 실시예 2, 중간체 b)와 유사하게 제조하였다.

무색의 고체(6.2%).

ISP-MS: m/e = 370.3([M+ H⁺])

실시예 7

(R)-4,6-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

본 화합물은 (R)-4,6-다이메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 고체(57.0%).

ISP-MS: m/e = 204.2([M+ H⁺])

중간체

(R)-4,6-다이메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

1,2-다이메톡시에탄 10ml중 (R)-6-브로모-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 a) 0.20g(0.55mmol)의 용액에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 63mg(55μmol)을 첨가하였다. 30분후, 탄산나트륨 포화 수용액 5ml 및 THF중 1M의 트라이메틸보록신 0.09ml(0.65mmol)의 용액을 첨가하고 얻어지는 혼탁액을 5시간동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 1M 수산화나트륨 수용액에 봇고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:1)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 목적물을 황색의 고체로 얻었다(71.1%).

ISP-MS: m/e = 302.3([M+ H⁺])

실시예 8

(4R,9aR)-4,6-다이메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

본 화합물은 (4R,9aR)-4,6-다이메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 고체(75.9%).

ISP-MS: m/e = 204.2([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-4,6-다이메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

1,2-다이메톡시에탄 800ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 19.5g(0.053mol)의 용액에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (0) 12.2g(0.01mol)을 첨가하고 혼탁액을 실온에서 30분간 교반하였다. 물(400ml), 탄산나트륨 16.8g(0.16mol) 및 트라이메틸보록신 13.3g(0.10mol)을 첨가하고 반응 혼합물을 가열 환류하고 3시간동안 환류하에 교반하였다. 혼탁액을 10% 중탄산나트륨 수용액 및 에틸 아세테이트에 봇고 상을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 n-헥산:에틸 아세테이트(4:1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물을 밝은 황색의 오일로 얻었다(52.6%).

ISP-MS: m/e = 304.3([M+ H⁺])

실시예 9

(4R,9aR)-6-에틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

본 화합물은 (4R,9aR)-6-에틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오レン-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

회백색의 고체(94.5%).

ISP-MS: m/e = 218.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-에틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드 14ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 0.70g(1.90mmol)의 용액에 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]-다이클로로팔라듐(II) 73.0mg을 첨가하고 15분후 THF중 1M의 트라이에틸보레인 용액 4.8ml 및 탄산칼륨 0.79g(5.70mmol)을 첨가하였다. 4시간후 트라이에틸보레인 용액 2.4ml를 추가로 첨가하고 반응 혼합물을 65°C에서 하룻밤동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 혼탁액을 물에 끓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 조생성물을 3급-부틸 메틸 에테르:n-헥산(1:4)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 생성물을 무색의 오일로 얻었다(89.5%).

ISP-MS: m/e = 318.4([M+ H⁺])

실시예 10

(4R,9aR)-4-메틸-6-트라이플루오로메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

본 화합물은 (4R,9aR)-4-메틸-6-트라이플루오로메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 고체(73.0%).

ISP-MS: m/e = 258.2([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-4-메틸-6-트라이플루오로메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

1-메틸-2-피롤리돈 12ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 0.8g(2.17mmol)의 용액에, 소듐 트라이플루오로아세테이트 2.36g(17.4mmol)을 첨가하였다. 용액을 형성한 후, 요오드화구리 1.65g(8.7mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 2시간동안 180°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고 혼탁액을 다이칼라이트 스퍼트 플러스 층을 통하여 여과하였다. 층을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트로 세척하고 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 3급-부틸 메틸 에테르:n-헥산(1:5)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 목적물을 무색의 오일로 얻었다(27.7%).

ISP-MS: m/e = 358.3([M+ H⁺])

실시예 11

(4R,9aR)-6-사이클로프로필-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

본 화합물은 (4R,9aR)-6-사이클로프로필-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 고체(62.0%).

ISP-MS: m/e = 230.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-사이클로프로필-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

테트라하이드로퓨란 1ml중 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난 150.0mg(1.23mmol) 및 프로파질 브로마이드 47μl (0.62mmol)의 혼탁액을 2시간동안 가열 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후 탈기한 3M 수산화나트륨 용액 0.61ml (1.83mmol)를 첨가하고 1시간 후 테트라하이드로퓨란 1ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 0.20g(0.54mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 19.0mg을 첨가하였다. 혼합물을 16시간동안 가열 환류한 후 실온으로 냉각하고 물 및 에틸 아세테이트에 부었다. 상을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였고 합한 유기층을 1M 수산화나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 n-헥산을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 목적물을 무색의 오일로 얻었다(35.2%).

ISP-MS: m/e = 330.4([M+ H⁺])

실시예 12

(4R,9aR)-3-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-아크릴산 에틸 에스터; 염산염

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(2-에톡시카보닐-비닐)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

황색의 고체(66.5%).

ISP-MS: m/e = 288.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-(2-에톡시카보닐-비닐)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

톨루엔 30ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 1.0g(2.71mmol) 및 에틸 아크릴레이트 0.36ml(3.25mmol)의 용액에 아세트산나트륨 0.67g(8.15mmol), 트라이(o-톨릴)포스핀 82.6mg(0.27mmol) 및 알릴팔라듐 클로라이드 2량체 0.04mg(0.1mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간동안 가열 환류한 후, 중탄산나트륨 포화 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 10% 시트르산 수용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 조생성물을 n-헥산:에틸 아세테이트(9:1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 목적물을 황색의 고체로 얻었다(91.2%).

ISP-MS: m/e = 388.3([M+ H⁺])

실시예 13

(4R,9aR)-6-(3-메톡시-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(3-메톡시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 오일(90.5%).

ISP-MS: m/e = 262.3([M+ H⁺])

중간체

a) (4R,9aR)-6-(3-하이드록시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

다이에틸 에테르 10ml중 (4R,9aR)-6-(2-에톡시카보닐-비닐)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 12, 중간체) 245.0mg(0.63mmol)의 용액에 수소화 리튬 알루미늄 50.0mg(1.32mmol)을 침가하였다. 2시간후 반응 혼합물을 칼륨 나트륨 타타레이트 포화 수용액 및 에틸 아세테이트에 부은 후 다이칼라이트 스피드 플러스의 단층을 통하여 여과하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 4회 추출하고 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물을 무색의 고체로 얻었다(50.5%).

ISP-MS: m/e = 348.6([M+ H⁺])

b) (4R,9aR)-6-(3-메톡시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

테트라하이드로퓨란 4ml중 (4R,9aR)-6-(3-하이드록시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 160.0mg(0.46mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고 수소화 나트륨 24.0mg(0.51mmol, 광유중 60% 분산액)으로 처리하였다. 30분후 요오드화메틸 32μl(0.51mmol)를 침가하고 냉욕을 제거하였다. 6시간후 요오드화메틸 0.64μl(1.02mmol)를 침가하고 반응물을 하룻밤동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 뜯고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 회전식 증발기에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:4)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 목적물을 무색의 오일로 얻었다(73.9%).

ISP-MS: m/e = 362.4([M+ H⁺])

실시예 14

(4R,9aR)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-카보나이트릴; 염산염

본 화합물은 (4R,9aR)-6-시아노-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 고체(62.3%).

ISP-MS: m/e = 215.4([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-시아노-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

다이옥산 5ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 0.20g(0.54mmol)의 용액에 시안화구리(I) 195.0mg(2.17mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(O) 22.5mg(22 μ mol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 48.2mg(87 μ mol) 및 테트라에틸암모늄 시아나이드 0.13g(0.81mmol)을 첨가하고 혼탁액을 1.5시간동안 가열 환류하고 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과한 후 여과액을 중탄산나트륨 포화 수용액, 10% 시트르산 수용액 및 염수로 연속하여 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 목적물을 무색의 밤포체로 얻었다(98.4%).

ISP-MS: m/e = 315.3([M+ H⁺])

실시예 15

(4R,9aR)-6-사이클로프로필메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염
본 화합물은 (4R,9aR)-6-사이클로프로필메톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 결정(89.6%).

ISP-MS: m/e = 274.4([M+ H⁺])

중간체

a) (4R,9aR)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2,6-다이카복실산 2-3급-부틸 에스터 6-메틸 에스터

메탄올 60ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 6.0g(16.3mmol)의 용액에 트라이에틸아민 0.57g(0.8mmol) 및 3.4ml(2.5g, 24.4mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 40bar의 일산화탄소 대기하에 24시간동안 80°C에서 교반하였다. 혼탁액을 실온으로 냉각하고, 물, 에틸 아세테이트 및 염수의 혼합물에 붓고 추가적인 분량의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 분리하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 잔여물을 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 생성물을 밝은 황색의 밤포체로 얻었다(74.4%).

ISP-MS: m/e = 348.5([M+ H⁺])

b) (4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

테트라하이드로퓨란 100ml중 (4R,9aR)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2,6-다이카복실산 2-3급-부틸 에스터 6-메틸 에스터 4.2g(12.1mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드 48.4ml(48.4mmol; THF중 1M 용액)를 적가하였다. 냉육을 제거하고 1시간후 실온에서 10% 칼륨 나트륨 타타레이트 수용액으로 반응을 종료하고 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 2상 시스템을 다이칼라이트 스피드 플러스의 층을 통하여 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 황산마그네슘상에서 건조하였다. 여과 및 증발후 잔여물을 에틸 아세테이트를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.062mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 목적물을 밝은 황색의 밤포체로 얻었다(67.3%).

ISP-MS: m/e = 320.4([M+ H⁺])

c) (4R,9aR)-6-사이클로프로필메톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드 30ml중 (4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 1.2g(37.6mmol)의 용액에 수소화 나트륨 0.18g(41.4mmol)을 첨가하였다. 30분후 (브로모메틸)사이클로프로판 0.72ml(1.01g, 75.2mmol)를 첨가하고 반응물을 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 중탄산나트륨 수용액 및 에틸 아세테이트에 부었다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:1 내지 100:0)의 농도구배를 용리 액으로 한 실리카겔 (0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 화합물을 밝은 황색 오일로 얻었다(67.1%).

ISP-MS: m/e = 374.5([M+ H⁺])

실시예 16

(4R,9aR)-6-(2-메톡시-에톡시메틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(2-메톡시-에톡시메틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

EI-MS: m/e = 278.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-(2-메톡시-에톡시메틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터, 수소화 나트륨 및 2-브로모에틸 메틸 에테르로부터 실시예 15의 중간체 c)와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(33.8%).

ISP-MS: m/e = 378.5([M+ H⁺])

실시예 17

(4R,9aR)-6-메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-메톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(95.3%).

ISP-MS: m/e = 234.4([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-메톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 및 요오드화메틸로부터 실시예 15의 중간체 c)와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(75.8%).

ISP-MS: m/e = 334.4([M+ H⁺])

실시예 18

(R)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염 1:1.45

본 화합물은 (R)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

무색의 고체(51.7%).

EI-MS: m/e = 189.2([M])

원소 분석: C₁₁H₁₄BrClN₃·1.45HCl(242.130)

계산치[#]: C 54.57 H 6.85 N 17.36 Cl 21.23

실측치 : C 54.63 H 6.61 N 17.41 Cl 21.38

[#]) 0.48%의 물로 계산됨.

중간체

a) (R)-1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-1-메틸-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터

본 화합물은 1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터, 칼륨 3급-부톡사이드 및 (S)-5-메틸-2,2-다이옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 1의 중간체 a)와 유사하게 제조하였다.

황색의 오일(100%).

ISP-MS: m/e = 348.4([M+ H⁺])

b) (R)-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-1-온

본 화합물은 (R)-1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-1-메틸-에틸)-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-2-카복실산 에틸 에스터로부터 실시예 1의 중간체 b)와 유사하게 제조하였다.

무색의 고체(70.2%).

EI-MS: m/e = 201.1([M])

c) (R)-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (R)-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-1-온으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

엷은 황색의 오일(79%).

ISP-MS: m/e = 188.3([M+ H⁺])

d) (R)-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (R)-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌, 4-(다이메틸아미노)파리딘 및 다이 3급-부틸 다이카보네이트로부터 실시예 2의 중간체 a)와 유사하게 제조하였다.

황색의 오일(96.1%).

EI-MS: m/e = 287.3([M])

e) (R)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (R)-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 및 소듐 시아노 보로하이드라이드로부터 실시예 2의 중간체 b)와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 오일(83.4%).

ISP-MS: m/e = 290.3([M+ H⁺])

실시예 19

(4R,9aR)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일아민

본 화합물은 (4R,9aR)-6-아미노-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

백색의 발포체(78.2%).

EI-MS: m/e = 205.2([M+ H⁺])

중간체

a) (4R,9aR)-6-(벤즈하이드릴리덴-아미노)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

톨루엔 3ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.20g(0.54mmol), 벤조페논 이민 91μl(0.54mmol), 나트륨 3급-부톡사이드 73.0mg(0.76mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐 클로로포름 착물 5.6mg(0.01mmol) 및 R-(+)-2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌 10.1mg(0.02mmol)으로 구성된 혼합물을 1시간동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 10% 중탄산나트륨 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 n-헥산:에틸 아세테이트(2:1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하여 생성물을 황색의 발포체로 얻었다(94.3%).

ISP-MS: m/e = 469.3([M+ H⁺])

b) (4R,9aR)-6-아미노-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

메탄올 2.5ml중 (4R,9aR)-6-(벤즈하이드릴리덴-아미노)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.23g(0.49mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 0.46g(7.4mmol) 및 5% 목탄상 팔라듐 104mg(0.05mmol)을 첨가하고 혼탁액을 60°C에서 1시간동안 교반하였다. 냉각한 반응 혼합물을 다이칼라이트 스피드 플러스의 단층을 통하여 여과하고, 10% 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 추출하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하고 생성물을 무색의 오일로 얻었다(58.9%).

ISP-MS: m/e = 305.3([M+ H⁺])

실시예 20

(R)-6-클로로-4,9-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

다이클로로메탄 5ml중 (R)-6-클로로-9-포밀-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.25g(0.71mmol)의 용액을 0℃로 냉각하였다. 트라이플루오로아세트산(5.0ml)을 첨가하고 5분후 트라이에틸 실레인 0.68ml(4.30mmol)를 첨가하였다. 냉욕을 제거하고 7시간후 실온에서 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액에 봇고 다이클로로메탄으로 4회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 다이클로로메탄:메탄올:암모니아(49:1:0.1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 얻어지는 오일을 에틸 아세테이트 5ml에 용해하고 에틸 아세테이트중 2.1M의 염산 용액 0.22ml를 적가하였다. 혼탁액을 여과하였다. 여과-케이크를 에틸 아세테이트로 세척하고 고진공하에서 건조하여 화합물을 무색의 고체로 얻었다(69.4%).

ISP-MS: m/e = 236.2([M+ H⁺])

원소 분석: C₁₂H₁₅Cl₂N₃(272.179)

계산치: C 52.95 H 5.56 N 15.44 Cl 26.05

실측치^{#)} : C 53.20 H 5.71 N 15.19 Cl 25.82

#) 0.46%의 물로 계산됨.

중간체

(R)-6-클로로-9-포밀-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드(10ml)를 1℃로 냉각하고 옥시염화 인 5.1ml(56.0mmol)를 적가하였다. 첨가후 온도를 다시 1℃로 냉각하고 N,N-다이메틸포름아마이드 10ml중 (R)-6-클로로-4-메틸-3,4-다이하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 2, 중간체 a) 1.0g(3.11mmol)의 용액을 첨가하였다. 냉욕을 제거하고 1.5시간후 실온에서 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액에 봇고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:3)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피에 의하여 정제하고 목적물을 황색의 발포체로 얻었다(55.2%).

ISP-MS: m/e = 350.3([M+ H⁺])

실시예 21

(4R,9aR)-6-벤질옥시-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-벤조일옥시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(93.7%).

ISP-MS: m/e = 296.4([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-벤질옥시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

톨루엔 30ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H--2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 3.0g(8.15mmol)의 용액에 (S)-(-)-2,2'-비스(다이-p-톨릴포스피노)-1,1'-바이나프틸 0.20g(0.29mmol) 및 다이-팔라듐-트리스(다이벤질리덴아세톤)클로로포름 착물 0.12g(0.12mmol)을 첨가하였다. 30분후, 벤질알콜 1.0ml(1.06g, 9.80mmol) 및 수소화 나트륨(오일중 55 내지 65% 분산액) 0.70g(16.0mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 70°C에서 3.5시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 10% 탄산나트륨 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 휘발성 성분의 증발후, 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:4)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 크로마토그래피를 실시하였다.

황색의 오일(62.0%).

ISP-MS: m/e = 396.4([M+ H⁺])

실시예 22

(4R,9aR)-6-메톡시-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-메톡시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

무색의 고체(95.4%).

ISP-MS: m/e = 220.4([M+ H⁺])

중간체

a) (4R,9aR)-6-하이드록시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

메탄올:에틸 아세테이트(1:1 v/v) 30ml중 (4R,9aR)-6-벤질옥시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 21, 중간체) 3.90g(9.86mmol)의 용액에 10% 목탄상 팔라듐 0.20g을 첨가하고 반응물을 2시간동안 대기압에서 수소화하였다. 다이칼라이트 스퍼드 플러스에서 여과후 여과액을 증발하고 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:1)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063m)상에서 크로마토그래피를 실시하여 목적물을 무색의 발포체로 얻었다(82.0%).

ISP-MS: m/e = 306.4([M+ H⁺])

b) (4R,9aR)-6-메톡시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드 2ml중 (4R,9aR)-6-하이드록시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.25g(0.82mmol)의 용액에, 수소화 나트륨(오일중 55 내지 65% 분산액) 40mg(0.90mmol)을 첨가하였다. 30분후, 요오드화메틸 0.10ml(0.23g, 1.64mmol)를 첨가하였다. 1시간후 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 물로 2회 세척한 후 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하였다. 여과 및 용매의 증발후 생성물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:5)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다.

무색의 오일(80.3%).

ISP-MS: m/e = 320.4([M+ H⁺])

실시예 23

(4R,9aR)-6-에톡시-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-에톡시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(87.8%).

ISP-MS: m/e = 234.4([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-에톡시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터, 수소화 나트륨 및 에틸 브로마이드로부터 실시예 22의 중간체 b)와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(64.6%).

ISP-MS: m/e = 334.3([M+ H⁺])

실시예 24

(4R,9aR)-2-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일옥시)-에탄올

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(2-하이드록시-에톡시)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 고체(84.1%).

ISP-MS: m/e = 250.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-(2-하이드록시-에톡시)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터, 수소화 나트륨 및 2-브로모에탄올로부터 실시예 22의 중간체 b)와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(48.9%).

ISP-MS: m/e = 350.5([M+ H⁺])

실시예 25

(4R,9aR)-6-(2-메톡시-에톡시)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(2-메톡시-에톡시)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 오일(97.3%).

ISP-MS: m/e = 264.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-(2-메톡시-에톡시)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터, 수소화 나트륨 및 2-브로모에틸 메틸 에테르로부터 실시예 22의 중간체 b)와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(72.3%).

ISP-MS: m/e = 364.3([M+ H⁺])

실시예 26

(4R,9aR)-6-사이클로부틸메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-사이클로부틸메톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

황색의 오일(78.8%).

ISP-MS: m/e = 288.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-사이클로부틸메톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터, 수소화 나트륨 및 (브로모메틸)사이클로부탄으로부터 실시예 15의 중간체 c)와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(16.2%).

ISP-MS: m/e = 388.4([M+ H⁺])

실시예 27

(4R,9aR)-6-에톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-에톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

황색의 오일(93.6%).

ISP-MS: m/e = 248.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-에톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터, 수소화 나트륨 및 에틸 브로마이드로부터 실시예 15의 중간체 c)와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(69.6%).

ISP-MS: m/e = 348.5([M+ H⁺])

실시예 28

(4R,9aR)-6-사이클로헥실메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-사이클로헥실메톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

황색의 오일(45.5%).

ISP-MS: m/e = 316.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-사이클로헥실메톡시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터, 수소화 나트륨 및 (브로모메틸)사이클로헥산으로부터 실시예 15의 중간체 c)와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(19.0%)

ISP-MS: m/e = 416.4([M+ H⁺])

실시예 29

(4R,9aR)-2-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메톡시)-에탄올

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(2-하이드록시-에톡시메틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(82.8%).

ISP-MS: m/e = 264.2([M+ H⁺])

중간체

a) (4R,9aR)-4-메틸-6-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에톡시메틸]-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터, 수소화 나트륨 및 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란으로부터 실시예 15의 중간체 c)와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(30.3%).

ISP-MS: m/e = 448.5([M+ H⁺])

b) (4R,9aR)-6-(2-하이드록시-에톡시메틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

메탄올 3ml중 (4R,9aR)-4-메틸-6-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에톡시메틸]-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.16g(0.36mmol)의 용액에 파라-톨루엔설폰산 0.136g(0.71mmol)을 첨가하였다. 30분후, 용매를 회전식 증발기에서 제거하고 잔여물을 다이클로로메탄:메탄올:암모ニア(19:1:0.1)를 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 크로마토그래피를 실시하여 목적물을 밝은 황색의 오일로 얻었다(71.6%).

ISP-MS: m/e = 364.2([M+ H⁺])

실시예 30

(4R,9aR)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-메탄올

본 화합물은 (4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 15, 중간체 b)로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

백색의 고체(25.6%).

ISP-MS: m/e = 220.4([M+ H⁺])

실시예 31

(4R,9aR)-6-아이소부틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 염산염

본 화합물은 (4R,9aR)-6-아이소부틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

무색의 고체(62.5%).

ISP-MS: m/e = 246.4([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-아이소부틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

1,2-다이메톡시에탄 50ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 2.0g(5.43mmol)의 용액에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐

0.75g(0.65mmol)을 첨가하였다. 20분후, 트라이아이소부틸알루미늄(n-헥산중 1M 용액) 16.3ml(16.3mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 66시간동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각한 후 트라이아이소부틸알루미늄(n-헥산중 1M 용액) 8.1ml(8.1mmol)를 추가로 첨가하고 다시 반응물을 가열 환류하였다. 5시간후 반응물을 1M 수산화나트륨 수용액에 봇고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:3)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 크로마토그래피를 실시하여 목적물을 밝은 갈색의 오일로 얻었다(76.2%).

ISP-MS: m/e = 346.4([M+ H⁺])

실시예 32

(4R,9aR)-6-다이플루오로메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물을 (4R,9aR)-6-다이플루오로메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 오일(98.0%).

ISP-MS: m/e = 240.4([M+ H⁺])

중간체

a) (4R,9aR)-6-포밀-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오レン-2-카복실산 3급-부틸 에스터

테트라하이드로퓨란 15ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 2.0g(5.43mmol)의 용액을 -75°C로 냉각하고 3급-부틸리튬(n-펜тан 중 1.5M 용액) 4.40ml(0.65mmol)로 처리하였다. 30분후, N,N-다이메틸포름아마이드 0.60ml(0.63g, 8.15mmol)를 적가하였다. 2.5시간후 반응 혼합물을 10% 시트르산 수용액에 봇고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:3)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 플래시 크로마토그래피에 의하여 정제하여 목적물을 황색의 오일로 얻었다(40.1%).

ISP-MS: m/e = 319.5([M+ H⁺])

b) (4R,9aR)-6-다이플루오로메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

다이클로로메탄 3ml중 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드 83.0μl(0.01g, 0.63mmol)의 용액에 다이클로로메탄 3ml중에 용해된 (4R,9aR)-6-포밀-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.20g(0.63mmol)을 첨가하고 반응물을 5.5시간동안 실온에서 교반하였다. 1시간 환류후 반응물을 물에 봇고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:2)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 플래시 크로마토그래피를 실시하여 목적물을 밝은 갈색의 오일로 얻었다(28.1%).

ISP-MS: m/e = 340.3([M+ H⁺])

실시예 33

(4R,9aR)-6-플루오로메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-플루오로메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(88.6%).

ISP-MS: m/e = 222.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-플루오로메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

다이클로로메탄 2ml중 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드 82.0μl(0.11g, 0.63mmol)의 용액을 -78°C로 냉각하고 다이클로로메탄 2ml중 (4R,9aR)-6-(2-하이드록시-에톡시메틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 15, 중간체 b) 0.20g(0.63mmol)의 용액으로 처리하였다. 냉욕을 제거하고 반응물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 용액을 10% 중탄산나트륨 수용액으로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트:n-헥산(1:2)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 크로마토그래피를 실시하여 목적물을 무색의 오일로 얻었다(51.7%).

ISP-MS: m/e = 322.4([M+ H⁺])

실시예 34

(4R,9aR)-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에탄온

본 화합물은 (4R,9aR)-6-아세틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

황색의 오일(93.9%).

ISP-MS: m/e = 232.2([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-아세틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

과정 1:

다이에틸 에테르 20ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b) 0.50g(1.0mmol)의 용액을 -100°C로 냉각하고 3급-부틸리튬(n-펜탄중 1.5M 용액) 1.0ml(1.5mmol)를 적가하였다. 30분후, N,N-다이메틸아세트아마이드 0.14ml를 첨가하고 반응 온도를 -75°C로 높였다. 30분후, 10% 염화암모늄 수용액을 사용하여 반응을 종료하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물에 대하여 에틸 아세테이트:n-헵탄(1:1)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 플래시 크로마토그래피를 실시하였다.

황색의 오일(55.4%).

ISP-MS: m/e = 332.2([M+ H⁺])

과정 2:

CH₂Cl₂(4ml)중 (4R,9aR)-6-(1-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 38, 중간체)(229mg)의 용액에 MnO₂(598mg)를 아르곤하에서 첨가하였다. 혼합

물을 실온에서 24시간동안 교반하였다. MnO₂(299mg)를 추가로 첨가하고 혼합물을 2일동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite, 등록상표) 패드를 통하여 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂; 아이소헥산-에틸 아세테이트(4:1)]에 의하여 정제하였다. 정제한 중간체 일부(15mg)를 실시예 56에서 기술한 과정에 따라 탈보호하여 (4R,9aR)-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에탄온 다이-트라이플루오로아세테이트(37mg)를 황색의 오일로 얻었다: HPLC[엑스테라(Xterra); 20/50; 235nm] 98.7%, 1.11분; MS(ES) 231.0(MH⁺).

실시예 35

(4R,9aR)-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로판-1-온

실시예 34에서 기술한 과정 2에 따라 6-(1-하이드록시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(190mg)로부터 (4R,9aR)-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로판-1-온 다이-트라이플루오로아세테이트(40mg)를 제조하고 생성물을 황색의 오일로 얻었다: HPLC[엑스테라; 20/50; 220nm] 98.0%, 2.46분; MS(ES) 245.0(MH⁺).

실시예 36

(4R,9aR)-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-부탄-1-온

실시예 34에서 기술한 과정 2에 따라 6-(1-하이드록시-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(142mg)로부터 (4R,9aR)-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-부탄-1-온 다이-트라이플루오로아세테이트(35mg)를 제조하고 생성물을 황색의 오일로 얻었다: HPLC[엑스테라; 50/80; 220nm] 99.3%, 1.08분; MS(ES) 259.0(MH⁺).

실시예 37

(4R,9aR)-2,2,2-트라이플루오로-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에탄온

본 화합물은 (4R,9aR)-4-메틸-6-트라이플루오로아세틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

황색의 고체(40.7%).

ISP-MS: m/e = 304.3([M+ Na⁺])

중간체

(4R,9aR)-4-메틸-6-트라이플루오로아세틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

톨루엔 5ml중 (4R,9aR)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2,6-다이카복실산 2-3급-부틸 에스터 6-메틸 에스터(실시예 15, 중간체 a) 0.30g(0.86mmol)의 용액에 (트라이플루오로메틸)트라이메틸실레인 0.16ml(0.15g, 1.08mmol)를 첨가하였다. 용액을 -75°C로 냉각하고 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로퓨란중 1M) 22μl(0.022mmol)를 첨가하였다. 냉육을 제거하고 2시간후 실온에서 반응물을 1M 염산에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물에 대하여 에틸 아세테이트:n-헥산(1:2)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 플래시 크로마토그래피를 실시하여 목적물을 밝은 황색의 오일로 얻었다(23.7%).

실시예 38

(4R,9aR)-1-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에탄올

본 화합물을 (4R,9aR)-6-(1-(RS)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 오일(77.6%).

ISP-MS: m/e = 234.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-(1-(RS)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

다이에틸 에테르 250ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 6.0g(16.3mmol)의 용액을 -100°C로 냉각하고 3급-부틸리튬(n-펜탄중 1.5M) 11.9ml(17.9mmol)로 처리하였다. 15분후, 아세트알데하이드 1.0ml(0.79g, 17.9mmol)를 첨가하고 반응물을 동일한 온도에서 40분동안 교반하였다. -75°C로 가온한 후 반응 혼합물을 10% 염화암모늄 수용액에 봇고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물에 대하여 에틸 아세테이트:n-헥산(2:3)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 크로마토그래피를 실시하여 화합물의 제 1 배치를 얻었다. 잔여의 생성물 함유 분획을 모아 다시 크로마토그래피를 실시하여 화합물의 제 2 배치를 얻었다(총 56.9%).

밝은 갈색의 오일.

ISP-MS: m/e = 334.3([M+ H⁺])

실시예 39 및 40

(4R,9aR)-6-(1-(R)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌 및 (4R,9aR)-6-(1-(S)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

다이클로로메탄 33ml중 (4R,9aR)-6-(1-(RS)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 3.09g(9.27mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고 트라이플루오로아세트산 8.8ml(12.7g, 0.11mol)로 처리하였다. 냉육을 제거하고 회발성 성분을 회전식 증발기로 제거하였다. 잔여물을 다이클로로메탄:메탄올:암모니아(19:1:0.1)로 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 크로마토그래피를 실시하였다. 잔여의 오일을 다이클로로메탄 및 중탄산나트륨 포화 수용액에 용해하고 모든 생성물이 수축으로부터 추출될 때까지 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여의 밝은 갈색의 오일에 대하여 7% 에탄올/n-헵탄으로 키랄팍(Chiralpak)-AD 컬럼에서 크로마토그래피를 실시하여 두 부분입체이성질체를 얻는데, R-부분입체이성질체가 먼저 용리된다.

실시예 39: (4R,9aR)-6-(1-(R)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

밝은 갈색의 고체(36.5%).

ISP-MS: m/e = 234.2([M+ H⁺])

실시예 40: (4R,9aR)-6-(1-(S)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

밝은 갈색의 오일(38.4%).

ISP-MS: m/e = 234.2(M+ H⁺)

실시예 41

(4R,9aR)-6-(1-(R)-메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(1-(R)-메톡시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시 예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(87.8%).

ISP-MS: m/e = 248.2(M+ H⁺)

중간체

a) (4R,9aR)-6-(1-(R)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

다이클로로메탄 5ml중 (4R,9aR)-6-(1-(R)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌(실시 예 39) 0.68g(2.91mmol)의 용액에 다이-3급-부틸다이카보네이트 0.70g(0.32mmol) 및 4-(다이메틸아미노)피리딘 17.8mg(0.15mmol)을 첨가하였다. 1시간후 용매를 증발하고 잔여물에 대하여 에틸 아세테이트:n-헥산(1:2)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피를 실시하였다.

무색의 발포체(77.7%).

ISP-MS: m/e = 334.3(M+ H⁺)

b) (4R,9aR)-6-(1-(R)-메톡시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드 5ml중 (4R,9aR)-6-(1-(R)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.75g(2.25mmol)의 용액에 수소화 나트륨(오일중 55 내지 65%의 분산액) 0.12g(2.70mmol)을 첨가하였다. 30분후, 요오드화메틸 0.28ml(0.64g, 4.50mmol)를 첨가하였고 반응 혼합물을 2시간동안 50°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 10% 염화암모늄 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 여과하고 증발하였다. 잔여물에 대하여 에틸 아세테이트:n-헵탄(1:2)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상의 크로마토그래피를 실시하였다.

황색의 오일(89.6%).

ISP-MS: m/e = 348.4(M+ H⁺)

실시예 42

(4R,9aR)-6-(1-(S)-메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(1-(S)-메톡시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시 예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(94.2%).

ISP-MS: m/e = 248.2(M+ H⁺)

중간체

a) (4R,9aR)-6-(1-(S)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(1-(S)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌(실시 예 40), 다이-3급-부틸다이카보네이트 및 4-(다이메틸아미노)페리딘으로부터 실시 예 41의 중간체 a)와 유사하게 제조하였다.

무색의 발포체(94.4%).

ISP-MS: m/e = 334.3(M+ H⁺)

선택적으로, 본 화합물을 하기의 방식으로 얻었다:

THF(3ml) 중 (R)-Me-CBS-옥스아자보롤리딘(770 μ l, 툴루엔 중 1M)의 교반 용액에 질소하에 0°C에서 보레인-다이메틸설파이드(770 μ l, THF 중 2M)를 침가하였다. 용액을 5분간 교반한 후, THF(2.5ml) 중 6-아세틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시 예 34, 중간체 b)(225mg)를 45분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 0°C에서 3시간동안 교반하고 메탄올로 반응을 종료하고 염화암모늄 수용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄) 진공에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂; 아이소헥산-에틸 아세테이트(1:1)]에 의하여 정제하여 6-((1S)-1-하이드록시-에틸)-(4R,9aR)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(185mg)를 무색의 오일로 얻었다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.16 (1H, d, J 7 Hz), 6.35 (1H, d, J 7 Hz), 4.37-4.31 (1H, br s), 4.31-4.19 (1H, br s), 4.09-3.95 (1H, m), 3.95-3.85 (1H, m), 3.13-2.94 (2H, m), 2.79-2.55 (1H, br s), 2.54 (1H, dd, J 6 및 16 Hz), 1.48 (9H, s), 1.44 (3H, d, J 6.5 Hz) 및 1.24 (3H, d, J 6.5 Hz); MS (ES) 334.3 (MH⁺).

b) (4R,9aR)-6-(1-(S)-메톡시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(1-(S)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시 예 41의 중간체 b)와 유사하게 제조하였다.

황색의 오일(88.7%).

ISP-MS: m/e = 348.4(M+ H⁺)

실시예 43

(4R,9aR)-6-(1-(R)-에톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 실시 예 41의 중간체 a) 및 b)와 유사하게 제조된, (4R,9aR)-6-(1-(R)-에톡시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시 예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(86.1%).

ISP-MS: m/e = 262.2(M+ H⁺)

실시예 44

(4R,9aR)-6-(1-(R)-사이클로프로필메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 실시예 41의 중간체 a) 및 b)와 유사하게 제조한, (4R,9aR)-6-(1-(R)-사이클로프로필메톡시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(90.4%).

ISP-MS: m/e = 288.2(M+ H⁺)

실시예 45

(4R,9aR)-6-(1-(S)-에톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 실시예 41의 중간체 a) 및 b)와 유사하게 제조한, (4R,9aR)-6-(1-(S)-에톡시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(96.1%).

ISP-MS: m/e = 262.2(M+ H⁺)

실시예 46

(4R,9aR)-6-(1-(S)-사이클로프로필메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 실시예 41의 중간체 a) 및 b)와 유사하게 제조한, (4R,9aR)-6-(1-(S)-사이클로프로필메톡시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(89.9%).

ISP-MS: m/e = 288.2(M+ H⁺)

실시예 47 및 48

(4R,9aR)-3,3,3-트라이플루오로-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-(R)-프로판-1-올 및 (4R,9aR)-3,3,3-트라이플루오로-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-(S)-프로판-1-올

본 화합물들은 (4R,9aR)-4-메틸-6-((RS)-3,3,3-트라이플루오로-1-하이드록시-프로필)-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 39 및 40과 유사하게 제조한 후 부분입체이성질체의 분리에 의하여 제조된다.

실시예 47: (4R,9aR)-3,3,3-트라이플루오로-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-(R)-프로판-1-올

밝은 갈색의 고체(50.9%).

ISP-MS: m/e = 302.1([M+ H⁺])

실시예 48: (4R,9aR)-3,3,3-트라이플루오로-1-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-(S)-프로판-1-올

무색의 고체(36.4%).

ISP-MS: m/e = 302.1([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-4-메틸-6-((RS)-3,3,3-트라이플루오로-1-하이드록시-프로필)-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b), 3급-부틸리튬 및 3,3,3-트라이플루오로프로판알로부터 실시예 38의 중간체와 유사하게 제조하였다.

밝은 갈색의 오일(50.5%)

ISP-MS: m/e = 402.4([M+ H⁺])

실시예 49 및 50

(4R,9aR)-(R)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-티아졸-2-일-메탄올 및 (4R,9aR)-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-티아졸-2-일-메탄올

본 화합물들은 (4R,9aR)-6-((RS)-하이드록시-티아졸-2-일-메틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 39 및 40과 유사하게 제조한 후 부분입체이성질체의 분리에 의하여 제조된다.

실시예 49: (4R,9aR)-(R)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-티아졸-2-일-메탄올

밝은 황색의 발포체(29.6%).

ISP-MS: m/e = 303.2([M+ H⁺])

실시예 50: (4R,9aR)-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-티아졸-2-일-메탄올

밝은 황색의 발포체(41.9%).

ISP-MS: m/e = 303.2([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-((RS)-하이드록시-티아졸-2-일-메틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b), 3급-부틸리튬 및 2-티아졸카복스알데하이드로부터, 실시예 38의 중간체와 유사하게 제조하였다.

무색의 발포체(82.3%).

ISP-MS: m/e = 403.4([M+ H⁺])

실시예 51

(4R,9aR)-2-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로판-2-올

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(73.5%).

ISP-MS: m/e = 248.3([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

테트라하이드로퓨란 5ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.30g(0.81mmol)의 용액을 -78°C로 냉각하고 n-부틸리튬 용액(n-헥산중 1.6M) 0.61ml (0.98mmol)로 처리하였다. 30분후, 아세톤 80μl(71mg, 1.22mmol)를 첨가하였다. 30분후, 반응을 10% 염화암모늄 수용액으로 중료하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 용매를 회전식 증발기에서 제거하고 잔여물에 대하여 에틸 아세테이트: n-헥산(1:1)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 크로마토그래피를 실시하여 화합물을 밝은 황색의 발포체로 얻었다(24.4%).

ISP-MS: m/e = 348.5([M+ H⁺])

실시예 52

(4R,9aR)-3-메틸-2-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-부탄-2-올

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(1-(RS)-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(79.5%).

ISP-MS: m/e = 276.2([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-(1-(RS)-하이드록시-1,2-다이메틸-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b), n-부틸리튬 및 3-메틸-2-부탄온으로부터, 실시예 51의 중간체와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(39.8%).

ISP-MS: m/e = 374.5([M+ H⁺])

실시예 53

(4R,9aR)-1-메톡시-2-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로판-2-올

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(1-(RS)-하이드록시-2-메톡시-1-메틸-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

밝은 황색의 오일(84.6%).

ISP-MS: m/e = 278.2([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-(1-(RS)-하이드록시-2-메톡시-1-메틸-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b), n-부틸리튬 및 메톡시-2-프로판온으로부터, 실시예 51의 중간체와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(46.5%).

ISP-MS: m/e = 378.4([M+ H⁺])

실시예 54

(4R,9aR)-5-클로로-2-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-펜탄-2-올

본 화합물은 (4R,9aR)-6-(4-클로로-1-(RS)-하이드록시-1-메틸-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(77.8%).

ISP-MS: m/e = 310.2([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-6-(4-클로로-1-(RS)-하이드록시-1-메틸-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

다이에틸 에테르 20ml중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 0.30g(0.81mmol)의 용액을 -100°C로 냉각하고 3급-부틸리튬(n-펜탄중 1.5M 용액) 65μl (0.97mmol)를 적가하였다. 15분후, 5-클로로-2-펜탄온 0.12g(0.11ml, 0.98mmol)을 첨가하고, 온도를 -75°C로 상승시키고, 추가로 15분후 반응을 10% 염화암모늄 수용액으로 종료하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 용매를 회전식 증발기에서 제거하고 잔여물에 대하여 에틸 아세테이트:n-헥산(1:2)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 크로마토그래피를 실시하여 화합물을 무색의 오일로 얻었다(50.9%).

ISP-MS: m/e = 410.4([M+ H⁺])

실시예 55

(4R,9aR)-4-메틸-6-(2-(RS)-메틸-테트라하이드로-퓨란-2-일)-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-4-메틸-6-(2-메틸-테트라하이드로-퓨란-(RS)-2-일)-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

무색의 오일(94.1%).

ISP-MS: m/e = 274.2([M+ H⁺])

중간체

(4R,9aR)-4-메틸-6-(2-메틸-테트라하이드로-퓨란-(RS)-2-일)-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드 2.0ml 중 (4R,9aR)-6-(4-클로로-1-(RS)-하이드록시-1-메틸-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 49, 중간체) 0.20g(0.49mmol)의 용액에 수소화 나트륨(오일 중 55 내지 56% 분산액) 25.5mg(0.59mmol)을 첨가하였다. 1시간 후 반응 혼합물을 10% 염화암모늄 수용액에 끓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하였다. 용매를 회전식 증발기에서 제거하고 잔여물에 대하여 에틸 아세테이트:n-헥산(1:3)을 용리액으로 한 실리카겔(0.032 내지 0.063mm)상에서 크로마토그래피를 실시하여 화합물을 무색의 오일로 얻었다(78.5%).

ISP-MS: m/e = 347.5([M+ H⁺])

실시예 56

(4R,9aR)-6-((RS)-1-플루오로-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌; 다이-트라이플루오로아세테이트

CH₂Cl₂(3ml) 중 (4R,9aR)-6-(1-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(92mg)의 아르곤하 0°C에서의 교반 용액에 DAST(73μl)를 첨가하였다. 용액을 1시간동안 교반하고 CH₂Cl₂와 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄) 진공에서 농축하였다. 잔여물을 걸럼 크로마토그래피[SiO₂; 아이소헥산 - 에틸 아세테이트 (4:1)]에 의하여 정제하였다. 정제한 생성물을 CH₂Cl₂(1ml)에 용해하고 트라이플루오로아세트산(1ml)을 첨가하였다. 용액을 1시간동안 실온에 방치하고 진공에서 농축하여 (4R,9aR)-6-((RS)-1-플루오로-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌 다이-트라이플루오로아세테이트(50mg)를 황색의 오일로 얻었다; HPLC[엑스테라; 50/80; 235nm] 97%, 0.71분; MS(ES) 235.0 (MH⁺).

중간체

(4R,9aR)-6-(1-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

THF(24ml) 중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 5, 중간체 b)(2g)의 -78°C에서의 교반 용액에 n-부틸리튬(2.72ml, 헥산 중 2.5M)을 적가하였다. 용액을 -78°C에서 45분간 교반하고 THF(2ml) 중 아세트알데하이드(604μl)를 적가하였다. 용액을 2시간동안 추가로 교반하고, 실온으로 천천히 가온하고 4.5시간동안 추가로 교반하였다. 반응을 염화암모늄 수용액(20ml)으로 종료하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 상을 분리하였다. 유기층을 물 및 염수로 연속적으로 세척하고, 건조하고(MgSO₄) 진공에서 농축

하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂; 아이소헥산 - 에틸 아세테이트 (3:2)]에 의하여 정제하여 (4R,9aR)-6-(1-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 (742mg)를 황색의 오일로 얻었다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.16 (1H, d, J 7 Hz), 6.35 (1H, d, J 7 Hz), 4.37-4.31 (1H, br s), 4.31-4.19 (1H, br s), 4.09-3.95 (1H, m), 3.95-3.85 (1H, m), 3.13-2.94 (2H, m), 2.79-2.55 (1H, br s), 2.54 (1H, dd, J 6 및 16 Hz), 1.48 (9H, s), 1.44 (3H, d, J 6.5 Hz), 1.25 (1.5H, R 애피머, d, J 6.5 Hz) 및 1.24 (1.5H, S 애피머, d, J 6.5 Hz); MS (ES) 334.3 (MH⁺).

실시예 57

(4R,9aR)-6-((RS)-1-플루오로-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

실시예 56에서 기술한 과정을 이용하여 (4R,9aR)-6-(1-하이드록시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(52mg)로부터 (4R,9aR)-6-((RS)-1-플루오로-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌(59mg)을 제조하여 생성물을 무색의 오일로 얻었다: HPLC[엑스테라; 20/50; 250nm] 100%, 2.17분; MS(ES) 250.3 (MH⁺).

중간체

(4R,9aR)-6-(1-하이드록시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

(4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌(실시예 5, 중간체 b)(1g)으로부터, 아세트알데하이드 대신 프로피온알데하이드(390μl)를 사용하여 실시예 56의 중간체에서 기술한 과정에 따라, (4R,9aR)-6-(1-하이드록시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(465mg)를 제조하여 생성물을 엷은 황색의 고체로 얻었다(465mg):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.15 (1H, d, J 7 Hz), 6.33 (1H, d, J 7 Hz), 4.47 (1H, t, J 5.5 Hz), 4.42-4.30 (1H, br s), 4.29-4.14 (1H, br s), 4.02-3.92 (2H, m), 3.92-3.83 (1H, br s), 3.11-2.94 (2H, m), 2.81-2.58 (1H, br s), 2.52 (1H, dd, J 6 및 16 Hz), 1.85-1.72 (1H, m), 1.72-1.56 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.24 (1.5H, 애피머 1, d, J 7 Hz), 1.23 (1.5H, 애피머 2, d, J 7 Hz), 0.95 (1.5H, 애피머 1, t, J 7.5 Hz) 및 0.94 (1.5H, 애피머 2, t, J 7.5 Hz); MS (ES) 348.0 (MH⁺).

실시예 58

(4R,9aR)-6-((RS)-1-플루오로-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

실시예 56에서 기술한 과정에 따라 6-(1-하이드록시-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(54mg)로부터 (4R,9aR)-6-((RS)-1-플루오로-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌 다이-트라이플루오로아세테이트(47mg)를 제조하여 생성물을 무색의 오일로 제조하였다: HPLC[엑스테라; 50/80; 255nm] 98.6%, 1.60분; MS(ES) 264.0 (MH⁺).

중간체

(4R,9aR)-6-(1-하이드록시-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

(4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌(실시예 5, 중간체 b)(1g)으로부터, 아세트알데하이드 대신 부티르알데하이드($487\mu\ell$)를 사용하여 실시예 56의 중간체에서 기술한 과정에 따라, (4R,9aR)-6-(1-하이드록시-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸에스터(430mg)를 제조하여 생성물을 회백색의 고체(420mg)로 얻었다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.14 (1H, d, J 7 Hz), 6.33 (1H, d, J 7 Hz), 4.56-4.48 (1H, m), 4.40-4.29 (1H, br s), 4.26-4.13 (1H, br s), 4.03-3.93 (2H, m), 3.93-3.86 (1H, br s), 3.11-2.92 (2H, m), 2.77-2.57 (1H, br s), 2.51 (1H, dd, J 6 및 16 Hz), 1.77-1.58 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.48-1.39 (2H, m), 1.24 (1.5H, 애피머 1, d, J 7 Hz), 1.23 (1.5H, 애피머 2, d, J 7 Hz), 0.94 (1.5H, 애피머 1, t, J 7.5 Hz) 및 0.93 (1.5H, 애피머 2, t, J 7.5 Hz); MS (ES) 362.1 (MH⁺).

실시예 59

(4R,9aR)-6-에틸설파닐-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸에스터

THF(5ml)를 아르곤 대기하에서 -78°C로 냉각하였다. n-부틸리튬(헥산중 1.6M, 0.5ml, 0.8mmol)을 첨가하고 혼합물을 -78°C에서 5분간 교반하였다. -70°C 이하를 유지하면서, THF(5ml)중 (4R,9aR)-6-브로모-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸에스터(실시예 5, 중간체 b)(0.2g, 0.54mmol)의 혼합물을 적가하였다. 얻어지는 암적색 용액을 -78°C에서 30분간 교반하고 에틸 다이설파이드(0.13ml, 1.08mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 2시간동안 교반하고 실온으로 2시간에 걸쳐 가온하였다. 물(1ml)을 첨가하고 혼합물을 아이솔루트(isolute) HM-N SPE 카트리지에 붓고 에틸 아세테이트(10ml)로 용리하였다. 용리액을 감압하 증발하고 조물질을 역상 제조용 HPLC(프렙 노바-팍(Prep Nova-Pak) HR C18 6 μm 60Å 30mm×300mm 컬럼, 254nm에서 자외선 검출, 이동상 95:5 메탄올:물 및 10mmol 아세트산암모늄, 농도구배는 0분에서 10분까지 50% 메탄올에서 100% 메탄올, 그후 13분까지 100% 메탄올, 20ml/분)에 의하여 정제하여 표제 화합물(0.071g, 53% 수율)을 엷은 황색의 오일로 얻었다: m/z 350.14(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 220nm 엑스테라 2.0ml/분) 6.21분.

(4R,9aR)-6-에틸설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

(4R,9aR)-6-에틸설파닐-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸에스터(0.02g, 0.057mmol), DCM(2ml) 및 TFA(2ml의 혼합물을 실온에서 2시간동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 감압하 증발하였다. 조물질을 메탄올에 용해하고 SCX-2 이온 교환 컬럼(500mg)에 옮기고 메탄올(10ml)로 세척하고, 메탄올중 암모니아(2M, 3ml)를 첨가하고 용리액을 수집하여 감압하 증발하여 표제 화합물(0.014g, 100% 수율)을 엷은 황색의 오일로 얻었다: m/z 250.25(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 220nm 엑스테라 2.0ml/분) 1.23분.

실시예 60

(4R,9aR)-6-알릴설파닐-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸에스터

본 화합물은 알릴 다이설파이드를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하여 생성물 0.0578g(30% 수율)을 엷은 황색의 오일로 얻었다: m/z 462.16(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 220nm 엑스테라 2.0ml/분) 6.45분.

(4R,9aR)-6-알릴설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-알릴설파닐-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하여 생성물 0.014g을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 262.19(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 220nm 엑스테라 2.0ml/분) 1.49분.

실시예 61

(4R,9aR)-4-메틸-6-프로필설파닐-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 프로필 다이설파이드를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하여 생성물 0.053g(27% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 364.24(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 220nm 엑스테라 2.0ml/분) 6.94분.

(4R,9aR)-6-프로필설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-4-메틸-6-프로필설파닐-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터로부터 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하여 생성물 0.015g을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 264.24(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 220nm 엑스테라 2.0ml/분) 2.02분.

실시예 62

(4R,9aR)-6-아이소프로필설파닐-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 아이소프로필 다이설파이드를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하여 생성물 0.051g(26% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다:

m/z 364.31

(MH⁺); NMR δ_H(400 MHz, CDCl₃) 1.25 (3H, d, *J* 7.0 Hz), 1.36 (6H, d, *J* 6.5 Hz), 1.48 (9H, s), 2.55 (1H, dd, *J* 16.5 및 6.0 Hz), 3.02-3.11 (4H, m), 3.84-4.02 (4H, m), 6.36 (1H, d, *J* 7.0 Hz) 및 7.0 (1H, d, *J* 7.0 Hz).

(4R,9aR)-6-아이소프로필설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

본 화합물은 (4R,9aR)-6-아이소프로필설파닐-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하여 생성물 0.0146g을 얇은 황색의 오일로 얻었다:

m/z 264.3

(MH⁺); NMR δ_H(400 MHz, CDCl₃) 1.37 (3H, d, *J* 7.0 Hz), 1.39 (6H, d, *J* 7.0 Hz), 2.55 (1H, dd, *J* 16.0 및 5.5 Hz), 2.69-3.15 (5H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 4.46-4.50 (2H, m), 5.31 (1H, br s), 6.40 (1H, d, *J* 7.5 Hz) 및 7.04 (1H, d, *J* 7.0 Hz).

실시예 63

(4R,9aR)-6-((RS)-1-메톡시-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

DMF(1ml)중 (4R,9aR)-6-(1-하이드록시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(52mg)의 용액에 NaH(12mg)를 아르곤하 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 25분간 진탕

하고, 요오드화메틸($19\mu\ell$)을 첨가하고 혼합물을 추가로 24시간동안 진탕하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 와 수성 NH_4Cl 사이에 분배하고, 상을 분리하고 건조한 유기층을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 제조용 HPLC(프렙 노바-팍 HR C18 6 μm 60Å 30mm×300mm 컬럼, 254nm에서 자외선 검출, 이동상 95:5 메탄올:물 및 10mmol 아세트산암모늄, 농도구배는 0분에서 10분까지 50% 메탄올에서 100% 메탄올, 그후 13분까지 100% 메탄올, 20ml/분)에 의하여 정제하였다. 정제한 생성물을 실시예 56에 기술한 과정에 따라 탈보호하여 (4R,9aR)-6-(1-(RS)-메톡시-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌(53mg)로 얻었다: HPLC[엑스테라; 50/80; 255nm] 100%, 0.74분; MS(ES) 262.1 (MH^+).

실시예 64

(4R,9aR)-6-(1-(RS)-사이클로프로필메톡시-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

6-(1-하이드록시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(52mg)로부터, 요오드화메틸 대신에 사이클로프로필메틸 브로마이드($29\mu\ell$)를 사용하여 실시예 63에 기술한 과정에 따라, (4R,9aR)-6-(1-(RS)-사이클로프로필메톡시-프로필)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌 다이-트라이플루오로아세테이트(32mg)를 제조하여 생성물을 무색의 오일로 얻었다: HPLC[엑스테라; 50/80; 255nm] 100%, 1.44분; MS(ES) 302.1 (MH^+).

실시예 65

(4R,9aR)-6-(1-(RS)-메톡시-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

실시예 63에 기술한 과정에 따라 6-(1-하이드록시-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(54mg)로부터 (4R,9aR)-6-(1-(RS)-메톡시-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌 다이-트라이플루오로아세테이트(69mg)를 제조하여 생성물을 무색의 오일로 얻었다: HPLC[엑스테라; 50/80; 255nm] 99.8%, 1.05분; MS(ES) 276.0 (MH^+).

실시예 66

(4R,9aR)-6-(1-(RS)-에톡시-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

6-(1-하이드록시-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(54mg)로부터, 요오드화메틸 대신에 요오드화에틸($21\mu\ell$)을 사용하여 실시예 63에서 기술한 과정에 따라, (4R,9aR)-6-(1-(RS)-에톡시-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌 다이-트라이플루오로아세테이트(41mg)를 제조하여 생성물을 황색의 오일로 얻었다: HPLC[엑스테라; 50/80; 255nm] 99.8%, 1.46분; MS(ES) 290.3 (MH^+).

실시예 67

(4R,9aR)-6-(1-(RS)-사이클로프로필메톡시-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

6-(1-하이드록시-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(54mg)로부터, 요오드화메틸 대신에 사이클로프로필메틸 브로마이드($29\mu\ell$)를 사용하여 실시예 63에서 기술한 과정에 따라, (4R,9aR)-6-(1-(RS)-사이클로프로필메톡시-부틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌 다이-트라이플루오로아세테이트(53mg)를 제조하여 생성물을 무색의 오일로 얻었다: HPLC[엑스테라; 50/80; 255nm] 99.6%, 2.29분; MS(ES) 316.4 (MH^+).

실시예 68

(4R,9aR)-6-아이소프로필카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

(4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 15, 중간체 b)(0.01g, 0.03mmol) 및 DCM(1ml)의 용액을 PS-BEMP(2.2mmol/g, 0.03g, 0.06mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분간 진탕하고, 아이소프로필 아이소시아네이트($17\mu\text{l}$, 0.15mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40°C로 가열하고 24시간동안 진탕하였다. PS-트리스아민(4.7mmol/g, 0.06g, 0.3mmol) 및 DCM(1ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 DCM(3ml)으로 세척하였다. 여과액을 증발하고 조생성물을 역상 제조용 HPLC(프렙 노바-파 HR C18 6 μm 60Å 30mm×300mm 컬럼, 254nm에서 자외선 검출, 이동상 95:5 메탄올:물 및 10mmol 아세트산암모늄, 농도구배는 0분에서 10분까지 50% 메탄올에서 100% 메탄올, 그후 13분까지 100% 메탄올, 20ml/분)에 의하여 정제하여 표제 화합물(0.053g, 44% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다:

m/z 405.29 (MH^+); NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.15 (6H, d, J 6.5 Hz), 1.24 (3H, d, J 6.5 Hz), 1.47 (9H, s) 2.50-2.60 (2H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 4.7-4.8 (1H, br s), 5.04 (2H, s), 6.50 (1H, d, J 7.0 Hz) 및 7.18 (1H, d, J 7.0 Hz).

(4R,9aR)-아이소프로필-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-아이소프로필카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0033g을 얇은 황색의 오일로 얻었다:

m/z 305.33 (MH^+); NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.15 (6H, d, J 6.5 Hz), 1.33 (3H, d, J 7.0 Hz), 2.46 (1H, dd, J 16.0 및 6.5 Hz), 2.62 (1H, t, J 11.5 Hz), 2.84 (1H, d, J 12.0 Hz), 2.95-3.01 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J 12.0 및 3.5 Hz), 3.79-3.88 (1H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.35-4.39 (1H, m), 4.59 (1H, br s), 4.98 (2H, s), 6.44 (1H, d, J 7.0 Hz) 및 7.11 (1H, d, J 7.0 Hz)

(NH는 관찰되지 않음).

실시예 69

(4R,9aR)-6-3급-부틸카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 3급-부틸 아이소시아네이트를 사용하여 실시예 68에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0061g(49% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다:

m/z 419.28 (MH^+); NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.24 (3H, d, J 7.0 Hz), 1.32 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.52-2.57 (4H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.99-4.05 (2H, m), 4.50 (1H, br s), 4.98 (2H, s), 6.47 (1H, d, J 7.0 Hz) 및 7.17 (1H, d, J 7.0 Hz).

(4R,9aR)-3급-부틸-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-3급-부틸카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.003g을 얇은 황색의 오일로 얻었다:

m/z
319.32 (MH^+); NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3.31 (3H, d, J 7.0 Hz), 3.32 (9H, s), 2.45 (1H, dd, J 16.0 및 6.0 Hz), 2.61 (1H, t, J 12.0 Hz), 2.80 (1H, d, J 12.0 Hz), 2.94 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J 11.5 및 3.5 Hz), 3.91-3.98 (2H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 4.74 (1H, br s), 4.94 (2H, s), 6.41 (1H, d, J 7.0 Hz) 및 7.1 (1H, d, J 7.0 Hz).

실시예 70

(4R,9aR)-6-사이클로헥실카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 사이클로헥실아이소시아네이트를 사용하여 실시예 68에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0058g(44% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다:

m/z 445.28 (MH^+); NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.08 (6H, d, *J* 6.5 Hz), 1.23 (3H, d, *J* 7.0 Hz), 1.28 (6H, d, *J* 7.5 Hz), 1.44 (9H, s), 2.60 (2H, m), 3.0-3.16 (2H, m), 3.84-4.0 (2H, m), 4.44-4.96 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.48 (1H, d, *J* 7.0 Hz), 7.24 (1H, d, *J* 7.0 Hz) 및 8.25 (1H, br s).

사이클로헥실-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-사이클로헥실카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0039g을 얇은 황색의 오일로 얻었다:

m/z 345.31 (MH^+); NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.1-1.21 (6H, m), 1.31 (3H, d, *J* 7.0 Hz), 1.56-1.61 (4H, m), 1.66-1.72 (2H, m), 1.91-1.96 (4H, m), 2.45 (1H, dd, *J* 16.0 및 6.5 Hz), 2.60 (1H, t, *J* 11.0 Hz), 2.78 (1H, d, *J* 12.5 Hz), 2.93-2.97 (1H, m), 3.01 (1H, dd, *J* 12.0 및 3.5 Hz), 3.49-3.54 (1H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 4.68 (1H, br s), 4.98 (2H, s), 6.42 (1H, d, *J* 7.0 Hz) 및 7.10 (1H, d, *J* 7.0 Hz).

실시예 71

(4R,9aR)-6-에틸카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

DMAP(0.008g, 0.063mmol), (4R,9aR)-6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(실시예 15, 중간체 b)(0.02g, 0.063mmol), 4 Å 분자체(0.02g, 분쇄형) 및 DCM(2ml)의 혼합물을 에틸 아이소시아네이트(22ml, 0.31mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀폐하고 셈 디스커버러(CEM Discoverer, 상표) 마이크로파에서 15분간 140°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, DCM(2ml) 및 AP-트리스아민(2.49mmol/g, 0.25g, 0.63mmol)을 첨가하고, 반응 용기를 밀폐하고 셈 디스커버러 마이크로파에서 5분간 130°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 DCM(4ml)으로 세척하고 여과액을 증발하고 조생성물을 역상 제조용 HPLC(프렙 노바-팍 HR C18 6 μm 60Å 30mm×300mm 컬럼, 254nm에서 자외선 검출, 이동상 95:5 메탄올:물 및 10mmol 아세트산암모늄, 농도구배는 0분에서 10분까지 50% 메탄올에서 100% 메탄올, 그후 13분까지 100% 메탄올, 20ml/분)에 의하여 정제하고 표제 화합물(0.053g, 22% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다: *m/z* 391.28(MH^+); HPLC (50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 2.98분, 99%.

(4R,9aR)-에틸-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-에틸카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0011g을 얇은 황색의 오일로 얻었다: *m/z* 291.28(MH^+); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 0.55분, 98.3%.

실시예 72

(4R,9aR)-4-메틸-6-페닐카바모일옥시메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 폐닐아이소시아네이트를 사용하여 실시예 71에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0106g(38% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 439.28(MH^+); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 5.76분, 82%.

(4R,9aR)-페닐-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-4-메틸-6-페닐카바모일옥시메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0023g을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 339.11(MH^+); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 1.33분, 99.2%.

실시예 73

(4R,9aR)-6-벤질카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 벤질아이소시아네이트를 사용하여 실시예 71에서 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.008g(29% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 453.08(MH^+); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 5.28분, 98.7%.

(4R,9aR)-벤질-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-벤질카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0023g을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 353.30(MH^+); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 1.10분, 99.8%.

실시예 74

(4R,9aR)-6-알릴카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

본 화합물은 알릴아이소시아네이트를 사용하여 실시예 71에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0094g(37% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 403.04(MH^+); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 3.51분, 98%.

(4R,9aR)-알릴-카밤산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-6-알릴카바모일옥시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0012g을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 303.09(MH^+); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 0.60분, 96.3%.

실시예 75

(4R,9aR)-에틸-카밤산 1-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로필 에스터

THF(1ml)중 (4R,9aR)-6-(1-하이드록시-프로필)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(52mg)의 용액에 NaH(12mg)를 첨가하였다. 혼합물을 5분간 진탕하고, 에틸아이소시아네이트를 첨가하고 혼합물을 18시간동안 진탕하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 와 수성 염화암모늄 사이에 분배하고, 상을 분리하

고 유기층을 진공에서 농축하였다. 잔여물을 제조용 HPLC(프렙 노바-팍 HR C18 6 μ m 60Å 30mm×300mm 컬럼, 254nm에서 자외선 검출, 이동상 95:5 메탄올:물 및 10mmol 아세트산암모늄, 농도구배는 0분에서 10분까지 50% 메탄올에서 100% 메탄올, 그후 13분까지 100% 메탄올, 20ml/분)에 의하여 정제하였다. 정제한 생성물을 실시예 56에 기술한 방법에 따라 탈보호하고 (4R,9aR)-에틸-카bam산 1-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-프로필 에스터 다이-트라이플루오로아세테이트(59mg)를 무색의 오일로 얻었다: HPLC[액스테라; 50/80; 255nm] 100%, 0.78분; MS(ES) 319.2 (MH^+).

실시예 76

(4R,9aR)-에틸-카bam산 1-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-부틸 에스터

6-(1-하이드록시-부틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(54mg)로부터, 실시예 75에 기술한 과정에 따라 (4R,9aR)-에틸-카bam산 1-(RS)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-부틸 에스터 다이-트라이플루오로아세테이트(50mg)를 제조하여 생성물을 무색의 오일로 얻었다: HPLC[액스테라; 50/80; 255nm] 100%, 1.09분; MS(ES) 333.3 (MH^+).

실시예 77

(4R,9aR)-에틸-카bam산 1-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에틸 에스터 다이-트라이플루오로아세테이트

6-(1S)-(1-하이드록시-에틸)-(4R,9aR)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(40mg)로부터, 실시예 75에 기술한 과정에 따라 (4R,9aR)-에틸-카bam산 1-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에틸 에스터 다이-트라이플루오로아세테이트(50mg)를 제조하여 생성물을 무색의 오일로 얻었다: HPLC[액스테라; 20/50; 250nm] 99.5%, 1.90분; MS(ES) 304.0 (MH^+).

실시예 78

(4R,9aR)-프로필-카bam산 1-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에틸 에스터 다이-트라이플루오로아세테이트

6-((1S)-1-하이드록시-에틸)-(4R,9aR)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(40mg)로부터, 에틸아이소시아네이트 대신 프로필아이소시아네이트($22\mu l$)를 사용하여 실시예 75에 기술한 과정에 따라, (4R,9aR)-프로필-카bam산 1-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에틸 에스터 다이-트라이플루오로아세테이트(55mg)를 제조하고 생성물을 무색의 오일로 얻었다: HPLC[액스테라; 20/50; 250nm] 99.9%, 3.45분; MS(ES) 318.0 (MH^+).

실시예 79

(4R,9aR)-아이소프로필-카bam산 1-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에틸 에스터 다이-트라이플루오로아세테이트

6-(1S)-(1-하이드록시-에틸)-(4R,9aR)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터(40mg)로부터, 에틸아이소시아네이트 대신 아이소프로필아이소시아네이트($24\mu l$)를 사용하여 실시예 75에 기술한 과정에 따라, (4R,9aR)-아이소프로필-카bam산 1-(S)-(4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일)-에틸 에스터 다이-트라이플루오로아세테이트(58mg)를 제조하고 생성물을 무색의 오일로 얻었다: HPLC[액스테라; 20/50; 255nm] 100%, 3.17분; MS(ES) 318.4 (MH^+).

실시예 80

(4R,9aR)-4-메틸-6-(피롤리딘-1-카보닐옥시메틸)-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터

6-하이드록시메틸-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터 (0.02g, 0.063mmol) 및 DCM(1ml)의 혼합물을 0°C로 냉각하고 카보닐 다이이미다졸(0.010g, 0.063mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 2시간동안 교반하고 실온에서 3시간동안 교반하였다. 피롤리딘(10ml, 0.13mmol) 및 DCM(1ml)의 혼합물을 첨가하고 반응 혼합물을 폐쇄하고 60°C에서 48시간동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 물(2ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간동안 진탕한 후 PTFE 프럿을 통하여 여과하였다. 여과액을 증발하고 조생성물을 역상 제조용 HPLC(프렙 노바-팍 HR C18 6 μ m 60Å 30mm×300mm 컬럼, 254nm에서 자외선 검출, 이동상 95:5 메탄올:물 및 10mmol 아세트산암모늄, 농도구배는 0분에서 10분까지 50% 메탄올에서 100% 메탄올, 그후 13분까지 100% 메탄올)에 의하여 정제하고 표제 화합물(0.16g, 61% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 417.07(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 4.20분, 99.3%.

(4R,9aR)-피롤리딘-1-카복실산 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-4-메틸-6-(피롤리딘-1-카보닐옥시메틸)-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-2-카복실산 3급-부틸 에스터를 사용하여 실시예 59에서 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0018g을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 317.21(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 0.76분, 100%.

실시예 81

(4R,9aR)-피페라진-1,4-다이카복실산 벤질 에스터 2-3급-부톡시카보닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터

본 화합물은 피페라진-1-카복실산 벤질 에스터를 사용하여 실시예 80에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0143g (40% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 566.30(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 6.03분, 99.6%.

(4R,9aR)-피페라진-1,4-다이카복실산 벤질 에스터 4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터

본 화합물은 (4R,9aR)-피페라진-1,4-다이카복실산 벤질 에스터 2-3급-부톡시카보닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌-6-일메틸 에스터를 사용하여 실시예 59에 기술한 방법에 따라 제조하고 생성물 0.0035g(31% 수율)을 얇은 황색의 오일로 얻었다: m/z 466.26(MH⁺); HPLC(50%에서 80% 농도구배 [95:5 MeOH:물, 10mmol 아세트산암모늄] 255nm 엑스테라 2.0ml/분) 1.93분, 95.6%.

실시예 A

하기 성분을 함유하는 정제를 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

성분	1정당
화학식 I의 화합물	10.0 내지 100.0mg
락토오스	125.0mg
옥수수 전분	75.0mg
활석	4.0mg
스테아르산 마그네슘	1.0mg

실시예 B

하기 성분을 함유하는 캡슐을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

성분	1캡슐당
화학식 I의 화합물	25.0mg
락토오스	150.0mg
옥수수 전분	20.0mg
활석	5.0mg

실시예 C

하기 성분을 함유하는 주사 용액을 통상적인 방식으로 제조할 수 있다:

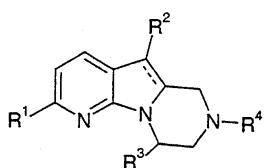
화학식 I의 화합물	3.0mg
겔라틴	150.0mg
페놀	4.7mg
주사 용액을 위한 물	1.0ml까지

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 메톡시메틸 에스터, 메틸티오메틸 에스터, 피발로일옥시메틸 에스터, 메틸 에스터, 에틸 에스터, 프로필 에스터, 부틸 에스터, 벤질 에스터, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아이소부티레이트, 발레레이트, 2-메틸부티레이트, 아이소발레레이트 및 N,N-다이메틸아미노아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택된 에스터:

화학식 I



상기 식에서,

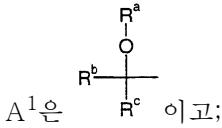
R¹은 수소, 할로겐, C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₈ 알킬-O-카보닐-C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₈ 알킬-O, C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, 아릴-C₁-C₈ 알킬-O, 하이드록시-C₁-C₈-알킬, 시아노, C₃-C₈ 사이클로알킬-C₁-C₈

알킬-O-C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, 아릴-C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, 아미노, 할로-C₁-C₈-알킬, 하이드록시-C₁-C₈ 알킬-O, C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬-O, 하이드록시-C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬-카보닐, 할로-C₁-C₈-알킬카보닐, C₁-C₈ 알킬-S-, C₁-C₁₀ 알케닐-S-, A¹ 또는 A²이고;

R²는 수소, C₁-C₈ 알킬 또는 C₁-C₈ 알킬-O이고;

R³은 C₁-C₈ 알킬, 하이드록시-C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬이고;

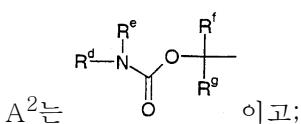
R⁴는 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;



R^b는 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이거나; 또는

R^a 및 R^b는 이들이 결합된 산소 원자 및 탄소 원자와 함께 테트라하이드로퓨라닐을 형성하고;

R^c은 C₁-C₈ 할로알킬, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬 또는 티아졸릴이고;



R^e는 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이거나; 또는

R^d 및 R^e는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디닐 또는 벤질옥시카보닐페라지닐을 형성하고;

R^f는 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

R^g는 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이며,

"아릴"은 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬-O, 할로겐, 카복시, C₁-C₈ 알킬-O-카보닐, 아미노카보닐, 하이드록시, 아미노 및 니트로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체를 선택적으로 갖는 폐닐 또는 나프틸기를 의미한다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 수소, 할로겐, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_8 알킬-O-카보닐-C₁-C₁₀ 알케닐, C_1-C_8 알킬-O, C_1-C_8 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, 아릴-C₁-C₈ 알킬-O, 하이드록시-C₁-C₈-알킬, 시아노, C_3-C_8 사이클로알킬-C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, C_1-C_8 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, 아릴-C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, 아미노 또는 할로-C₁-C₈-알킬인 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R^2 가 수소인 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

R^2 가 메틸인 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 메틸인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

R^4 가 수소인 화합물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 수소, 할로겐, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_1-C_8 알킬-O-카보닐-C₁-C₁₀ 알케닐, C_1-C_8 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, 시아노, C_3-C_8 사이클로알킬-C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, C_1-C_8 알킬-O-C₁-C₈ 알킬-O-C₁-C₈ 알킬, 아미노 또는 할로-C₁-C₈-알킬인 화합물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

R^1 이 수소, 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸, 사이클로프로필, 에톡시카보닐에테닐, 메톡시프로필, 시아노, 사이클로프로필메톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 메톡시메틸 또는 1급 아미노인 화합물.

청구항 9.

제 1 항에 있어서,

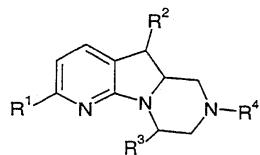
R^1 이 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 하이드록시-에틸, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 사이클로프로필메톡시-에틸 또는 알릴-S-인 화합물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ia로 표시되는 화합물:

화학식 Ia



상기 식에서,

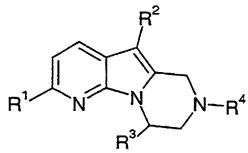
R^1 내지 R^4 는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

청구항 11.

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ib로 표시되는 화합물:

화학식 Ib



상기 식에서,

R^1 내지 R^4 는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

청구항 12.

제 1 항에 있어서,

(4R, 9aR)-6-클로로-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-브로모-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(R)-4,6-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-4,6-다이메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-에틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-4-메틸-6-트라이플루오로메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-사이클로프로필-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-사이클로프로필메톡시메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(R)-6-클로로-4,9-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-다이플루오로메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-플루오로메틸-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-(1-(S)-하이드록시-에틸)-4-메틸-3,4,9,9a-테트라하이드로-1H-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-(1-(S)-메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

(4R, 9aR)-6-(1-(S)-에톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

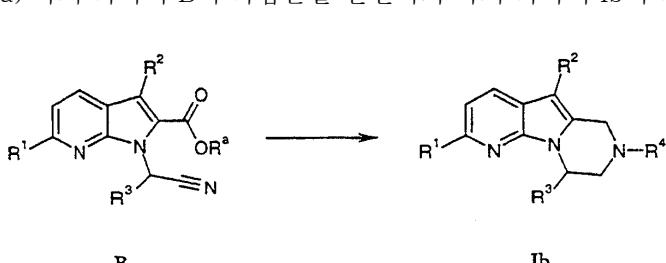
(4R, 9aR)-6-(1-(S)-사이클로프로필메톡시-에틸)-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌;

및
(4R, 9aR)-6-알릴설파닐-4-메틸-1,2,3,4,9,9a-헥사하이드로-2,4a,5-트라이아자-플루오렌

으로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 13.

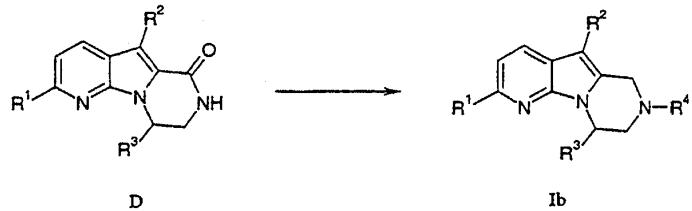
a) 하기 화학식 B의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 얻는 단계:



[상기 식에서,

R^1 내지 R^3 은 제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에서 정의한 바와 같고; R^4 는 수소이고; R^a 는 C_1-C_8 알킬이다];

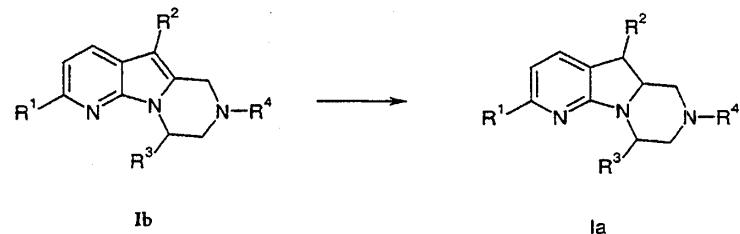
b) 하기 화학식 D의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 Ib의 화합물을 얻는 단계:



[상기 식에서,

R^1 내지 R^3 은 제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에서 정의한 바와 같고; R^4 는 수소이다];

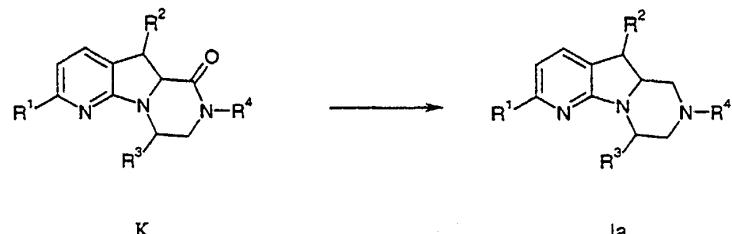
c) 하기 화학식 Ib의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 Ia의 화합물을 얻는 단계:



[상기 식에서,

R^1 내지 R^4 는 제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에서 정의한 바와 같다];

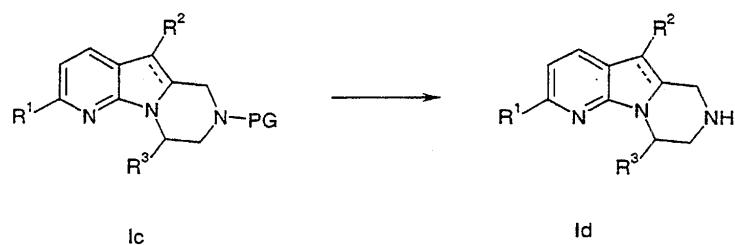
d) 하기 화학식 K의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 Ia의 화합물을 얻는 단계:



[상기 식에서,

R^1 내지 R^4 는 제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에서 정의한 바와 같다]; 및

e) 하기 화학식 Ic의 화합물의 보호기(PG)를 절단하여 하기 화학식 Id의 화합물을 얻는 단계:



[상기 식에서,

R¹ 내지 R³은 제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에서 정의한 바와 같다]

로 구성된 군에서 선택된 하나의 단계를 포함하는 제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법.

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료 활성이 없는 담체를 포함하는, 식이 장애 및 비만의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에 따른 화합물, 리파아제 억제제 및 치료 활성이 없는 담체를 포함하는, 비만의 치료를 위한 약학 조성물.

청구항 29.

제 28 항에 있어서,

리파아제 억제제가 오를리스태트(orlistat)인 약학 조성물.

청구항 30.

제 28 항에 있어서,

동시, 분리 또는 연속 투여하기 위한 약학 조성물.

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제