(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 211/24

(11) 공개번호 특2001-0099675
(43) 공개일자 2001년11월09일

(21) 출원번호 10-2001-7004356
(22) 출원일자 2001년04월06일
번역문 제출일자 2001년04월06일
(86) 국제출원번호 PCT/GB1999/03274
(86) 국제출원출원일자 1999년10월04일
(87) 국제공개번호 WO 2000/20389
(87) 국제공개일자 2000년04월13일

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

(30) 우선권주장
9821699.7 1998년10월07일 영국(GB)
9906278.8 1999년03월17일 영국(GB)
9909839.4 1999년04월30일 영국(GB)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
다비드 에 질레스
스웨덴 151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 번스타인,피터,로버트
미국19850-5437델라웨어주윌밍턴피.오.박스15437콘코드파이크1800
데디나스,로버트,프랭크
미국19850-5437델라웨어주윌밍턴피.오.박스15437콘코드파이크1800
온마치트,사이러스,죤
미국19850-5437델라웨어주윌밍턴피.오.박스15437콘코드파이크1800
러쎌,케이트
미국19850-5437델라웨어주윌밍턴피.오.박스15437콘코드파이크1800
쉐우드,스코트,알란
미국19720델라웨어주뉴캐슬하이랜드불바드135디

(74) 대리인 장수길
김영

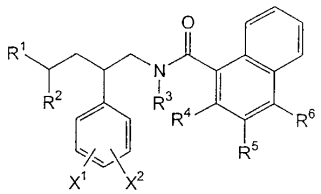
심사청구 : 없음

(54) 타키키닌 수용체 길항물질로서의 나프탈렌카르복스아미드

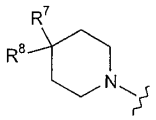
요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 및 우울증, 불안증, 천식, 류마티즘성 관절염, 알쯔하이머병, 암, 정신분열증, 부종, 알레르기성 비염, 염증, 동통, 위장관-운동과잉, 불안, 구토, 헌팅톤병, 우울증을 포함한 정신병, 고혈압, 편두통, 방광 운동과잉 또는 두드러기를 치료하기 위한 용도 및 이러한 화합물을 포함하는 조성물 및 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

< 화학식 I>



< 화학식 A>



상기 식에서, R^1은 옥소, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, 또는 상기 화학식 A이고, R^2는 H이거나, R^1은 $-OR^c$이고, R^2는 $-OR^d$이거나, R^1 및 R^2는 함께 $-O(CH_2)_mO-$을 형성할 수 있다.

색인어
타키키닌 수용체 길항물질, 나프탈렌카르복스아미드

명세서

배경기술

포유동물 뉴로키닌은 말초신경계 및 중추신경계에서 발견되는 부류의 펩티드 신경전달물질을 포함한다. 3가지의 주요 뉴로키닌은 물질 P(SP), 뉴로키닌 A(NKA) 및 뉴로키닌 B(NKB)이다.

적어도 NKA의 N-말단 연장된 형태가 또한 존재한다. 3가지 주요 뉴로키닌에 있어서 3가지 이상의 수용체 유형이 알려져 있다. 뉴로키닌 작용물질 SP, NKA 및 NKB를 선호하는 이들의 관련 선택성을 기본으로 하여, 수용체는 각각 뉴로키닌 1(NK_1), 뉴로키닌 2(NK_2) 및 뉴로키닌 3(NK_3) 수용체로서 분류된다. 말초에서, SP 및 NKA는 C-섬유로 알려진 비유수화 신경 말단을 특징으로 하는 C-구심성 감각 뉴론에 존재하며, 이들 뉴론의 선택적 탈분극 또는 C-섬유의 선택적 자극에 의해 방출된다. C-섬유는 기도 상피에 존재하며, 타키키닌은 천식에서 관찰되는 많은 증상과 분명히 유사한 의미심장한 효과를 야기하는 것으로 알려져 있다. 포유동물 기도에서의 타키키닌의 방출 또는 도입의 효과로는 기관지수축, 미소혈관계 투과성 증가, 혈관확장, 점액 분비 증가 및 비만 세포의 활성화가 있다. 따라서, 타키키닌은 천식에서 관찰되는 병태생리 및 기도 과민반응과 관련되며, 방출된 타키키닌 작용의 차단은 천식 및 관련 상태의 치료에서 유용할 수 있다. NK_1 및 NK_2 수용체에 선택적인 시클로펩티드 길항물질(FK-224)은 천식 및 만성 기관지염으로 고생하는 인간 환자에게서 임상 효능을 나타내었다. 이치노세(M. Ichinose) 등의 문헌[Lancet, 1992, 340, 1248]을 참조한다.

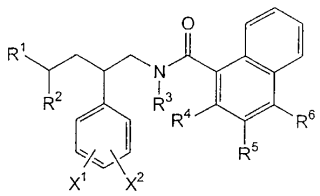
발명의 상세한 설명

본 발명은 치환된 피페리디닐부틸 기에 의해 N-치환된 나프탈렌카르복스아미드 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 이들의 용도 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다. 이들 화합물은 특히 뉴로키닌 1(NK_1) 및 뉴로키닌 2(NK_2) 수용체에서, 뉴로키닌으로서 알려진 내생 뉴로펩티드 타키키닌의 약리 작용을 길항한다. 이들 화합물은 이러한 길항작용이 바람직할 때는 언제나 유용하다. 따라서, 이러한 화합물은 물질 P 및 뉴로키닌 A가 관련되는 질환의 치료, 예를 들어 천식, 불안, 우울증, 구토, 요실금증 및 관련 상태의 치료에서 중요하다.

본 발명의 N-치환된 나프탈렌카르복스아미드 화합물은 고도의 NK_1 및 NK_2 수용체 길항 활성을 나타낸다. 또한, 하기 화학식 I의 나프탈렌 및 피페리딘 고리의 치환을 조작함으로써 NK_1 및 NK_2 수용체에서의 활성 비율을 경우에 따라 변경하여, NK_1 또는 NK_2 수용체에서 주로 활성인 화합물을 얻거나 또는 균형잡힌 활성을 갖는 화합물을 얻을 수 있고, 그 자체로 두 수용체의 길항작용의 합이 바람직할 때 특히 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은 또한 경구 투여시 고도의 NK_1 및(또는) NK_2 길항작용을 갖는다.

따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 은 하나의 양상으로 화학식  이며,

R^7 및 R^8 은 하기 화학식 Ia를 제공하도록 다음과 같이 정의된다.

화학식 Ia

3

R^1 이 옥소 (=O, 알데히드 -CHO를 형성)이거나, R^1 이 OR^a 인 중간체는 또한 그들 자체로 활성 화합물이다.

또다른 양상에서, R^1 은 $-OR^a$ 이고, 여기서 R^a 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 바람직하게, R^a 는 수소, 메틸 또는 에틸이고, 특히 R^a 는 수소이다. 또다른 양상에서, ^{a} 는 에스테르 형성기 $-C(=O)R^b$ (여기서, R^b 는 메틸과 같은 C_{1-6} 알킬, 페닐과 같은 아릴 또는 벤질과 같은 아릴C_{1-6} 알킬임)를 나타낼 수 있다.

R^2 는 H이거나, R^1 및 R^2 는 함께 알데히드, 예를 들어 화학식 $-(R^cO)CH(OR^d)-$ 의 케탈을 나타내고, 여기서, R^c 및 R^d 는 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 함께 C_{2-4} 메틸렌쇄를 형성하여 디옥소 고리를 형성한다. 가장 적합하게, R^c 및 R^d 는 동일한 값을 갖고, 모두 메틸이거나 모두 에틸이다.

R^1 이 상기 화학식 Ia에 도시된 피페리디노 종일 경우, R^2 는 H이다.

R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필 또는 시클로프로필이다. 바람직하게는, R^3 은 메틸이다.

R^4, R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 히드록시; 시아노; 니트로; 트리플루오로메톡시; 트리플루오로메틸; C_{1-6} 알킬술포닐, 예를 들어 메틸술포닐; 할로, 예를 들어, 클로로, 브로모, 플루오로 또는 요오도; C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸 또는 에틸; 시아노C_{1-6} 알킬, 예를 들어 시아노메틸; C_{2-6} 알케닐, 예를 들어 에테닐, 프로프-1-에닐 또는 프로프-2-에닐; C_{2-6} 알키닐, 예를 들어 에티닐; 카르복시, C_{1-6} 알콕시-카르보닐, 예를 들어 메톡시카르보닐; 카르바모일; C_{1-6} 알킬카르바모일, 예를 들어 메틸카르바모일 또는 에틸카르바모일; 디-C_{1-6} 알킬카르바모일, 예를 들어 디-메틸카르바모일; C_{1-6} 알카노일, 예를 들어 아세틸 또는 프로피오닐; C_{1-6} 알카노일아미노, 예를 들어 아세틸아미노 또는 프로피오닐아미노; 아미노술포닐; 또는 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 전술한 임의의 치환체에 의해 치환된 메틸이다. 또한, R^6 은 수소일 수 있다.

유리하게는, R^4 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸 또는 에틸; C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 메톡시 또는 에톡시; 또는 할로, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 바람직하게는, R^4 는 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 플루오로이다. 더 바람직하게는, R^4 는 메톡시 또는 에틸, 가장 바람직하게는 메톡시이다.

바람직하게는, R^5 는 시아노 또는 니트로이고; 더 바람직하게는 R^5 는 시아노이다.

바람직하게는, R^6 은 수소, 메톡시, 시아노 또는 니트로이다.

R^7 은 페닐 또는 치환된 페닐기이다. " 치환된 페닐" 은 하나 이상의 오르토 위치에서 메틸티오와 같은 C_{1-6} 알킬티오, 메틸술피닐, 에틸술피닐 또는 프로필술피닐과 같은 C_{1-6} 알킬술피닐, 메틸술포닐 또는 에틸술포닐과 같은 C_{1-6} 알킬술포닐, 트리플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸술피닐, 메탄술폰아미도과 같은 C_{1-6} 알칸술폰아미도, 아세틸 또는 프로피오닐과 같은 C_{1-6} 알카노일, 메톡시카르보닐과 같은 C_{1-6} 알콕시-카르보닐, 숙신아미도, 카르바모일, 메틸카르바모일과 같은 C_{1-6} 알킬카르바모일, 디메틸카르바모일과 같은 디-C_{1-6} 알킬카르바모일, N-메톡시, N-메틸카르바모일과 같은 C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알킬카르바모일, 아세틸아미노와 같은 C_{1-6} 알카노일아미노, 우레이도, 메틸우레이도와 같은 C_{1-6} 우레이도, 디메틸우레이도와 같은 디-C_{1-6} 알킬우레이도, 아미노, 메틸아미노 또는 에틸아미노와 같은 C_{1-6} 알킬아미노, 또는 디메틸아미노와 같은 디-C_{1-6} 알킬아미노로 치환된 것을 의미한다. 오르토-치환체로 바람직한 것은 메틸술피닐, 에틸술피닐, 프로필술피닐, 메틸술포닐, 트리플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸술피닐, 메탄술폰아미도, 아세틸, 메톡시카르보닐, 숙신아미도, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, N-메톡시, N-메틸카르바모일, 아세틸아미노, 우레이도, 메틸우레이도, 디메틸우레이도, 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노가 있다. 특히 오르토-치환체는 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸우레이도, 디메틸우레이도, 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다. 특히 메틸술피닐이 바람직하다. R^7 치환된 페닐기는 또다른 치환체를 가질 수 있다.

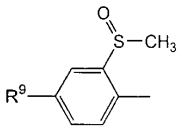
R^7에서 오르토 치환된 페닐 고리에 대한 임의의 또다른 적합한 치환체는 메틸 또는 에틸과 같은 C_{1-6} 알킬, 메틸티오 또는 에틸티오와 같은 C_{1-6} 알킬티오, 메틸술피닐, 에틸술피닐 또는 프로폭시술피닐과 같은 C_{1-6} 알킬술피닐, 메틸술포닐 또는 에틸술포닐과 같은 C_{1-6} 알킬술포닐, 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시와 같은 C_{1-6} 알콕시, 브로모, 플루오로, 클로로 또는 요오도와 같은 할로, 카르복시, 메톡시카르보닐과 같은 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 아세틸 또는 프로피오닐과 같은 C_{1-6} 알카노일, 니트로, 아미노, 메틸아미노 또는 에틸아미노와 같은 C_{1-6} 알킬아미노, 디메틸아미노와 같은 디-C_{1-6} 알킬아미노 (여기서, 알킬기가 동일하거나 상이할 수 있음), 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸술피닐 또는 트리플루오로메틸술포닐과 같은 $CF_3S(O)_n$(여기서, n이 0, 1 또는 2임), 아세틸아미노 또는 프로피오닐아미노와 같은 C_{1-6} 알카노일아미노, 메틸술폰아미도와 같은 C_{1-6} 알킬술폰아미도, 우레이도, 메틸우레이도 (MeNHC(=O)NH-)와 같은 C_{1-6} 알킬우레이도, 디메틸우레이도 ($Me_2NC(=O)NH-$)와 같은 디-C_{1-6} 알킬우레이도, 카르바모일, 메틸카르바모일과 같은 C_{1-6} 알킬카르바모일, 디메틸카르바모일과 같은 디-C_{1-6} 알킬카르바모일 (여기서 알킬기가 동일하거나 상이할 수 있음) 및 임의의 상기 치환체로 치환된 메틸과 같은 C_{1-6} 알킬을 포함한다.

오르토 치환된 페닐 고리에 대한 임의의 또다른 적합한 치환체는, 존재한다면, 메틸, 메톡시, 아세틸, 아세틸아미노, 메톡시카르보닐, 메탄술포닐아미노, 메틸술피닐, 메틸술포닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸술피닐, 브로모, 플루오로, 클로로, 히드록시, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일메틸우레이도 및 디메틸우레이도이다. 특히 이러한 바람직한 치환체는 페닐 고리의 4-위치에 있을 수 있다.

유리하게, 오르토-치환된 페닐 고리는 더 치환되지 않거나 3 개 이하의 임의의 치환체에 의해 치환된다. 특히, 오르토-치환된 페닐 고리가 더 치환되지 않거나 4-위치, 즉 피페리딘 고리와의 결합에 대해 파라 위치에서 치환되어 2,4-이치환된 페닐기, 바람직하게 2-MeSO, 4-치환된 페닐기를 형성한다.

따라서, 화합물의 바람직한 군은 R^1이 하기 화학식 Ib인 것이다.

화학식 Ib

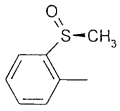


상기 식에서,

R^9는 수소, 메톡시 또는 에톡시와 같은 C_{1-6} 알콕시, 브로모, 클로로 또는 플루오로와 같은 할로, 메틸술피닐과 같은 C_{1-6} 알킬술피닐 또는 카르복시이다. 특히 R^9는 수소, C_{1-6} 알콕시 또는 할로이다. 가장 특히 R^9는 수소, 메톡시 또는 플루오로이다.

본 발명의 화합물은 많은 키랄 중심을 갖는다. 오르토-메틸술피닐 치환체가, 존재한다면, 하기 화학식 Ic에 도시된 입체화학을 갖는 것이 바람직하다.

화학식 Ic



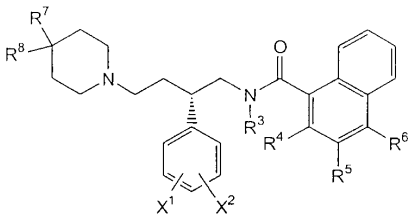
R^8은 수소, 히드록시, 메톡시 또는 에톡시와 같은 C_{1-6} 알콕시, 아세틸옥시 또는 프로피오닐옥시와 같은 C_{1-6} 알카노일옥시, 아세틸 또는 프로피오닐과 같은 C_{1-6} 알카노일, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐과 같은 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 아세틸아미노와 같은 C_{1-6} 알카노일아미노, 메틸 또는 에틸과 같은 C_{1-6} 알킬, 카르바모일, 메틸카르바모일 또는 에틸카르바모일과 같은 C_{1-6} 알킬카르바모일 또는 디메틸카르바모일과 같은 디-C_{1-6} 알킬카르바모일이다.

바람직하게, R^8은 수소, 히드록시, 메톡시카르보닐, 메틸카르바모일 또는 디메틸카르바모일이다. 더욱 바람직하게, R^8은 수소 또는 히드록시, 가장 바람직하게 R^8은 수소이다.

본 발명의 화합물은 -CH(Ph-X^1,X^2)-에, 가능하게는 존재한다면 페닐기 또는 나프트-1-일 기 중 하나 (또는 모두)의 임의의 치환체 (예, MeSO-치환체)에 수많은 키랄 중심을 갖는다. 본 발명은 NK_1 및(또는) NK_2에 길항작용하는 모든 이성질체, 부분입체 이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다.

-CH(Ph-X^1,X^2)-에서 바람직한 배열은 하기 화학식 Id에 도시되어 있다.

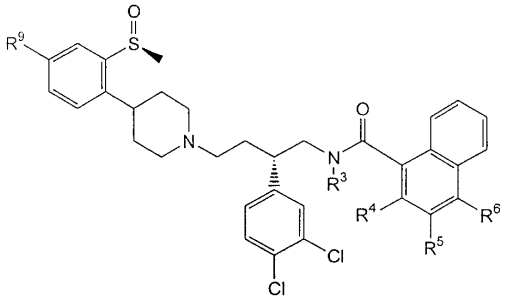
화학식 Id



X^1 및 X^2는 독립적으로 수소 또는 할로이고, 단, 하나 이상의 X^1 또는 X^2는 할로이다. 유리하게, X^1 및 X^2는 모두 클로로이다. 바람직한 양상에서, Ph-X^1,X^2는 3,4-디클로로페닐이다.

바람직한 군의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물이다.

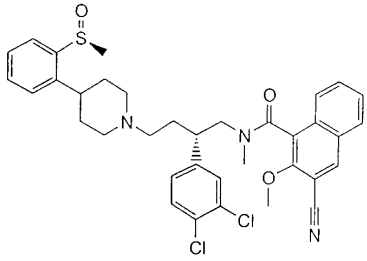
화학식 II

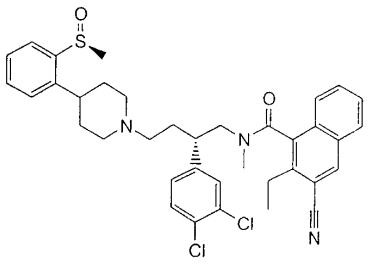


상기 식에서,

R^3은 상기에 정의된 바와 같고, R^4 내지 R^6는 수소, 시아노, 니트로, 메톡시 및 플루오로로부터 선택된다. 한 특정 양상에서, 화학식 II의 화합물에서 R^9는 수소, 메톡시 또는 플루오로이고, R^4는 수소 또는 플루오로이고, R^6은 수소이고, R^5는 시아노 또는 니트로이다. 또다른 특정 양상에서, R^3은 수소, 메톡시 또는 플루오로이고, R^4 및 R^5는 수소이고, R^6은 시아노 또는 니트로이다. 또다른 특정 양상에서,^{9}는 수소, 메톡시 또는 플루오로이고, R^4는 메톡시이고, R^6은 수소이고, R^5는 시아노 또는 니트로이다.

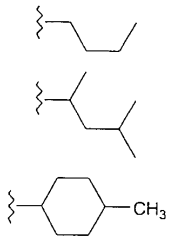
가장 바람직한 구조는 하기와 같다.

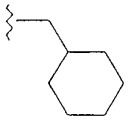




본 발명의 특정 화합물은 하기 실시예로서 제공된다.

달리 기술하지 않는한, C_{Y-Z} 알킬은 최소 Y개의 총 탄소원자와 최대 Z개의 총 탄소원자를 함유하는 알킬쇄를 뜻한다. 이들 알킬쇄는 분지형 또는 비분지형, 환상, 비환상 또는 환상과 비환상의 혼합일 수 있다. 예를 들어, 하기 치환체들이 일반적인 설명 " C_{4-7} 알킬" 에 포함될 수 있다:





약학적으로 허용가능한 염은 통상의 방식으로 상응하는 산으로부터 제조될 수 있다. 약학적으로 허용불가능한 염은 중간체로서 유용할 수 있고, 그 자체로서 본 발명의 다른 양상이다.

본 발명의 화합물은 다양한 무기 및 유기, 산 및 염기와 염을 형성할 수 있고, 이러한 염도 또한 본 발명의 범주에 포함된다. 이러한 산 부가 염의 예로는 아세테이트, 아디페이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥실 술파메이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 세미술페이트, 2-히드록시에틸술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 히드록시말리에이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 퍼술페이트, 페닐아세테이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 퀴네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술파메이트, 술파닐레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 (p-톨루엔술포네이트), 및 운데카노에이트가 있다. 염기 염으로는 암모늄 염, 알칼리 금속 염(예: 나트륨, 리튬 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염(예: 알루미늄, 칼슘 및 마그네슘 염), 유기 염기와의 염(예: 디시클로헥실아민 염, N-메틸-D-글루카민) 및 아미노산(예: 아르기닌, 리신, 오르니틴 등)과의 염이 있다. 또한, 염기성 질소-함유 기를 저급 알킬 할라이드(예: 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 할라이드); 디알킬 술페이트(예: 디메틸, 디에틸, 디부틸); 디아밀 술페이트; 장쇄 할라이드(예: 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 할라이드); 아르알킬 할라이드(예: 벤질 브로마이드) 등으로 4급화할 수 있다. 무독성의 생리적으로 허용가능한 염이 바람직하지만, 예를 들어 생성물의 단리 또는 정제에서 다른 염도 또한 유용하다.

염은 통상의 수단으로, 예를 들어 염이 불용성인 용매 또는 매질내에서 또는 진공중에서 또는 동결 건조에 의해 또는 적합한 이온 교환 수지상에서 기존 염의 음이온을 다른 음이온으로 교환함으로써 제거되는 용매(예: 물)내에서 자유 염기 형태의 생성물을 1당량 이상의 적당한 산과 반응시키는 것과 같은 통상의 수단에 의해 형성될 수 있다.

인간을 포함한 포유동물의 치료적 처리(예방적 처리)에 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하기 위하여, 이들은 일반적으로 약학 조성물과 같은 표준의 약제학 실시에 따라 제제화된다.

따라서, 다른 양상으로 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

본 발명의 약학 조성물은 치료가 바람직한 질환 상태를 위하여 표준의 방식으로, 예를 들어 경구, 국소, 비경구, 협측, 비측, 경질 또는 직장 투여에 의해, 또는 흡입 또는 통기에 의해 투여할 수 있다. 이러한 목적을 위하여, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 수단에 의해, 예를 들어 정제, 캡슐, 수성 또는 오일상 용액, 현탁액, 유화액, 크림, 연고, 젤, 코 스프레이, 좌약, 미분된 분말 또는 흡입용 에어로졸 또는 분무기, 및 비경구 사용(정맥내, 근육내 또는 주입)의 경우 멸균 수성 또는 오일상 용액 또는 현탁액 또는 멸균 유화액의 형태로 제제화될 수 있다.

본 발명의 화합물 이외에, 본 발명의 약학 조성물도 또한 본원에 언급된 하나 이상의 질환 상태를 치료하는데 중요한 하나 이상의 약리학적 제제를 함유하거나 또는 그와 공동 투여될 수 있다(동시에 또는 순차적으로).

본 발명의 약학 조성물은 일반적으로 인간에게, 예를 들어 0.01 내지 25㎎/kg체중(바람직하게는 0.1 내지 5㎎/kg체중)의 1일 투여량을 제공하도록 투여될 것이다. 이러한 1일 투여량은 필요에 따라 나누어 제공될 수 있고, 투여된 화합물의 자세한 양 및 투여 경로는 당업계에 공지된 원리에 따라 치료할 환자의 체중, 연령 및 성별 및 치료할 특정 질환 상태에 의존한다.

전형적으로 단위 투여형은 본 발명의 화합물 약 1㎎ 내지 500㎎을 함유할 것이다. 예를 들어, 경구 투여용 정제 또는 캡슐은 편리하게는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 250㎎ 이하(전형적으로는 5 내지 100㎎)로 함유할 수 있다. 다른 예로, 흡입에 의한 투여를 위하여, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 1회 투여 또는 2회 내지 4회로 나뉘어 1일 투여량 5 내지 100㎎으로 투여될 수 있다. 또 다른 예로, 정맥내 또는 근육내 주사 또는 주입에 의한 투여를 위하여, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 10중량% 이하(전형적으로는 5중량%)를 함유하는 멸균 용액 또는 현탁액이 사용될 수 있다.

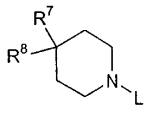
따라서, 또 하나의 양상으로, 본 발명은 인간 또는 동물 신체의 치료적 처리 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

또 하나의 양상으로, 본 발명은 항온 동물에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함을 포함하는, NK_1 및(또는) NK_2 수용체의 길항작용이 유리한 질환 상태의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 NK_1 및(또는) NK_2 수용체의 길항작용이 유리한 질환 상태에서 사용하기 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

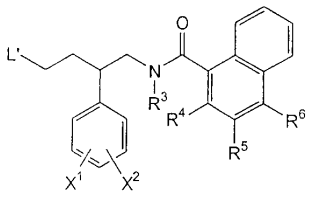
화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 본원에서 기술되고 예시된 방법 및 그와 유사한 방법 및 화학 기술에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 방법의 출발물질은, 시중에서 입수할 수 없다면, 공지 화합물의 합성 방법과 유사하거나 상동인 기법을 사용하여 화학 기술중에서 선택된 과정에 의해 제조될 수 있다.

다른 양상으로, 본 발명은 a) 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시키거나; 또는 b) 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키고, 이때 필요에 따라 임의의 다른 작용기를 보호하고, i) 임의의 보호기를 제거하고; ii) 임의로 약학적으로 허용가능한 염을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다:

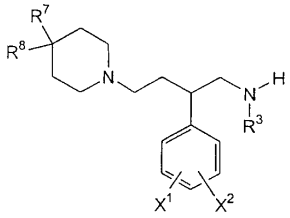
화학식 III



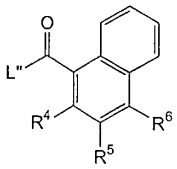
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



상기 식에서, R^3 내지 R^8, 및 X^1 과 X^2 는 상기 정의된 바와 같고,

L 및 L'은 상기 화학식 III 및 IV의 화합물의 환원 아미노화 반응에 의해 N-C 결합을 형성하는 기이고,

L^2 는 이탈기이다.

보호기는 일반적으로 문헌에 기술되거나 또는 해당 기의 보호에 적당한 것으로 숙련된 화학자에게 공지된 임의의 기중에서 선택될 수 있고, 통상의 방법에 의해 도입되고 제거될 수 있다. 예를 들어 문헌[Protecting Groups in Organic Chemistry; Theodora W. Greene]을 참조한다. 제거 방법은 분자내 다른 기에 최소한으로 혼란을 주면서 보호기를 제거할 수 있도록 선택된다.

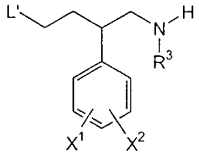
화학식 I의 화합물의 다양한 임의의 치환체는 표준의 방향족 치환 반응에 의해 도입되거나 또는 전술한 방법 이전에 또는 직후에 통상의 작용기 변형법에 의해 생성될 수 있음이 또한 이해될 것이다.

화학식 III 및 화학식 IV의 화합물은 환원성 아민화의 조건하에서 반응시킨다. 전형적으로, 화학식 III의 화합물에서 L은 수소이다.

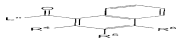
전형적으로, 화학식 IV의 화합물에서 L'은 알데히드 잔기를 형성하는 옥소 기이다. 반응은 전형적으로 실질적으로 불활성인 용매, 예를 들어 디클로로메탄내에서 비극한 온도에서, 예를 들어 0 내지 100℃에서, 적합하게는 주위 온도에서 수행된다. 전형적인 환원제로는 나트륨 시아노보로히드라이드와 같은 보로히드라이드가 있다.

화학식 III의 화합물은 공지되어 있거나 또는 통상의 방식으로 제조될 수 있다. 화학식 IV의 화합물은, 예를 들어 상기 화학식 VI의 화합물을 통상의 아실화 조건하에서 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

화학식 VII



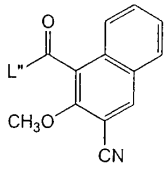
상기 식에서, R^3, L', X^1 및 X^2는 상기 정의한 바와 같다.

화학식 V 및 화학식 VI의 화합물은 통상의 아실화 조건하에서 반응시킬 수 있고, 이때  는 산 또는 활성화된 산 유도체이다. 이들은 산으로부터 동일 반응계내에서 형성될 수 있거나 또는 제조되고, 단리된 다음, 반응될 수 있다. 전형적으로, L" 은 클로로이어서 산 클로라이드를 형성한다. 전형적으로, 아실화 반응은 비친핵성 염기, 예를 들어 디-이소프로필에틸아민의 존재하에, 비극한 온도의 실질적으로 불활성인 용매내에서 수행된다.

화학식 VII의 화합물은 공지되어 있거나 또는 통상의 방식으로 제조될 수 있다. 화학식 IV 및 화학식 VI의 특정 화합물은 신규하며, 본 발명의 일부를 이룬다. 특히, 나프트-1-일 기가 2-위치에서 메톡시 기로 치환되고, 3-위치에서 시아노 기로 치환된 화학식 VI의 화합물은 신규하다.

따라서, 다른 양상으로 본 발명은 하기 화학식 VIII의 화합물을 제공한다:

화학식 VIII

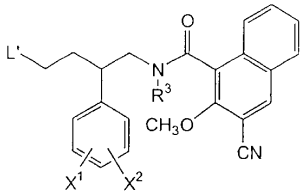


상기 식에서,

L" 은 상기 정의한 바와 같고, 바람직하게는 L" 은 수소 또는 이탈기(예: 클로로)이다.

다른 양상으로, 본 발명은 하기 화학식 IX의 화합물을 제공한다:

화학식 IX



상기 식에서,

R^3, X^1, X^2, 및 L'은 상기 정의한 바와 같다.

광학 활성 형태를 제조하는 방법(예를 들어 라세미 형태의 분할 또는 광학활성 출발물질로부터의 합성에 의해) 및 당업계에 공지되고 이후에 기술된 표준 시험방법에 의해 NK_1 및 NK_2 길항물질 특성을 결정하는 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다.

본 발명의 범주에 포함되는 일부 개개의 화합물은 이중 결합을 함유할 수 있다. 본 발명에서 이중 결합의 표시는 이중 결합의 E 및 Z 이성질체를 둘다 포함하기 위한 것이다. 또한, 본 발명의 범주에 포함되는 일부 종은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 본 발명은 임의의 광학적으로 순수한 입체이성질체 및 입체 이성질체의 임의의 혼합물의 용도를 포함한다.

하기 생물학적 시험 방법, 데이터 및 실시예는 본 발명을 설명하고 추가로 기술한다.

본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염(이후, 집합적으로 " 화합물" 로서 부름)의 유용성은 전술한 공개문헌에 개시된 것을 포함하여 표준 시험 및 임상 연구에 의해 증명될 수 있다.

SP 수용체 결합 분석(시험 A)

NK_1 수용체에서 SP의 결합을 길항하는 본 발명의 화합물의 능력은 쥐 적백혈병(MEL) 세포에서 발현된 인간 NK_1 수용체를 사용하는 분석을 사용하여 증명될 수 있다. 인간 NK_1 수용체는 홉킨스(B. Hopkins) 등의 문헌[" Isolation and characterization of the human lung NK $_1$ receptor cDNA" ,Biochem. Biophys. Res. Comm., 1991,180, 1110-1117]에 기술된 바와 같이 단리되고 특징화되고, NK1수용체는 이하 시험 B에서 기술된 과정과 유사한 과정을 사용하여 쥐 적백혈병(MEL) 세포에서 발현되었다.

뉴로키닌 A(NKA) 수용체 결합 분석(시험 B)

NK_2 수용체에서 NKA의 결합을 길항하는 본 발명의 화합물의 능력은 아$_{하}$로니(Aharony, D.) 등의 문헌[" Isolation and Pharmacological Characterization of a Hampster neurokinin A receptor cDNA" ,Molecular Pharmacology, 1994,45, 9-19]에 기술된 쥐 적백혈병(MEL) 세포에서 발현된 인간 NK2수용체를 사용하는 분석을 사용하여 증명될 수 있다.

NK_1 및 NK_2 수용체에서의 결합에 대한 화합물의 선택성은 표준의 분석, 예를 들어 NK_3 수용체에 선택적인 조직 표본에서 NKB의 삼중수소화 유도체를 사용하는 분석을 사용하여 다른 수용체에서의 결합을 결정함으로써 나타낼 수 있다. 일반적으로, 시험된 본 발명의 화합물은 시험 A 및 시험 B에서 통계적으로 유의적인 결합 활성을 나타내었는데, 1mM 또는 그보다 훨씬 미만의 K_i가 전형적으로 측정되었다.

$_{토}$끼 폐 동맥: NK11실험실내 기능 분석(시험 C)

폐 조직에서 작용물질 Ac-[Arg^6, Sar^9, $Met(O_2)^{11}$] 물질 P(6-11), ASMSP의 작용을 길항하는 본 발명의 화합물의 능력을 다음과 같이 증명할 수 있다.

숫컷 뉴질랜드 흰토끼의 귀 정맥에 넴부탈(50㎎/㎖) 60㎎/㎏을 정맥내 주사함으로써 안락사시킨다. 정맥에 넴부탈을 주사하기에 앞서 항응고 목적을 위해 헤파린(1000유니트/㎖) 0.0025㎖/㎏을 주사하였다. 흉강을 늑골 외곽의 상부에서부터 흉골까지 열고, 심장, 폐 및 기관의 일부를 꺼낸다. 나머지 조직으로부터 폐 동맥을 단리하고 절반으로 잘라서 한 쌍이 되게 한다.

단편을 내피가 제거되지 않도록 스테인레스강 등자 사이에 매달고, NaCl 118.0mM, KCl 4.7mM, $CaCl_2$ 1.8mM, $MgCl_2$ 0.54mM, NaH_2PO_4 1.0mM, $NaHCO_3$ 25.0mM, 글루코즈 11.0mM, 인도메타신 0.005mM(시클로옥시게나제를 저해하기 위해) 및dl-프로프라놀롤 0.001mM(β 수용체를 차단하기 위해)의 조성을 갖는 생리적 염 용액을 함유하는 수-쟈켓이 달린(37℃) 조직 욕에 넣고, 95% O_2-5% CO_2를 계속 통기시킨다. 반응은 그래스(Grass) FT-03 변환기에 의해 그래스 폴리그래프(polygraph)에서 측정한다.

각 조직에 가해진 초기 장력은 2g이고, 1.0시간 평형 기간내내 유지된다. 조직을 생리적 염 용액으로 15분 간격으로 세척한다. 세척 30 및 45분에서 1×10^{-6} M 티오르판(E.C.3.4.24.11을 차단하기 위해), 3×10^{-8} M (S)-N-[2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-(2-옥소퍼히드로피리미딘-1-일)피페리디노]부틸]-N-메틸벤즈아미드(NK_2 수용체를 차단하기 위하여)를 첨가하고, 주어진 농도의 시험 화합물을 시험한다. 1.0시간 평형이 끝나면, 3×10^{-6} M 페닐에프린 히드로클로라이드를 1.0시간동안 첨가한다. 1.0시간이 끝나면, ASMSP에 대한 투여량 완화 곡선이 완성된다. 각 조직을 개별적으로 처리하고, 2번의 연속 투여시 더 완화되지 못할 때 끝난 것으로 간주한다. 조직이 완성되면, 최대의 완화를 위해 1×10^{-3} M 파파베린을 첨가한다.

저해율은 시험 화합물이 통계적으로 유의적인($p< 0.05$) 전체 완화의 감소율을 나타낼 때 결정되며, 이는 파파베린의 전체 완화를 100%로서 사용하여 계산된다. 화합물의 역가는 하기의 표준 수학식을 사용하여 시험된 각 농도에서 겉보기 해리 상수(KB)를 계산함으로써 결정한다:

$$K_B = [\text{길항물질}]/(\text{투여량비}-1)$$

상기 식에서,

투여량 비는 역log[(작용물질-log(화합물 부재하의 몰 EC_{50}))-(-log(화합물 존재하의 몰 EC_{50}))]이다.

K_B값을 음의 대수로 변환하여 -log(몰 K_B)로서 표현할 수 있다(즉, pK_B). 이 평가에 있어서, 폐 동맥 고리 쌍을 사용하여 시험된 화합물의 부재 및 존재하에 얻어진 작용물질에 대한 완전 농도-반응 곡선이 얻어진다. 작용물질의 역가는 각 곡선에서 자신의 최대 완화의 50%에서 결정한다. EC_{50} 값을 음의 대수로 변환하고, -log(EC_{50})으로서 표현한다.

시험관내 기능 분석에서의 $NK2_2$ (시험 D)

폐 조직에서 작용물질 [β-ala8] NKA(4-10), BANK의 작용을 길항하는 본 발명의 능력은 다음과 같이 증명될 수 있다.

숫컷 뉴질랜드 흰토끼의 귀 정맥에 넴부탈(50㎎/㎖) 60㎎/㎏을 정맥내 주사함으로써 안락사시킨다. 정맥에 넴부탈을 주사하기에 앞서 항응고 목적을 위해 헤파린(1000유니트/㎖) 0.0025㎖/㎏을 주사하였다. 흉강을 늑골 외곽의 상부에서부터 흉골까지 열고, 좌우 폐 동맥에 폴리에틸렌 관(각각 PE260 및 PE190)으로 캐뉼라 삽입할 수 있도록 심장까지 조금 절개한다. 나머지 조직으로부터 폐 동맥을 단리한 다음, 내막을 문질러 내피를 제거하고, 절반으로 잘라서 한 쌍이 되게 한다. 단편을 스테인레스강 등자 사이에 매달고, NaCl 118.0mM, KCl 4.7mM, $CaCl_2$ 1.8mM, $MgCl_2$ 0.54mM, NaH_2PO_4 1.0mM, $NaHCO_3$ 25.0mM, 글루코즈 11.0mM 및 인도메타신 0.005mM(시클로옥시게나제를 저해하기 위해)의 조성을 갖는 생리적 염 용액을 함유하는 수-쟈켓이 달린(37℃) 조직 욕에 넣고, 95% O_2-5% CO_2를 계속 통기시킨다. 반응은 그래스 FT-03 변환기에 의해 그래스 폴리그래프에서 측정한다.

각 조직에 가해진 초기 장력은 2g이고, 45분 평형 기간내내 유지된다. 조직을 생리적 염 용액으로 15분 간격으로 세척한다. 45분 평형 기간 후, 조직의 생존율을 시험하기 위해 60분동안 3×10^{-2} M KCl을 제공한다. 그 다음, 조직을 30분동안 광범위하게 세척한다. 그 다음, 시험할 농도의 화합물을 30분동안 첨가한다. 30분이 끝나면, BANK에 대한 누적 투여량 반응 곡선이 수행된다. 각 조직을 개별적으로 처리하고, 2번의 연속 투여시 더 수축하지 못할 때 끝난 것으로 간주한다. 조직이 완성되면, 최대의 수축을 위해 3×10^{-2} M $BaCl_2$를 첨가한다.

저해율은 시험 화합물이 통계적으로 유의적인($p < 0.05$) 전체 수축율의 감소를 나타낼 때 결정되며, 이는 $BaCl_2$의 전체 수축을 100%로서 사용하여 계산된다. 화합물의 역가는 하기의 표준 수학식을 사용하여 시험된 각 농도에서 겉보기 해리 상수(KB)를 계산함으로써 결정한다:

$$K_B = [\text{길항물질}]/(\text{투여량비} - 1)$$

상기 식에서,

투여량 비는 역log[(작용물질 - log(화합물 부재하의 몰 EC_{50})) - (- log(화합물 존재하의 몰 EC_{50}))]이다.

K_B값을 음의 대수로 변환하여 - log(몰 K_B)로서 표현할 수 있다(즉, pK_B). 이 평가에 있어서, 폐 동맥 고리 쌍을 사용하여 시험 화합물의 부재 및 존재하에 작용물질에 대한 완전 농도-반응 곡선이 얻어진다. 작용물질의 역가는 각 곡선에서 자신의 최대 완화의 50%에서 결정한다. EC_{50} 값을 음의 대수로 변환하고, - log(몰 EC_{50})으로서 표현한다.

$NK1_1$ 및 $NK2_2$ 생체내 기능 분석(시험 E)

NK_1 및(또는) NK_2 수용체의 길항물질로서 화합물의 활성은 또한 부크너(Buckner) 등의 문헌[" Differential Blockade by Tahchykinin NK_1 and NK_2 Receptor Antagonists of Bronchoconstriction Induced by Direct-Acting Agonists and the Indirect-Acting Mimetics Capsaicin, Serotonin and 2-Methyl-Serotonin in the Anesthetized Guinea Pig"J. Pharm. Exp. Ther., 1993, Vol 267(30, pp.1168-1175]에 기술된 바와 같이 실험실 동물에서 생체내 증명될 수 있다.

화합물은 정맥내 인도메타신(10mg/kg, 20분), 프로프라놀롤(0.5mg/kg, 15분) 및 티오르판(10mg/kg, 10분)으로 전처리된 사망한 기니아 피그에서 시험한다.

길항물질 또는 부형제를 각각 작용물질의 농도를 증가시키기 30분 및 120분 전에 정맥내 및 경구 투여한다. 이 연구에 사용된 작용물질은 ASMSP(Ac-[Arg^6, Sar^9, $Met(O_2)^{11}$]-SP(6-11)) 및 BANK(β-ala-8 NKA4-10)이다.

정맥내 투여된 ASMSP는 NK_1 수용체에 대해 선택적이고, BANK는 NK_2 수용체에 대해 선택적이다. 최대 반응은 제로 전도도(G_L, 1/Rp)로서 정의된다. ED_{50} 값을 계산하고(G_L을 기준선의 50%로 감소시키는 작용물질의 투여량), 음의 대수(- $logED_{50}$)로 변환한다. 길항물질의 존재(P) 및 부재(A)하에서 얻어진 ED_{50} 값을 사용하여, 역가의 표현인 투여량 비(P/A)를 계산한다. 데이터를 평균±SEM으로서 표현하고, ANOVA/터키-크래머 앤드 스튜던츠 티-테스트(Tukey-Kramer and Student's t-test)를 사용하여 결정하였는데, p가 0.05 미만이면 통계적으로 유의적인 것으로 간주하였다.

본 발명의 화합물은 전술한 시험에서 뚜렷한 활성을 나타내며, NK_1 및(또는) NK_2 수용체가 관련되는 질환의 치료, 예를 들어 천식 및 관련 상태의 치료에서 유용한 것으로 생각된다.

상기 방법에 의한 본 발명의 대표적인 화합물의 시험 결과를 하기 표 I에 나타내었다.

[표 I]

	토끼 폐동맥	
실시예	NK_1 pK_b(시험 C)	NK_2 pK_b(시험 D)
1	9.5	7.3
18	9.6	7.3

임상 연구

표준의 방법을 사용하여 본 발명의 화합물의 효능을 증명하기 위한 임상 연구를 수행할 수 있다. 예를 들어, 천식 또는 천식과 같은 상태의 증상을 예방 또는 치료하는 화합물의 능력은 흡입된 찬 공기 또는 알레르기 항원의 항원투여 및 표준의 폐 측정, 예를 들어 FEV_1 (1초 강제 호기량) 및 FVC(강제 폐활량)에 의한 평가에 의해 증명되고, 표준의 통계적인 분석 방법에 의해 분석된다.

전술한 시험에서 화합물의 활성의 관계는 천식에 제한되지 않고, 오히려 시험은 SP 및 NK_A의 일반적인 길항작용의 증거를 제공함이 이해될 것이다. SP 및 NK_A는 류마티즘성 관절염, 알쯔하이머병, 암, 정신분열증, 부종, 알레르기성 비염, 염증, 동통, 위장관-운동과잉, 불안, 구토, 헌팅톤병, 우울증을 포함한 정신병, 고혈압, 편두통, 방광 운동과잉 및 두드러기를 포함하는 다수의 질환의 병인에 관련되었다.

따라서, 본 발명의 하나의 특징은 SP 또는 NK_A가 관련되고, 그의 작용의 길항이 바람직한 치료가 필요한 인간 또는 다른 포유동물의 질환의 치료에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도이다.

천식은 기도의 만성 염증 및 과민증을 특징으로 한다. NK_1 수용체는 염증 및 점액 과잉분비를 매개하는 것으로 알려져 있고, NK_2 수용체는 기관지 평활근의 건강상태의 제어에 관련된다. 따라서, NK_1 및 $NK_{2수}$ 용체에서 각각 SP 및 NKA의 작용을 길항할 수 있는 제제는 천식의 증상인 만성 염증 및 기도 과민증을 감소시킬 수 있다. NK_1 및 NK_2에 대해 혼합 친화성을 갖는 길항물질은 수용체 선택성 길항물질보다 치료적으로 우수할 수 있었음이 제안되었다. 마기(C. M. Maggi)의 문헌[" Tachykinin Receptors and Airway Pathophysiology"EUR. Prespir. J., 1993,6, 735-742, at 739]을 참조한다. 또한, 기관지수축에 대한 상승작용 효과는 NK1길항물질 및 NK2길항물질의 동시 적용으로부터 일어날 수 있다. 풀론(D. M. Foulon) 등의 문헌[" NK1and NK2Receptors Mediated Tachykinin and Resiniferatox in-induced Bronchospasm in Guinea Pigs"American Review of Respiratory Disease, 1993,148, 915-921]을 참조한다. 따라서, 본 발명의 다른 특징은 천식의 치료가 필요한 인간 또는 다른 포유동물의 천식의 치료에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도이다. 우울증의 치료에서 물질 P 길항물질의 가능한 역할이 있다. 따라서, 본 발명의 다른 특징은 우울증의 치료가 필요한 인간 또는 다른 포유동물의 치료에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 화합물의 용도이다.

SP 및 NK_A의 작용에 기인하는 효과의 범위때문에, 이들의 작용을 차단할 수 있는 화합물은 또한 타키키닌류의 다른 신경전달물질의 생물학적 작용을 더 평가하기 위한 도구로서 유용할 수 있다. 그 결과, 본 발명의 다른 특징은 새로운 질환 모델의 개발 및 표준화를 위한 약리학적 표준으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 용도 및 SP 또는 NKA가 관련된 질환을 치료하기 위한 새로운 치료제의 개발에 사용하기 위한 분석 또는 이들의 진단을 위한 분석에 의해 제공된다.

실시예

이제 본 발명을 하기의 비제한적인 실시예에 의해 설명하겠으며, 실시예에서 달리 기술하지 않는한, (i) 온도는 섭씨(℃)로 주어지며, 달리 기술하지 않는한, 공정은 실온 또는 주위 온도, 즉 18 내지 25℃의 온도에서 수행되었고; (ii) 유기 용액은 무수 황산 마그네슘상에서 건조되고, 용매의 증발은 감압하에(600-4000파스칼; 4.5-30㎜Hg) 회전 증발기를 사용하여 수행되었고(욕 온도 60℃ 이하); (iii) 크로마토그래피는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피를 뜻하고, 박층 크로마토그래피(TLC)는 실리카 겔 플레이트상에서 수행되었고; (iv) 일반적으로, 반응 경로는 TLC에 의해 알 수 있고 반응 시간은 설명을 위해서만 주어지고; (v) 융점은 보정되지 않고 (dec)는 분해점을 가리키며; (vi) 최종 생성물은 만족스러운 양자 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼을 나타내었고; (vii) 제공된 경우, NMR 데이터는 주된 특징적 양자에 대한 델타 값의 형태이며, 내부 기준물질로서 테트라메틸실란(TMS)에 대한 백만부당 부(ppm)로 제공되고, 용매로서 중수소화 클로로포름($CDCl_3$)을 사용하여 300MHz에서 결정되며, 신호 형태에 대한 통상의 약자가 사용되고, AB 스펙트럼에 있어서 직접 관찰된 이동이 보고되고; 커플링 상수(J)는 Hz로 주어지고, Ar은 그러한 지정이 이루어질 때 방향족 양자를 나타내고; (viii) 감압은 절대 압력(Pa)으로서 주어지고, 승압은 게이지 압력(바)으로서 주어지며; (ix) 용매 비는 체적:체적(v/v)으로 주어지고; (x) 질량 스펙트럼(MS)은 대기압 화학 이온화(APCI)를 갖는 자동 시스템을 사용하여 수행되었다. 일반적으로, 모 질량이 관찰된 스펙트럼만이 보고된다. 가장 낮은 질량 주이온은 동위원소 분열이 다수개의 질량 스펙트럼 피크를 생성하는(예를 들어, 염소가 존재하는 경우) 분자에 대하여 보고된다.

용어 및 약자: 용매 혼합물 조성은 체적 백분율 또는 체적 비로서 주어진다. NMR 스펙트럼이 복잡한 경우에는, 오직 특징적인 신호만이 보고된다. atm: 대기압; Boc: t-부톡시카르보닐; Cbz: 벤질옥시카르보닐; DCM: 메틸렌 클로라이드; DIPEA: 디이소프로필에틸아민; DMF: N,N-디메틸 포름아미드; DMSO: 디메틸 술폭사이드, Et_2O: 디에틸 에테르; EtOAc: 에틸 아세테이트; h: 시간; HPLC: 고압 액체 크로마토그래피; min: 분; NMR: 핵 자기 공명, psi: 파운드/인치^2; TFA: 트리플루오로아세트산; THF: 테트라히드로푸란.

표준의 환원성 아민화는 아민(1 내지 1.2당량), 알데히드(1 내지 1.2당량) 및 아세트산(2당량)의 용액이 메탄올내에서 $NaBH_3CN$(1.7당량)을 첨가하기 전 5 내지 60분동안 교반될 때 일어나는 전형적인 과정이다. 1 내지 16시간 후 반응물은 임의로 농축되고, DCM에 용해되고, 포화 중탄산나트륨으로 세척된 다음 크로마토그래피에 의해 정제된다.

표준의 스원(Swern) 산화 조건이란 만쿠소(Mancuso, A. J.), 후앙(Huang, S. L.), 스원(Swern, D.)의 문헌[J. Org. Chem. 1978, 2840]에 따른, 알콜의 상응하는 알데히드로의 산화를 가리킨다.

표준의 산 클로라이드의 형성이란 DCM내 나프토산 또는 치환된 나프토산의 용액이 1 내지 1.2당량의 옥살릴 클로라이드 및 촉매작용량의 DMF와 1 내지 1.2시간동안 교반되고, 감압하에 농축되고, 정제없이 사용되는 전형적인 과정을 가리킨다.

표준의 아실화란 산 클로라이드(1 내지 1.2당량)가 DCM내 아민(1 내지 1.2당량) 및 트리에틸아민(2당량)의 교반 용액에 첨가되는 전형적인 과정이다. 1 내지 16시간 후, 반응물은 임의로 농축되고, DCM에 용해되고, 포화 중탄산나트륨으로 세척된 다음, 크로마토그래피에 의해 정제된다.

최종 화합물이 시트레이트 염으로 전환되었음이 언급될 때, 자유 염기를 메탄올내 시트르산(1.0당량)과 합하고, 감압하에 농축하고, 진공하에 건조시킨다(25 내지 70℃). 화합물이 Et_2O로부터 여과에 의해 단리됨을 나타낼 때, 화합물의 시트레이트 염을 Et_2O에서 12 내지 18시간동안 교반하고, 여과에 의해 제거하고, Et_2O로 세척하고, 진공하에 25 내지 70℃에서 건조시켰다.

최종 화합물이 염산염으로 전환되었음이 언급될 때, Et_2O내 HCl의 용액을 교반하면서 DCM 또는 메탄올내 정제된 자유 염기의 용액에 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 모으고 진공하에 건조하였다.

2-치환된 나프트아미드를 갖는 각각의 화합물은 배위 이성질체(회전 장애 이성질체)의 혼합물로서 존재하고, 이는 아미드 및(또는) 아릴 결합 주위를 천천히 회전함으로써 생기는 것으로 생각된다. 이러한 화합물은 HPLC 크로마토그램에 다수의 피크를 나타내며, 매우 복잡한 NMR 스펙트럼을 나타낸다. 몇몇 경우에, 회전 장애 이성질체 혼합물의 개개의 성분들을 역상 HPLC에 의해 정제할 수 있고, 특성들을 독립적으로 평가할 수 있었다.

< 실시예 1>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-2-메톡시-3-시아노-1-나프타미드 시트레이트

2-메톡시-3-시아노-1-나프토산 (0.065 g), 옥살릴클로라이드 (0.039 g) 및 DMF (약 5 μℓ)의 용액을 1.5 시간 동안 교반한 후 농축하여 2-메톡시-3-시아노-1-나프토일 클로라이드를 백색 잔류물로서 얻고, 이를 바로 사용하였다. 표준 아실화 조건을 사용하여 2-메톡시-3-시아노-1-나프토일 클로라이드 (0.065 g)을 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.136 g)과 반응시켰다. 유리 염기 (0.170 g)을 시트르산염으로 전환하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.71-8.63 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.85-7.33 (m, 8.68,1H), 7.11-6.85 (m, 0.6H), 6.31-6.28 (m, 0.47, 1H), 4.57-0.96 (m, 22H); MS m/z 662 (M+H).

필요한 2-메톡시-3-시아노-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 3-히드록시-4-요오도-2-나프토산

메탄올(100㎖)중 NaOH(2.12g)의 혼합물을 용액이 균질해질 때까지 교반하였다. 나트륨 요오다이드(3.98g) 및 3-히드록시-2-나프토산(5.00g)을 첨가하고 30분동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 0℃로 냉각하고, 나트륨 히포클로라이트의 5.25(%)(w/v) 수용액을 적가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 포화 나트륨 티오술페이트(25㎖)를 첨가하고, 5분 후 용액을 6N HCl의 첨가에 의해 pH 2로 산성화하여 황색 침전물이 형성되었고, 이를 여과하고 물(50㎖)로 세척하였다. 침전물을 환저 플라스크에 옮기고, 메탄올(70㎖) 및 톨루엔(100㎖)에 용해시키고, 농축하고, 메탄올(70㎖)에 재용해시키고, 농축하고, 다시 메탄올(70㎖) 및 톨루엔(100㎖)에 재용해시키고, 농축하여, 황색 고체(6.26g)로서 생성물을 수득하였다. MS m/z 313(M-1). ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ12.41(넓음, 1H), 8.63(s, 1H), 8.05-7.97(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.42(m, 1H).

(b) 메틸 3-메톡시-4-요오도-2-나프토에이트

3-히드록시-4-요오도-2-나프토산(8.0g), 디메틸 술페이트(8.03g), 분말상 탄산 칼륨(8.80g) 및 무수 아세톤(150㎖)의 용액을 18시간동안 환류하에 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 트리에틸아민(15㎖)을 첨가하고, 30분동안 교반하였다. 용액을 셀라이트 패드로 여과시키고 무수 아세톤(50㎖)으로 세척하였다. 여액을 황색 오일로 농축하고, EtOAc로 희석하고, 1N HCl(100㎖), 포화 수성 중탄산나트륨(100㎖) 및 염수(100㎖)로 연속 세척하였다. 유기상을 건조시키고(황산 나트륨), 여과시키고, 농축하고, 크로마토그래피(0-10% 헥산중 EtOAc)에 의해 정제하여 황색 오일(5.53g)로서 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_δ) δ8.47(s, 1H), 8.09(m, 2H), 7.74(m, 1H), 7.61(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.87(s, 3H).

(c) 1-요오도-2-메톡시-3-시아노나프탈렌

우드(Wood, J. L.), 카트리(Khatri, N. A.), 웨인렙(Weinreb, S. M.)의 문헌[Tetrahedron Lett; 51, 4907(1979)]의 과정을 기본으로, 메틸 3-메톡시-4-요오도-2-나프토에이트(5.0g)를 크실렌(100㎖)에 현탁하고, 0℃로 냉각하고, 디메틸알루미늄 아미드 용액(약 37mmol)을 첨가하고, 용액은 2.5시간동안 환류하에 가열하였다. 그 다음, 용액을 0℃로 냉각하고, 용액을 1N HCl의 첨가에 의해 pH 2로 산성화하고, EtOAc(3×100㎖)로 추출하였다.

EtOAc 추출물을 합하여 포화 수성 중탄산나트륨(150㎖) 및 염수(150㎖)로 세척하고, 건조시키고(황산 나트륨), 여과하고, 농축하고, 크로마토그래피(1:1 EtOAc:DCM, DCM중 10-20% EtOAc)에 의해 정제하여, 백색 고체(3.29g)로서 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ8.69(s, 1H), 8.24-8.04(m, 2H), 7.91-7.81(m, 1H), 7.76-7.65(m, 1H), 3.99(s, 3H); MS m/z 311(M+H).

(d) 메틸 2-메톡시-3-시아노-1-나프토에이트

1-요오도-2-메톡시-3-시아노나프탈렌(0.250g), $Pd(OAc)_2$(0.018g), 트리에틸아민(0.081g) 및 메탄올(20㎖)의 현탁액에 일산화탄소를 25분동안 버블링시킨 다음, 일산화탄소(1atm)하에 70℃에서 18시간동안 교반하였다. 냉각된 용액을 여과하고, 메탄올(20㎖) 및 DCM(20㎖)으로 헹구고, 농축하고, 실리카(1g)에 예비흡착시키고, 크로마토그래피(0.10% 헥산중 EtOAc)에 의해 정제하여, 백색 고체(0.113g)로서 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ8.78(s, 1H), 8.12-8.09(m, 1H), 7.84-7.78(m, 2H), 7.70-7.63(m, 1H), 4.02-4.01(m, 6H); IR(cm^{-1}): 2228, 1724, 1296, 1236, 1208, 1017.

(e) 2-메톡시-3-시아노-1-나프토산

메틸 2-메톡시-3-시아노-1-나프토에이트(0.113g) 및 $LiOH \cdot H_2O$(0.0196g) THF(3㎖), 물(1㎖) 및 메탄올(1㎖)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 포화 중탄산나트륨으로 희석하고, Et_2O로 추출하였다. 수성층을 1N HCl의 첨가에 의해 pH 2로 산성화하고, Et_2O로 추출하였다. 유기층을 물(30㎖) 및 염수(40㎖)로 세척하고, 건조시키고(황산 나트륨), 여과시키고, 백색 고체로 농축하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ14.06(넓음, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 7.83-7.76(m, 2H), 7.69-7.63(m, 1H), 4.02(s, 3H); MS m/z 226(M-1).

필요한 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민을 하기와 같이 제조하였다.

(f) N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-N-Boc-아민.

(S)-N-[2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-N-Boc-아민 (문헌 [Miller, SC; WO 9505377]) (51.7 g, 149.3 mmol), 4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-피페리딘 (문헌 [Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA., WO 9516682]) (36.7g, 164.3 mmol), 및 빙초산 (9.9 g, 165.0 mmol)을 메탄올 (1000 ㎖)에 용해하고, 이 용액을 15 분 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로히드리드 (10.4 g, 165.5 mmol)을 고체로서 30 분에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 20 시간 동안 교반한 후, 포화 중탄산나트륨 (500 ㎖)로 처리하였다. 진공하에서 메탄올을 제거하고, 수성 잔류물을 DCM (4 x 400 ㎖)로 추출하였다. 유기층을 염수 (300 ㎖)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하여 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (DCM 중 0-6% 메탄올)로 정제하여 백색 발포체 (77.2 g, 93%)를 얻었다. MS: 553 (M+H). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9H, t-C_4H_9); 1.61-2.04 (m, 9H, CH); 2.14-2.23 (m, 2H, CH); 2.62-2.79 (m, 6H, NCH_3, $SOCH_3$); 2.91-3.00 (m, 3H, CH); 3.27-3.54 (m, 2H, CH); 7.00-7.09 (m, 1H, 방향족); 7.21-7.53 (m, 5H, 방향족); 7.95-8.04 (m, 1H, 방향족).

(g) N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민.

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸-N-메틸아민-N-Boc-아민 (77.0 g, 139.0 mmol)을 DCM (1200 ㎖)에 용해하였다. 교반 용액에 트리플루오로아세트산 (160.0 g, 1.40 mol)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 교반하고 트리플루오로아세트산 (80.0 g, 0.70 mol)을 더 첨가하고, 혼합물을 1.5 시간 동안 더 교반하였다. 혼합물을 수성 탄산나트륨 (225 g, 1500 ㎖의 물), 물 (2 x 500 ㎖)로 세척한 후, 건조하였다 ($MgSO_4$). 여과하고 농축 후 황색 고무로서 조 생성물이 남았다. 크로마토그래피 (0.20%, 메탄올/DCM)로 정제하여 연황색 발포체 (61.8 g, 98%)을 얻었다. MS: 453 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.64-2.09 (m, 7H, CH); 2.27-2.35 (m, 2H, CH); 2.46 (s, 3H, NCH_3); 2.68 (s, 3H, $SOCH_3$); 2.74-3.05 (m, 7H, CH); 3.39-3.78 (bs, 1H, NH); 7.07-7.10 (m, 1H, 방향족); 7.23-7.50 (m, 5H, 방향족); 7.95-7.99 (m, 1H, 방향족).

< 실시예 2>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-2,3-디메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

표준 아실화 조건을 사용하여, N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민을 2,3-디메톡시-1-나프토일 클로라이드와 반응시키고, 시트르산염으로 전환하였다. MS m/z 667 (M+H); $C_{36}H_{40}Cl_2N_2O_4S \cdot 1.0C_6H_8O_7 \cdot 1.2H_2O$의 분석; 이론값: C, 57.23; H, 5.76; N, 3.14; 실측값: C, 57.22; H, 5.76; N, 3.18.

필요한 카르복실산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 2,3-디히드록시-1-나프트알데히드.

HCl 가스 스트림을 무수 에테르 (28 ㎖) 중 2,3-디히드록시나프탈렌 (6.0 g, 37.4 mmol)과 시안화아연 (6.6 g, 56.1 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 20 분 동안 통과시켜 불용성 황색 오일을 얻었다. 0 ℃에서 1 시간 동안에 이어 실온에서 1 시간 동안 교반을 계속하였다. 황갈색 오일을 분리하고 에테르로 세척하였다. 물 (120 ㎖)을 첨가하고 혼합물을 60 ℃에서 10 분 동안 가열하였다. 생성된 황색 고체를 여과하고 물로 세척하여 표제 생성물 (5.48 g, 출발 물질 20% 함유)을 얻었다. MS m/z 187 (M-H).

(b) 2,3-디메톡시-1-나프트알데히드.

아세톤 (80 ㎖)중의 2,3-디히드록실-1-나프트알데히드 (4.87 g, 25.8 mmol), 탄산칼륨 (14.2 g, 102.9 mmol), 및 CH_3I (16 ㎖, 258 mmol)의 혼합물을 59 ℃에서 29 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하여 농축하였다. 크로마토그래피 정제 후, 생성물을 백색 고체로서 회수하였다 (3.7 g, 66%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.82 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 3H). MS m/z 217 (M+H).

(c) 2,3-디메톡시-1-나프토산.

아세톤 중 2,3-디메톡시-1-나프트알데히드 (3.7 g, 17.1 mmol)의 용액에 물 (9 ㎖)중 탄산나트륨 (1.81 g, 17.1 mmol)을 첨가하였다. 과망간산칼륨 (2.7 g, 17.1 mmol)을 소량씩 첨가하였다. 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 농축하고 EtOAc로 추출하였다. 1N HCl을 첨가하여 수성층을 pH 1로 산성화한 후 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고 농축하여 황색 고체로서 생성물 (2.41 g, 61%)을 얻었다. ^{1}H NMR (DMSO) δ13.46 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS m/z 231 (M-H).

< 실시예 3>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-2-에톡시-1-나프타미드 시트레이트 히드레이트.

무수 DCM (2 ㎖)중 2-에톡시-1-나프토산 (106.5 mg, 0.492 mmol)의 교반 용액에 옥살릴클로라이드 (75.7 mg, 0.596 mmol) 및 DMF (5 ㎕)를 첨가하였다. 실온에서 3 시간 후, 진공하에서 DCM을 제거하여 2-에톡시-1-나프토일 클로라이드를 얻었다. (첨가 순서를 역으로 한 것을 제외하고는) 표준 아실화 조건을 사용하여 2-에톡시-1-나프토일 클로라이드를 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (203 mg, 0.448 mmol)과 반응시키고 시트르산염으로 전환하고, 여과에 의해 Et_2O로부터 단리하여 표제 화합물 (301.3 mg)을 백색 분말로서 얻었다. MS m/z 651 (M+H); $C_{36}H_4OCl_2N_2O_3S \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$: 이론값: C, 58.53; H, 5.85; N, 3.25; 실측값: C, 58.70; H, 5.65; N, 3.17.

< 실시예 4>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N메틸-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

실시예 1에 기재된 과정에 따라, 2-메톡시-1-나프토산 (0.071 g)을 산 클로라이드, 2-메톡시-1-나프토일 클로라이드로 전환하였다. 표준 아실화 조건을 사용하여, N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.238 g)을 2-메톡시-1-나프토일 클로라이드와 반응시켰다. 유리 염기 (0.149 g)를 시트르산염으로 전환하였다. MS m/z: 637 (M+H).

< 실시예 5>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-2-메틸-1-나프타미드 시트레이트.

실시예 1에 기재된 과정에 따라, 2-메틸-1-나프토산 (0.100 g)을 산 클로라이드로 전환하고, 표준 아실화 조건을 사용하여 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.2435 g)과 반응시켰다. 유리 염기 (0.255 g)을 시트르산염으로 전환하였다. MS m/z 621 (M+H).

< 실시예 6>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸-N-메틸-2-클로로-1-나프타미드 시트레이트.

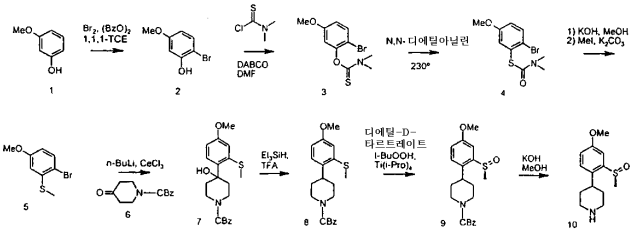
표준 조건하에서, 옥살릴클로라이드를 사용하여 2-클로로-1-나프토산 (문헌 [Chatterjea, JN; et al; J. Indian Chem. Soc., 35,41, (1958)])으로부터 2-클로로-1-나프토일 클로라이드를 제조하였다. 이 물질 (0.10 g)을 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.219 g)과 표준 아실화 조건을 사용하여 반응시켰다. 생성물 자유 염기 (0.174 g)를 시트르산염으로 전환하였다. MS m/z 641 (M+H).

< 실시예 7>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[4-메톡시-(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 (0.939 g)을 4-[4-메톡시-(S)-2-메틸술피닐페닐]-피페리딘 (0.525 g)과 반응시키고 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 692 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.75-8.60 (m), 8.20-6.70 (m), 6.31 (d), 4.54 (t), 4.10-3.65 (m), 3.60-3.00 (m), 2.90-2.30 (m), 2.20-1.60 (m); $C_{37}H_{39}Cl_2N_3O_4S \cdot 1.0$ 시트르산 $\cdot 1.5H_2O \cdot 0.50\ Et_2O$의 분석: 이론값: C, 56.96; H, 5.84; N, 4.43; 실측값: C, 56.78; H, 5.52; N, 4.39.

필요한 [4-메톡시-(S)-2-메틸술피닐페닐]-피페리딘을 하기와 같이 제조하였다.



(a) 2-브로모-5-메톡시페놀 (2).

500 ㎖의 1,1,1-트리클로로에탄 (TCE) 중 3-메톡시페놀 (129.03 g) 및 과산화벤조일 (1.00 g)의 용액에 브롬 (1,1,1-TCE 150 ㎖ 중 167.90 g)의 용액을 1 시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 첨가하는 동안, 반응 플라스크를 GE 썬램프 (sunlamp) (275 와트, 120 볼트)로 조사하여 온건한 환류가 발생되도록 하였다. 방출된 HBr을 $NaHCO_3$ 126.02 g 및 물 800 ㎖의 용액을 함유하는 비이커에 트랩핑하였다. 브롬의 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 질소로 20 분 동안 퍼징하였다. 수성 추출물의 pH가 중성이 될 때까지 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압하에서 농축하여 붉은색 오일을 얻었다. 조생성물을 진공 증류 (150 ℃, 150 밀리토르)에 의해 정제하여 점성 액체 161.78 g을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.77 (s, 3), 5.57 (s, 1), 6.42 (m, 1), 6.60 (d, 1), 7.30 (d, 1).

(b) 2-브로모-5-메톡시-(N,N-디메틸티오카르바모일옥시)페놀 (3).

DMF 1 ℓ 중 2-브로모-5-메톡시페놀 (161.78 g) 및 1,4-디아자비시클로-[2.2.2]-옥탄 (180.03 g)의 교반 용액에 200 g의 디메틸티오카르바모일 클로라이드를 별개로 50 g씩 4번 천천히 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완결한 후, 혼합물을 N_2 분위기하에서 밤새 (18 시간) 교반하였다. 이 기간의 말기에 혼합물을 신속히 교반하면서 증류된 H_2O 4 ℓ에 부었다. 침전된 생성물을 여과하여 수집하고 H_2O로 세척하였다. 조생성물을 4 시간 동안 공기 건조하고 메탄올로부터 결정화하여 백색 결정 (139.19 g)을 얻었다; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38 (s,3), 3.47 (s,3), 3.79 (s,3), 6.71 (m,2), 7.45 (m,1); MS: m/z 290 (M+H).

(c) 4-브로모-3-(N,N-디메틸카르바모일티오)메톡시벤젠 (4)

2-브로모-5-메톡시-(N,N-디메틸티오카르바모일옥시)페놀 (139.19 g) 및 N,N-디에티아닐린 (350 ㎖)의 용액을 탈기시킨 후 (4 회), N_2 하에서 환류하면서 3.5 시간 동안 가열하였다. 얻은 갈색 용액을 약 100 ㎖로 농축하고 (단경로 증류) 잔류물을 신속히 교반하면서 빙냉 6N HCl 500 ㎖에 부었다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 Et_2O 100 ㎖를 첨가하고 형성된 대량의 침전물을 여과에 의해 수거하였다. 황갈색 침전물 (조 생성물)을 간단히 공기 건조하여 두었다. 여액을 Et_2O로 추출하였다. Et_2O 추출물을 합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 여과하고 감압하에서 농축하여 갈색 고체 (또다른 조생성물)를 얻었다. 조생성물을 메탄올로부터 결정화하여 정제하여 회백색 결정 (82.04 g)을 얻었다; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.05 (br s,3), 3.12 (br s,3), 3.79 (s,3), 6.82 (dd,1), 7.19 (d,1), 7.55 (d,1); MS: 290 (M+H).

(d) 4-브로모-3-(메틸티오)-메톡시벤젠 (5)

메탄올 500 ㎖ 중의 KOH (120.01 g)의 교반 용액에 4-브로모-3-(N,N-디메틸카르바모일티오)메톡시벤젠 82.04 g을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 환류하면서 2 시간 동안 가열한 후 0 ℃로 냉각하고 6 N HCl 400 ㎖로 중화시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각하고 DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 감압하에서 농축하여 연갈색 액체를 얻었다. 이러한 액체를 무수 DMF 600 ㎖중에 용해하고 무수 K_2CO_3 80.90 g으로 처리하였다. 얻은 혼합물을 20 분 동안 교반한 후 메틸 요오다이드 68.40 g을 15 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 얻은 혼합물을 N_2 분위기하 실온에서 밤새 (18 시간) 교반하였다. 이 기간의 말기에 반응 혼합물을 증류 H_2O 2.8 ℓ에 붓고 Et_2O로 추출하였다. 유기층을 합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 여과하고 감압하에서 건조하여 연황색 액체 (65.03 g)를 얻었다; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.45 (s,3), 3.80 (s,3), 6.55 (dd,1), 6.66 (d,1), 7.39 (d,1).

(e) 4-히드록시-4-(4-메톡시-2-메틸티오페닐)-N-Cbz-피페리딘 (7)

염화세륨 (III) 7수화물 (181.38 g)을 100 ℃의 고압하에서 2 일 동안 가열한 후 140 ℃에서 2 일 동안 가열하였다. 이 물질을 기계식 교반기가 장치된 건조된 플라스크로 옮기고 무수 THF 700 ㎖중에 현탁시키고 -78 ℃로 냉각하면서 교반하였다. 무수 THF 500 ㎖ 중의 4-브로모-2-(메틸티오)메톡시벤젠을 -78 ℃로 냉각하고 n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M 용액 111.5 ㎖)를 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가하는 동안 반응 플라스크의 온도를 -70 ℃ 미만으로 유지하였다. 이 혼합물을 -78 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하고 넓은 공경의 절연 캐뉼라를 통해 -78 ℃에서 $CeCl_3$의 교반 현탁액을 함유하는 플라스크로 옮겼다. 얻은 복숭아색 현탁액을 -78 ℃에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 1-벤질옥시카르보닐-4-피페리돈 (무수 THF 200 ㎖ 중의 65.1 g) 용액을 캐뉼라를 통해 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완결한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 (18 시간) 교반하였다. 이 기간의 말기에 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 500 ㎖로 켄칭하고 30 분 동안 교반하였다. 유기층을 기울여 따르고 감압하에서 농축하여 두었다. 남아있는 회색 현탁액을 DCM 1 ℓ과 교반하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트 여과 케이크를 DCM으로 세척하였다. 모든 유기 추출물을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하고 농축하여 점성 오일을 얻었고 이를 감압하 실리카상에서 크로마토그래피로 정제 (1:1, EtOAc:헥산)하여 오일 85.00 g을 얻었다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.99 (m,2), 2.12 (m,2), 2.52 (s,3), 3.39 (m,2), 3.81 (s,3), 4.10 (m,3), 5.15 (s,2), 6.71 (dd,1), 6.95 (d,1), 7.24 (d,1), 7.37 (m, 5); MS: 387 (M+H).

(f) 4-(4-메톡시-2-메틸티오페닐)-N-Cbz-피페리딘 (8)

트리에틸실란 (29.12 g) 중의 4-히드록시-4-(4-메톡시-2-(메틸티오)페닐)-N-Cbz-피페리딘 (50.09 g)의 신속히 교반된 빙냉 슬러리에 트리플루오로아세트산 (29.60 g)을 천천히 첨가하였다. 첨가를 완결한 후, 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 (18 시간) 교반하였다. 이 기간의 말기에 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 300 ㎖중에 붓고 DCM로 추출하였다. 추출물을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하고 감압하에서 농축하여 오일을 얻었다. 생성물을 실리카상에서 크로마토그래피로 정제 (40:1 내지 20:1 구배, DMC:EtOAc)하여 오일 42.50 g을 얻었다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.57 (m,2), 1.83 (d,2), 2.46 (s,3), 2.91 (m,2), 3,06 (tt,1), 3.80 (s,3), 4.33 (m,2), 5.14 (s,2), 6.68 (dd,l), 6.76 (d,l), 7.04 (d,l), 7.36 (m,5); MS: m/z 394 (M+Na).

(g) 4-(4-메톡시-2-(S)-메틸술피닐페닐)-N-Cbz-피페리딘 (9)

500 ㎖ 플라스크에 디에틸-D-타르트레이트 11.56 g, 무수 DCM 140 ㎖, 티타늄 (IV) 이소프로폭시드 7.96 g 및 H_2O 0.50 g을 첨가하였다. 연황색 용액을 30 분 동안 교반한 후 DCM 40 ㎖ 중에 용해된 4-(4-메톡시-2-메틸티오페닐)-N-Cbz-피페리딘 10.78 g으로 처리하였다. 이어서 반응 혼합물을 -30 ℃로 미리 냉각된 물/글리콜 조에 침지하였다. 30 분 동안 교반한 후 (조 온도 -36 ℃) 노난중의 tert-부틸히드로퍼옥시드 6M 용액 5.6 ㎖을 반응 혼합물에 천천히 첨가하고 N_2 분위기하에서 6 일 동안 교반하였다 (조 온도 -38 ℃). 이 기간의 말기에 반응물을 H_2O 50 ㎖로 켄칭하고 실온으로 가온하면서 1 시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서 혼합물을 2.5 M NaOH 100 ㎖로 처리하고 20 분 동안 더 교반하고 셀라이트를 통해 여과하여 층을 분리하였다. 여과 케이크를 DCM으로 2회 세척하고 각 부분을 수성층을 추출하는데 사용하였다. 유기 추출물을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하고 감압하에서 농축하였다. 이렇게 얻은 것을 실리카상에서 크로마토그래피로 정제 (4:1, EtOAc:DMC)하여 연황색 오일을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.62 (m,2), 1.79 (m,2), 2.86 (m,3), 2.87 (s,3), 4.34 (m,2), 5.16 (s,2), 7.00 (dd,1), 7.18 (d,1), 7.36 (m,5), 7.52 (d,1); MS: m/z 410 (m+Na).

(h) 4-(4-메톡시-2-(S)-메틸술피닐페닐)피페리딘 (10)

1:1 EtOH:H_2O 20 ㎖ 중의 KOH (1.50 g)의 용액에 4-(4-메톡시-2-(S)-메틸술피닐페닐)-N-Cbz-피페리딘 1.23 g을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 N_2 분위기하에서 환류하면서 18 시간 동안 가열하고 증발시키고 H_2O 10 ㎖중에 용해하고 $CHCl_3$로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하고 감압하에서 농축하였다. 얻은 잔류물을 실리카상에서 크로마토그래피로 정제 (0.5 % 수성 NH_4OH와 함께 19:1, DMC:MeOH)하여 백색 고체 0.38 g을 얻었다.^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.69 (m,2), 1.82 (m,2), 2.38 (m,1), 2.70 (s,3), 2.75 (m,2), 3.22 (m,2), 3.88 (s,3), 7.01 (dd,l), 7.28 (d,l), 7.51 (d,l); MS: 254 (M+H).

(i) N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

스코텐 바우만 (Schotten Baumann) 조건을 사용하여 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]아민 (문헌 [Miller, SC; WO 9512577])을 3-시아노-2-메톡시-1-나프토산과 반응시켜 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드를 얻었다. [^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ9.70-9.64 (m), 8.67-8.57 (m), 8.07-7.97 (m), 7.80 (s), 7.72-7.55 (m), 7.52-7.48 (m), 7.40-7.33 (m), 7.12-7.10 (d), 7.04-7.02 (d), 6.87-6.83 (m), 6.37-6.29 (d), 4.53-4.44 (t), 4.11-4.00 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91-3.73 (m), 3.71 (s), 3.45-3.38 (m), 3.33 (s), 3.14 (s), 2.97-2.95 (d), 2.63 (s), 2.60 (s); MS APCI, m/z = 455 (M^+)]. 표준 스원 (Swern) 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 알코올을 산화시켜 알데히드 N-[2-[(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드를 얻었다. [^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70-9.64 (m), 8.67-8.57 (m), 8.07-7.97 (m), 7.80 (s), 7.72-7.55 (m), 7.52-7.48 (m), 7.40-7.33 (m), 7.12-7.10 (d), 7.04-7.02 (d), 6.87-6.83 (m), 6.37-6.29 (d), 4.53-4.44 (t), 4.11-4.00 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91-3.73 (m), 3.71 (s), 3.45-3.38 (m), 3.33 (s), 3.14 (s), 2.97-2.95 (d), 2.63 (s), 2.60 (s); MS APCI, m/z = 455 (M^+)].

< 실시예 8>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N메틸-2-에톡시-3-시아노-1-나프타미드 시트레이트.

2-에톡시-3-시아노-1-나프토산 (0.106 g), 옥살릴클로라이드 (0.067 g) 및 DMF (약 5 μℓ)의 용액을 1.5 시간 동안 교반한 후 농축하여 2-에톡시-3-시아노-1-나프토일 클로라이드를 백색 잔류물로서 얻고, 이를 바로 사용하였다. 표준 아실화 조건을 사용하여, 2-에톡시-3-시아노-1-나프토일 클로라이드 (0.114 g)를 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.220 g)과 반응시켜 유리 염기 (0.264 g)을 얻고, 이를 시트르산염으로 전환하였다: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ8.70-8.62 (m), 8.08-6.25 (m), 4.64-4.56 (m), 4.23-3.91 (m), 3.171.79 (m), 1.37-1.32 (t, -CH_3), 1.24-1.17 (t, -CH_3); MS APCI, m/z= 676 (M^+).

필요한 2-에톡시-3-시아노-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 에틸 3-에톡시-4-요오도-2-나프토에이트.

3-히드록시-4-요오도-2-나프토산 (2.0 g), 디에틸 술페이트 (2.94 g), 분말 탄산칼륨 (3.52 g) 및 무수 아세톤 (150 ㎖)의 용액을 환류하에서 18 시간 동안 가열하였다. 이 용액을 실온으로 냉각하고, 트리에틸아민 (5 ㎖)을 첨가하고, 30 분 동안 교반을 계속하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 무수 아세톤 (50 ㎖)으로 세척하였다. 여액을 황색 오일로 농축하고, EtOAc로 희석한 후, 1N HCl (100 ㎖), 포화 수성 중탄산나트륨 (100 ㎖), 및 염수 (100 ㎖)로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (황산나트륨), 여과하고, 농축하고 크로마토그래피 (헥산 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 황색 오일 (2.29 g)로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ8.43 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 4.35 (m), 4.04 (q), 1.39 (m); MS APCI, m/z = 393 (M+Na).

(b) 1-요오도-2-에톡시-3-시아노나프탈렌.

문헌 [Wood, JL; Khatri, NA; Weinreb, SM; Tetrahedron Lett; 51, 4907 (1979)]의 과정을 기본으로, 에틸 3-에톡시-4-요오도-2-나프토에이트 (2.29 g)을 크실렌 (100 ㎖)중에 현탁하고 0 ℃로 냉각하고, 디메틸알루미늄 아미드 용액 (약 15.4 mmol)을 첨가하고, 용액을 환류하에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 이어서 용액을 0 ℃로 냉각하고 1N HCl를 첨가하여 pH 2로 산성화하고, EtOAc (3 x 100 ㎖)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨 (150 ㎖) 및 염수 (150 ㎖)로 세척하고, 건조하고 (황산나트륨), 여과하고, 농축하고, 크로마토그래피 (1:1 EtOAc:DCM에 이어 DCM 중 10-20% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (0.778 g)로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ8.68 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.50 (t, 3H).

(c) 메틸 2-에톡시-3-시아노-1-나프토에이트.

1-요오도-2-에톡시-3-시아노나프탈렌 (0.650 g), $Pd(OAc)_2$ (0.045 g), 트리에틸아민 (0.305 g) 및 메탄올 (30 ㎖)의 현탁액을 통해 일산화탄소를 25 분 동안 버블링한 후, 일산화탄소 (1 atm)하 70 ℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉각된 용액을 여과하고, 메탄올 (20 ㎖) 및 DCM (20 ㎖)로 헹구고, 농축하고, 실리카 (3 g)상에 미리흡수시키고, 크로마토그래피 (헥산 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (0.252 g)로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).

(d) 2-에톡시-3-시아노-1-나프토산.

메틸 2-에톡시-3-시아노-1-나프토에이트 (0.252 g) 및 LiOH (0.024 g), THF (5 ㎖), 물 (2 ㎖) 및 메탄올 (2 ㎖)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 용액을 포화 중탄산나트륨으로 희석하고, Et_2O로 추출하였다. 1N HCl을 첨가하여 수성층을 pH 2로 산성화하고, EtO로 추출하였다. 유기층을 물 (30 ㎖) 및 염수 (40 ㎖)로 세척하고, 건조하고 (황산나트륨), 여과하고, 농축시켜 백색 고체 (0.141 g)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ14.00 (b, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

< 실시예 9>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[2-메틸술포닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-2-메톡시-3-시아노-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 방법을 이용하여, 4-(2-메틸술포닐페닐)피페리딘 (문헌 [Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CA; Veale, CA. WO 9516682])을 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드와 반응시켜 표제 화합물로 전환되는 유리 염기를 얻었다.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ8.74-8.64 (m), 8.08-7.98 (m), 7.94-7.90 (m), 7.81-7.70 (m), 7.67-7.48 (m), 7.39-7.34 (t), 7.10-7.05 (m), 6.90-6.83 (m), 6.31-6.28 (d), 4.59-4.51 (t), 4.04 (s), 4.01 (s), 3.95 (s), 3.96 (s), 3.89-3.65 (m), 3.27 (s), 3.23-3.08 (m), 2.72-2.57 (m), 2.44-2.07 (m), 1.88-1.61 (m), 0.84-0.81 (m); MS APCI, m/z = 678 (M^+).

< 실시예 10>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-에틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

표준 아실화 방법에 따라 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐-1-피페리디닐]부틸]-N-에틸아민을 3-시아노-2-메톡시-1-나프토일 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 얻고, 염산염으로 전환하였다. mp 160-180 ℃ (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.7 (br., 1H), 8.67 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.8-6.4 (m, 9H), 3.4 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.0 (m, 6H), 1 (m, 3H); MS APCI, m/z = 676 (M^+).

필요한 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐-1-피페리디닐]부틸]-N-에틸아민을 하기와 같이 제조하였다. N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸 아민 (문헌 [Miller, SC; WO 9512577])을 통상적인 조건하 DCM 중에서 염화아세틸로 아세틸화하였다. 리튬 알루미늄 히드리드를 사용하여 아세트아미드를 환원시켜 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-에틸아민을 얻었다 [^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ7.4 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 5 Hz), 7.0 (d, d, 1H, J=10.5 Hz), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.9-2.6 (m, 6H), 1.95 (m, 3H), 1.5 (m, 3H); MS APCI, m/z = 262 (M^+)]. 디(tert-부틸)디카르보네이트를 사용하여, 아민을 N-Boc 보호된 부가물로 전환하였고 [^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ7.4 (d, 1H, J= 10 Hz), 7.15-7.0 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.0 (br s, 3H); MS APCI, m/z = 262 (M-$C_5H_9O_2$)], 알코올을 옥살릴클로라이드 및 DMSO를 사용하여 표준 스원 조건하에서 산화시켜 알데히드를 얻었다 [^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ 9.7 (s, 1H), 7.4 (d, 1H, J= 10 Hz), 7.2-7.0 (m, 2H), 3.6-2.9 (m, 6H), 1.0 (br., 3H); MS APCI, m/z = 242 (M-$C_5H_9O_2$)]. 이 알데히드를 4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-피페리딘 (문헌 [Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA. WO 9516682])와 표준 환원성 알킬화 조건하에서 반응시켜 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-에틸-N-tert-부틸-카바메이트를 얻었다 [^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ 8.0 (m, 1H), 7.5-7.3 (m, 5H), 7.0 (m, 1H), 3.0 (m, 7H), 2.7 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.0-1.6 (m, 10H), 1.4 (s, 9H), 1.0 (m, 3H); MS APCI, m/z = 597 (M^+)]. 트리플루오로아세트산을 사용하여 Boc 보호기를 제거함으로써 이 물질을 목적하는 아민으로 전환하여 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-에틸아민을 얻었다 [^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) δ 9.6 (br., 1H), 8.3 (br., 1H), 7.95 (d, 1H, J= 10 Hz), 7.5 (d, 1H, J= 10 Hz), 7.4 (d, 1H, J= 10 Hz), 7.3 (d, 1H, J= 5 Hz), 7.05 (d, d, 1H, J= 10,5 Hz), 3.85 (m, 1H), 3.4 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 2.9 (s, 3H), 2.2 (m, 4H), 1.4 (t, 3H, J= 10 Hz); MS APCI, m/z = 567 (M^+)]. 이 물질을 정제하지 않고 사용하였다.

< 실시예 11>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

DCM 중 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-메틸아민 (문헌 [Miller,SC; WO 9512577])의 용액을 10% 중탄산나트륨 수용액과 합하였다. 혼합물을 0 ℃로 냉각하고, DCM 중 3-시아노-2-메톡시-1-나프토일 클로라이드의 용액을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 유기상을 농축하고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드를 얻었다.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.70-9.64 (m), 8.67-8.57 (m), 8.07-7.97 (m), 7.80 (s), 7.727.55 (m), 7.52-7.48 (m), 7.40-7.33 (m), 7.12-7.10 (d), 7.04-7.02 (d), 6.87-6.83 (m), 6.37-6.29 (d), 4.53-4.44 (t), 4.11-4.00 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91-3.73 (m), 3.71 (s), 3.45-3.38 (m), 3.33 (s), 3.14 (s), 2.97-2.95 (d), 2.63 (s), 2.60 (s); MS APCI, m/z = 455 (M^+).

< 실시예 12>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

표준 스원 조건하에서 옥살릴클로라이드 및 DMSO을 사용하여 실시예 11로부터의 생성물을 산화시켜 표제 화합물을 얻었다.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ9.70-9.64 (m), 8.67-8.57 (m), 8.07-7.97 (m), 7.80 (s), 7.72-7.55 (m), 7.52-7.48 (m), 7.40-7.33 (m), 7.12-7.10 (d), 7.04-7.02 (d), 6.87-6.83 (m), 6.37-6.29 (d), 4.53-4.44 (t), 4.11-4.00 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91-3.73 (m), 3.71 (s), 3.45-3.38 (m), 3.33 (s), 3.14 (s), 2.97-2.95 (d), 2.63 (s), 2.60 (s); MS APCI, m/z = 455 (M^+).

< 실시예 13>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4,4-(디메톡시)부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

문헌 [Lorette et al., J. Org. Chem., 1960,25,521]의 방법에 따라 실시예 12로부터의 생성물 (300 mg)을 DCM (5 ㎖) 중 2,2-디메톡시프로판 (0.16 ㎖) 및 4-톨루엔술폰산 (6 mg)과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64-8.62 (m), 8.08-7.98 (m), 7.75-7.58 (m), 7.39-7.37 (m), 7.13-7.06 (m), 6.96-6.92 (d), 6.88-6.84 (m), 6.35-6.32 (d), 4.50-4.42 (t), 4.14-4.11 (m), 3.94 (s), 3.92-3.75 (m), 3.69 (s), 3.45-3.39 (m), 3.23 (s), 3.16 (s), 3.05-3.00 (m), 2.93-2.85 (m), 2.60 (s), 2.04-1.92 (m); MS APCI, m/z = 471 (M-OCH_3).

< 실시예 14>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-메톡시부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

실시예 11 (130 mg)로부터의 생성물을 DMF (2 ㎖) 중 수소화나트륨 (21 mg) 및 요오드화메틸 (0.019 ㎖)의 60% 분산액과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64-8.62 (m), 8.08-7.97 (m), 7.73-7.68 (m), 7.65-7.33 (m), 7.07-7.04 (m), 6.93-6.90 (d), 6.83-6.80 (m), 6.33-6.30 (d), 4.54-4.46 (t), 4.08-4.01 (m), 3.94 (s), 3.79-3.76 (m), 3.68 (s), 3.44-3.23 (m), 3.19 (s), 3.16-2.89 (m), 2.60 (s), 2.02-1.82 (m), 1.36-0.83 (m); MS APCI, m/z = 471 (M^+).

< 실시예 15>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메틸-1-나프타미드 시트레이트.

표준 아실화 조건을 사용하여, 3-시아노-2-메틸-1-나프토일 클로라이드 (0.109 g) (표준 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 3-시아노-2-메틸-1-나프토산으로부터 제조됨)을 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.200 g)와 반응시키고 시트르산염으로 전환하여 표제 화합물 (0.138 g)을 연황색 분말로서 얻었다. MS APCI, m/z = 646 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ8.23-8.17 (m), 8.01-7.96 (m), 7.84-7.80 (m), 7.62-7.29 (m), 7.10 (d), 6.96 (d), 6.79 (d), 6.50 (d), 4.60-4.52 (m), 4.19-4.11 (m), 3.85-3.79 (m), 3.56-3.50 (m), 3.34-3.15 (m), 3.04-2.88 (m), 2.74-2.53 (m), 2.32-1.60 (m); $C_{36}H_{37}Cl_2N_3O_2S$, $1C_6H_8O_7$, $1.3H_2O$의 분석; 이론값: C 58.51, H 5.56, N 4.87, 실측값: C 58.50, H 5.46, N 4.82.

필요한 3-시아노-2-메틸-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 메틸-3-시아노-2-히드록시-1-나프토에이트.

불꽃 건조시킨 250 ㎖ 3-목 플라스크를 금속 마그네슘 (2.42 g, 99.5 mmol)으로 충전하였다. 실온으로 냉각한 후, 디에틸에테르 (80 ㎖), 벤젠 (30 ㎖) 및 요오드 (12.62 g, 49.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에서 2 시간 동안 가열하여 요오드 색이 없어졌다. 실온으로 냉각한 후, 이 용액을 시린지를 통해 벤젠 (30 ㎖) 중 메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프토에이트 (10 g, 41.4 mmol)로 옮겼다. 플라스크 및 첨가 동안 형성된 황색 침전물을 벤젠 (15 ㎖)으로 세척하였다. 반응 혼합물을 환류하에서 1 시간 동안 더 가열하였다. 1N HCl 및 EtOAc를 첨가하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 $Na_2S_2O_4$, NaCl, 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 조생성물을 크로마토그래피 (DCM)에 의해 정제하여 생성물 (6.88 g, 73% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12.82 (s, 1H), 8.81-8.78 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83-7.82 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 4.16 (s, 3H). MS (APCI, 음이온 모드) m/z 225.92 (M^-).

(b) 메틸-3-시아노-2-트리플루오로메탄술포닐옥시-1-나프토에이트.

DCM (140 ㎖) 중 메틸-3-시아노-2-히드록시-1-나프토에이트 (6.24 g, 27.5 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (4.21 ㎖, 30.2 mmol)에 이어 트리플루오메탄술폰산 무수물 (5.05 ㎖, 30.2 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$을 첨가하고, 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 조생성물을 크로마토그래피 (DCM으로 용리함)에 의해 정제하여 생성물 (9.6 g, 97% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.44 (s, 1H), 8.29-8.04 (d, 1H), 7.01-7.98 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.10 (s, 3H).

(c) 메틸-3-시아노-2-메틸-1-나프토에이트.

THF (8 ㎖) 중 메틸-3-시아노-2-트리플루오로메탄술포닐옥시-1-나프토에이트 (0.28 g, 0.779 mmol), K_3PO_4 (0.33 g, 1.55 mmol), 메틸보론산 (0.096 g, 1.55 mmol) 및 (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)-디클로로팔라듐(II)CH_2Cl_2 (64 mg, 0.078 mmol)의 교반 용액을 66 ℃에서 4.5 시간 동안 가열하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하고 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$상에 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 조생성물을 크로마토그래피 (5%, 8% EtOAc/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 생성물 (0.139 g, 78% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). MS m/z 226 (M^+).

(d) 3-시아노-2-메틸-1-나프토산.

THF (7.55 ㎖) 및 물 (3 ㎖) 중 메틸-3-시아노-2-메틸-1-나프토에이트 (0. 139 g)의 용액을 NaOH (1.3 ㎖, 1 N)의 용액으로 처리하였다. 메탄올 (0.5 ㎖)을 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 27 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물로 더 처리하고, DCM으로 추출하였다. 수성층을 1 N HCl로 산성화하고, EtOA로 추출하였다. 추출물을 건조하고 여과하고 용매를 제거하여 생생물 (0.1 g, 77% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.02 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.87-7.62 (m, 3H), 2.59 (s, 3H); MS APCI (음이온 모드) m/z 210.

< 실시예 16>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N메틸-3-브로모-2,4-디메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

표준 아실화 조건을 사용하여, 3-브로모-2,4-디메톡시-1-나프토일 클로라이드 (0.212 g) (3-브로모-2,4-디메톡시-1-나프토산으로부터 표준 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 제조됨)을 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐 부틸]-N-메틸아민 (0.271 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하여, 디에틸 에테르로부터 여과에 의해 단리하여 표제 화합물 (0.433 g)을 연황색 분말로서 얻었다. MS APCI, m/z = 747 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ8.08-7.97 (m), 7.57-7.20 (m), 7.01-6.93 (m), 6.60-6.56 (m), 4.46-4.38 (m), 4.04-3.57 (m), 3.37-2.94 (m), 2.74-2.60 (m), 2.33-1.61 (m); $C_{36}H_{39}BrCl_2N_2O_4S$, $1.6H_8O_7$, $0.8H_2O$의 분석: 이론값; C 52.93, H 5.14, N 2.94, 실측값; C 52.96, H 5.01, N 2.93.

필요한 3-브로모-2,4-디메톡시-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 에틸-3-브로모-2,4-히드록시-1-나프토에이트.

아세토니트릴 (2 ㎖)중 에틸-2,4-디히드록시-1-나프토에이트 (문헌 [A. Bruggink and A. McKillop Tetrahedron Vol. 31, 2607, 1975]) (0.1 g, 0.43 mmol) 의 용액에 N-브로모숙신이미드 (84 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 아세토니트릴을 증발시키고, CCl_4를 첨가하였다. 용액을 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (DCM으로 용리)에 의해 정제하여 생성물 (0.13 g, 93% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8 13.61 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (q, 2H), 1.55 (t. 3H). MS APCI (음이온 모드) m/z 310.84.

(b) 에틸-3-브로모-2,4-디메톡시-1-나프토에이트.

아세톤 (93 ㎖) 중 에틸-3-브로모-2,4-디히드록시-1-나프토에이트 (5.8 g, 18.6 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (6.43 g, 46.6 mmol) 및 디메틸 술페이트 (4.4 ㎖, 46.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류하에서 밤새 가열하고, 용매를 증발시켰다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기층을 $MgSO_4$상에 건조하고, 여과하여 농축하였다. 조생성물을 크로마토그래피 (35% EtOAc/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 생성물 (6.23 g, 99% 수율)을 연황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.13 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

(c) 3-브로모-2,4-디메톡시-1-나프토산.

THF (6 ㎖) 및 물 (4 ㎖) 중 에틸-3-브로모-2,4-디메톡시-1-나프토에이트 (0.613 g)의 용액을 LiOH 모노히드레이트 (0.16 g)로 처리하였다. 메탄올 (0.5 ㎖)을 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 40 분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물을 더 첨가하고 DCM으로 추출하였다. 수성층을 1 N HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 건조하고, 여과하고, 용매를 제거하여, 생성물 (0.33 g, 59% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_3) δ 13.73 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71-7.56 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

< 실시예 17>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-에틸-4-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

표준 아실화 조건을 사용하여, 3-시아노-2-에틸-4-메톡시-1-나프토일 클로라이드 (0.15 g) (3-시아노-2-에틸-4-메톡시-1-나프토산으로부터 표준 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 제조됨)을 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.23 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하고, 디에틸에테르로부터 단리하여, 표제 화합물 (0.117 g)을 백색 분말로서 얻었다. MS APCI, m/z = 690 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34-8.13 (m), 8.00-7.30 (m), 7.10-6.99 (m), 6.81-6.51 (m), 4.53-4.22 (m), 4.70-2.56 (m), 2.30-1.08 (m); $C_{38}H_{41}Cl_2N_3O_3S$, 1 $C_6H_8O_7$, 1.6 H_2O의 분석: 이론값; C 57.97, H 5.77, N 4.61, 실측값; C 57.98, H 5.62, N 4.46.

필요한 3-시아노-2-에틸-4-메톡시-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 에틸-3-시아노-2,4-디메톡시-1-나프토에이트.

DMF (88 ㎖) 중 에틸-3-브로모-2,4-디메톡시-1-나프토에이트 (실시예 16) (11.2 g, 33.0 mmol)의 용액에 CuCN (3.00 g, 33.5 mmol) 및 2 방울의 피리딘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 예열된 오일 조 (185 ℃)에 넣고, 6 시간 동안 가열하였다. 고온 용액을 130 g의 얼음을 함유하는 진한 NH_4OH (130 ㎖)에 부었다. 얻어진 현탁액을 DCM으로 추출하고, 1 N HCl, 물로 세척하고, $MgSO_4$상에 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 조생성물을 크로마토그래피 (3-8% EtOAc/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 생성물 (3.81 g, 40% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.20 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 4.52 (q, 2H), 4.36 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 1.48 (t, 3H).

(b) 에틸-3-시아노-2-히드록시-4-메톡시-1-나프토에이트.

실시예 15, 단계 (a)에 기재된 방법에 따라, 에틸-3-시아노-2,4-디메톡시-1-나프토에이트 (3.71 g, 13.0 mmol)을 황색 고체로서의 표제 화합물 (1.89 g, 54% 수율)로 전환하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 13.37 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 4.58 (q, 2H), 4.49 (s, 3H), 1.54 (t, 3H); MS m/z 272.02 (M^+).

(c) 에틸-3-시아노-4-메톡시-2-트리플루오로메탄술포닐옥시-1-나프토에이트.

실시예 15, 단계 (b)에 기재된 방법에 따라, 에틸-3-시아노-2-히드록시4-메톡시-1-나프토에이트 (1.89 g, 6.97 mmol)을 황색 오일로서의 표제 화합물 (2.85 g, 정량적)로 전환하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.31 (t, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 4.54 (q, 2H), 4.45 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

(d) 에틸-3-시아노-4-메톡시-2-비닐-1-나프토에이트.

21 ㎖의 무수 디옥산 중 에틸 3-시아노-4-메톡시-2-트리플루오로메탄술포닐옥시-1-나프토에이트 (1.84 g, 4.56 mmol)의 용액에 트리부틸비닐틴 (1.47 ㎖, 5.03 mmol), LiCl (0.58 g, 13.7 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.11 g, 0.09 mmol)를 첨가하고, 2,6-디-t-부틸-4-메틸페놀의 결정 몇개를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 환류하에서 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 KF 용액 (30 ㎖)으로 처리하고, 30 분 동안 교반하였다. EtOAc로 희석한 후, 혼합물을 여과하고, 물 및 포화 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$상에 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 크로마토그래피 정제 (헥산, 3% 및 4% EtOAc/헥산) 후, 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (1.09 g, 85% 수율). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.24 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 4.48 (q, 2H), 4.28 (s, 3H), 1.41 (t, 3H). MS m/z 282.04 (M^+).

(e) 에틸-3-시아노-2-에틸-4-메톡시-1-나프토에이트.

에탄올 75 ㎖ 중 에틸-3-시아노-4-메톡시-2-비닐-1-나프토에이트 (1.09 g, 3.87 mmol)의 용액에 5% Pd/C (0.16 g)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 50 psi의 수소하에서 진탕시켰다. 용액을 여과하고, 에탄올로 세척하고, 증발시켜 생성물을 황색 고체로서 얻었다 (1.09 g, 99% 수율). ^1H NMR ($CDC1_3$) δ 8.20 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.53 (q, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.96 (q, 2H), 1.46 (t, 3H), 1.35 (t, 3H); MS m/z 284.04 (M^+).

(f) 3-시아노-2-에틸-4-메톡시-1-나프토산.

THF (13 ㎖) 및 물 (9 ㎖) 중 에틸-3-시아노-2-에틸-4-메톡시-1-나프토에이트 (1.09 g)의 용액을 LiOH 모노히드레이트 (0.34 g)로 처리하였다. 메탄올 (0.5 ㎖)을 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 22 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물로 더 처리하고, DCM으로 추출하였다. 수성 층을 1N HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 건조하고, 여과하고, 용매를 제거하여, 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 크로마토그래피 (DCM 중 1-5% MeOH 및 1% HOAc로 용리함)에 의해 정제하여 생성물 (0.14 g, 14% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.86 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.88 (q, 2H), 1.31 (t, 3H). MS APCI (음이온 모드) m/z 253.88.

< 실시예 18>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프타미드 시트레이트.

표준 아실화 조건을 사용하여, 3-시아노-2-에틸-1-나프토일 클로라이드 (1.33 g) (3-시아노-2-에틸-1-나프토산으로부터 표준 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 제조됨)을 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (2.29 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하여 표제 화합물 (3.57 g)을 연황색 분말로서 얻었다. MS APCI, m/z= 660.32 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31-8.19 (m), 7.99-7.82 (m), 7.57-7.31 (m), 7.14-7.11 (d), 7.00-6.98 (m), 6.80 (d), 6.53-6.50 (m), 4.60 (t), 4.38 (t), 3.69-3.49 (m), 3.32-2.55 (m), 2.37-1.61 (m), 1.39-1.10 (m); $C_{37}H_{39}Cl_2N_3O_2S$, 1 $C_6H_8O_7$, 1.35 H_2O의 분석: 이론값; C 58.88, H 5.71, N 4.79, 실측값; C 58.86, H 5.57, N 4.70.

필요한 3-시아노-2-에틸-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프토에이트.

에탄올 500 ㎖ 중 메틸-3-시아노-2-비닐-1-나프토에이트 (실시예 24) (5.98 g, 25.2 mmol)의 용액에 탄소상 5% Pd (1.5 g)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 6 시간 동안 50 psi의 수소하에서 진탕시켰다. 용액을 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 에탄올을 증발시켜 생성물을 황색 고체로서 얻었다 (5.39 g, 89% 수율). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.96 (q, 2H), 1.37 (t, 3H); MS m/z 239.98 (M+H). 다르게는, 메틸보론산 대신 트리에틸보란을 사용한 것을 제외하고는 실시예 15 (b)에 기재된 과정에 따라 메틸-3-시아노-2-트리플루오로메탄술포닐옥시-1-나프토에이트 (실시예 15 (b))의 반응에 의해 메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프토에이트를 제조할 수 있다.

(b) 3-시아노-2-에틸-1-나프토산

트리메틸실릴 요오다이드 10 g 중 메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프토에이트 (4.87 g, 20.4 mmol)의 용액을 75 ℃에서 밤새 가열하였다. 1 N HCl을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 조생성물을 크로마토그래피 (5 % MeOH/DCM과 1% HOAc)에 의해 정제하여 생성물을 황색 고체로서 얻었다 (4.35 g, 95 % 수율). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17-8.09 (dd, 1H), 7.89-7.77 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 2.91 (q, 2H), 1.29 (t, 3H); MS (APCI 음이온 모드) m/z 223.90 (M+H).

< 실시예 19>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[2-메틸술포닐페닐-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소-부틸]-N-메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프타미드 (0.301 g)을 4-(2-메틸-술포닐페닐)-1-피페리딘 (0.162 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하여 표제 화합물 (0.359 g)을 백색 분말로서 얻었다. MS APCI, m/z= 577 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25-8.19 (m), 8.06 (m), 7.84-7.82 (m), 7.63-7.34 (m), 7.13 (d), 7.00-6.97 (d), 6.81-6.80 (d), 6.52-6.45 (m), 4.61 (t), 4.44-4.35 (m), 3.68-3.64 (m), 3.50-2.55 (m), 2.32-1.74 (m), 1.59 (s), 1.39-1.07 (m); $C_{37}H_{39}Cl_2N_3O_3S$, 1.0 $C_6H_8O_7$, 0.8 H_2O의 분석: 이론값; C 58.47, H 5.55, N 4.76, 실측값; C 58.54, H 5.44, N 4.62.

필요한 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프타미드를 하기와 같이 제조하였다.

(a) N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프타미드.

DCM (25 ㎖) 및 1 N NaOH (4.44 ㎖) 중 (S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸-N-메틸아민 (0.882 g, 3.55 mmol)의 교반 냉각 (0 ℃) 혼합물에 DCM (10 ㎖) 중 3-시아노-2-에틸-1-나프토일 클로라이드 (0.866 g, 3.55 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 2.5 시간 동안 교반하고, H_2O 및 DCM을 첨가하고 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 크로마토그래피 (Et_2O 중 0%, 50%, 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.25 g, 77%)을 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28-8.18 (m), 7.86-7.79 (m), 7.61-7.45 (m), 7.37-7.31 (m), 7.08-7.05 (d), 6.96-6.94 (d), 6.76 (d), 6.50-6.44 (m), 4.64-4.56 (m), 4.42 (m), 3.71-3.03 (m), 2.73-2.69 (m), 2.58-2.55 (d), 2.05-1.63 (m), 1.52-1.16 (m); MS m/z 455.23 (M+H).

(b) N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프타미드.

DCM (10 ㎖) 중 옥살릴클로라이드 (0.33 ㎖, 3.78 mmol)의 교반 냉각 (-78 ℃) 용액에 DCM (5 ㎖) 중 DMSO (0.54 ㎖, 7.58 mmol)을 적가하였다. 용액을 -78 ℃에서 5 분 동안 교반하고, DCM (6.0 ㎖) 및 DMSO (2.9 ㎖) 중 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸-N-메틸-3-시아노-2-에틸-1-나프타미드 (1.15 g, 2.52 mmol)의 용액을 적가하였다. 용액을 -78 ℃에서 15 분 동안 교반한 후, 트리에틸아민 (2.11 ㎖, 15.1 mmol)을 첨가하였다. -78 ℃에서 30 분 동안에 이어, 실온에서 2 시간 동안 교반을 계속하였다. 1 N HCl (75 ㎖) 및 DCM (75 ㎖)을 첨가하고, 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하였다. 크로마토그래피 (DCM 중 50 % EtO)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.01 g, 89%)을 백색 페이스트성 고체로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s), 9.57 (s), 8.28-8.19 (m), 7.92-7.78 (m), 7.61-7.46 (m), (m), 6.99-6.97 (d), 6.94-6.91 (d), 6.73 (d), (dd), 6.38 (d), 4.68-4.54 (m), 3.82-3.80 (m), 3.61-3.45 (m), 3.34-3.27 (m), 3.08-2.91 (m), 2.71-2.52 (m), 2.06-2.02 (m), 1.35-1.29 (m), 1.08-1.03 (t); MS m/z 453.15 (M+H).

< 실시예 20>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-3시아노-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

3-시아노-2-메톡시-1-나프토산 (155 mg)을 표준 조건하에서 옥살릴클로라이드와 반응시켜 산 클로라이드를 얻고, 정제하지 않고 사용하였다. 산 클로라이드를 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐-1-피페리디닐]부틸]-아민 (300 mg) 및 트리에틸아민과 표준 아실화 조건하에서 합하고, 추출하고, 크로마토그래피 (DCM 중 5 % 메탄올) 정제하고, 표준 조건하에서 시트르산염으로 전환한 후, 생성물을 백색 분말 (300 mg, 67%)로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76-8.61 (m), 8.56 (s), 8.02-8.00 (d), 7.84-7.80 (m), 7.69-7.55 (m), 7.53-7.47 (m), 7.45-7.25 (m), 7.19-7.17 (d), 3.89 (s), 3.86-3.75 (m), 3.56-3.50 (m), 3.44-3.27 (m), 3.07-3.04 (m), 2.94-2.90 (m), 2.82-2.79 (m), 2.65 (s), 2.222.15 (m), 2.13-1.92 (m), 1.76-1.39 (m); MS APCI, m/z = 648 (M^+).

필요한 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-아민을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 2-[(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-(메틸술피닐)페닐]-1-피페리디닐]부틸]-프탈이미드.

4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-피페리딘 (5.06 g)을 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸-프탈이미드 (문헌 [Bernstein, PR; Miller, SC. EP 709376,1996]) (8.2 g)과 표준 아민화 조건하 나트륨 시아노보로히드리드의 존재하에서 반응시키고, 추출하여 크로마토그래피 (DCM 중 5% 메탄올) 정제한 후, 생성물 (6.0 g, 46%)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85-7.78 (m), 7.57-7.56 (d), 7.53-7.46 (m), 7.41-7.38 (m), 7.24-7.19 (dd), 3.86-3.75 (m), 3.39-3.34 (m), 3.19-3.16 (m), 2.89-2.85 (d), 2.79-2.75 (d), 2.64 (s), 2.62-2.57 (m), 2.19-2.15 (m), 2.10-2.08 (m), 1.90-1.79 (m), 1.69-1.54 (m); MS APCI, m/z = 569 (M^+).

(b) N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-아민.

2-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-(메틸술피닐)페닐]-1-피페리디닐]부틸]프탈이미드 (6.13 g)을 메탄올 (100 ㎖) 중에 용해하고, 히드라진 (0.8 ㎖)을 적가하고, 혼합물을 환류하에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 희석하고, 염수로 추출하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하고, 추출하여 크로마토그래피 (DCM 중 5-10% 메탄올, 1% NH_4OH) 정제한 후, 유리성 고체 (4.7 g, 정량적임)로서 아민을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85-7.81 (m), 7.56-7.40 (m), 7.25-7.19 (dd), 3.39-3.20 (m), 2.93-2.89 (m), 2.82-2.71 (m), 2.65 (s), 2.30-2.07 (m), 1.93-1.87 (m), 1.71-1.57 (m); MS APCI, m/z = 439 (M^+).

< 실시예 21>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]-부틸]-N-메틸-3-시아노-2-(1-프로페닐)-1-나프타미드 시트레이트.

표준 아실화 조건을 사용하여, 3-시아노-2-(1-프로페닐)-1-나프토일 클로라이드 (0.028 g) (3-시아노-2-(1-프로페닐)-1-나프토산으로부터 표준 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 제조됨)을 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.055 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하여 백색 분말로서 표제 화합물을 얻었다. MS APCI, m/z = 672 (M^+); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d), 7.93-7.80 (m), 7.51 (m), 6.61-6.47 (m), 3.49 (m), 3.43-3.21 (m), 2.72-2.36 (m), 2.00-1.93 (m); mp 112 ℃.

필요한 3-시아노-2-(1-프로페닐)-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 메틸-3-시아노-2-알릴-1-나프토에이트.

DMF (10 ㎖) 중 메틸-3-시아노-2-트리플루오로메탄술포닐옥시-1-나프토에이트 (실시예 15) (0.310 g, 0.86 mmol), 무수 리튬 클로라이드 (0.307 g, 7.25 mmol), 트리페닐포스핀 (0.136 g, 0.52 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (0.073 g, 0.10 mmol)의 교반 용액에 알릴트리부틸틴 (0.535 ㎖, 1.73 mmol)을 첨가하였다. 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀의 결정을 첨가하고, 혼합물을 질소하 120 ℃에서 45 분 동안 가열하였다. 물 (15 ㎖) 및 디에틸 에테르 (15 ㎖)를 첨가하고, 유기상을 1N HCl (3 x 50 ㎖) 및 포화 수성 KF (3 x 50 ㎖)로 연속하여 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하고, 컬럼 크로마토그래피 (15% 에테르/헥산)로 정제하여 무색 오일로서 생성물을 얻었다 (0.040 g, 14%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.04-5.91 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (m, 2H).

(b) 3-시아노-2-(1-프로페닐)-1-나프토산.

THF (3 ㎖) 및 물 (1 ㎖) 중 메틸-3-시아노-2-알릴-1-나프토에이트 (0.040 g, 0.16 mmol)의 용액을 LiOH 모노히드레이트 (0.020 g, 0.48 mmol) 및 MeOH (3 ㎖)로 처리하고, 환류하에서 72 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하고, 물 및 1N NaOH로 더 처리하고, DCM (3 x 25 ㎖)으로 추출하였다. 수성층을 산성화하고 (1N HCl), 얻어진 백색 침전물을 DCM (3 x 50 ㎖)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여, 황색 오일로서 생성물을 얻었다 (0.026, 70 %). MS APCI, m/z = 236 (M^+); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.44 (m, 1H), 1.95 (m, 3H).

< 실시예 22>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-브로모-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

표준 아실화 조건을 사용하여, 3-브로모-2-메톡시-1-나프토일 클로라이드 (0.149 g, 0.50 mmol) (3-브로모-2-메톡시-1-나프토산으로부터 표준 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 제조됨)을 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.226 g, 0.50 mmol)과 반응시키고, 시트르산염을 전환하여 미색 분말로서 표제 화합물 (0.150 g, 42%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (m), 7.92-7.75 (m), 7.56-7.40 (m), 6.27 (m), 3.82 (s), 3.59 - 3.10 (m), 2.89-2.50 (m), 1.81 (m); MS APCI, m/z = 717 (M^+).

필요한 3-시아노-2-메톡시-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 메틸-2-히드록시-1-나프토에이트

아세톤 (400 ㎖) 중 2-히드록시-1-나프토산 (15.40 g, 0.082 mol)의 용액에 $NaHCO_3$ (6.88 g, 0.082 mol)에 이어 디메틸술페이트 (23.23 ㎖, 0.246 mol)을 첨가하고, 환류하에서 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 (150 ㎖)로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, 건조하고, 농축하여, 생성물 (16.05 g, 97 %)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.94 (s, 3H); MS APCI, m/z = 201 (M^-).

(b) 메틸-2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프토에이트.

아세트산 (225 ㎖) 중 메틸-2-히드록시-1-나프토에이트 (16.50 g, 0.082 mol)의 용액에 탄소상 10% Pd (1.65 g, 10 중량%)을 첨가하고, 혼합물을 수소하 (50 psi) 60 ℃에서 48 시간 동안 진탕하였다. 혼합물을 여과하고, 건조하고, 농축하여, 생성물 (15.99 g, 95%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.90 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.73 (m, 4H); MS (APCI, 음이온 모드), m/z = 205 (M^-).

(c) 메틸-3-브로모-2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프토에이트.

아세트산 (180 ㎖) 중 메틸-2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프토에이트 (10.40 g, 0.050 mol) 및 아세트산나트륨 (7.44 g, 0.090 mol)의 용액에 아세트산 (72 ㎖) 중 브롬 (10.47 g, 0.066 mol)의 용액을 적가하였다. 80 ℃에서 1 시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 냉각하고 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 건조하고, 농축하고, 크로마토그래피 (헥산 중 2% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (11.13 g, 77%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.66 (m, 4H); MS APCI, m/z = 283 (M^+).

(d) 메틸-3-브로모-2-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프토에이트.

아세톤 (250 ㎖) 중 메틸-3-브로모-2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프토에이트 (11.13 g, 0.039 mol)의 용액에 디메틸술페이트 (4.43 ㎖, 0.047 mol) 및 탄산칼륨 (6.48 g, 0.047 mol)를 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 트리에틸아민 (25 ㎖)을 첨가하였다. 0.5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 농축하고, EtOAc (100 ㎖)로 희석하고, 1N HCl, 포화 수성 $NaHCO_3$, 및 염수로 연속 세척하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고, 여과하고, 농축하고, 크로마토그래피 (헥산 중 3% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (7.3 g, 63 %). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.31 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.75 (m, 4H).

(e) 메틸 3-브로모-2-메톡시-1-나프토에이트.

10 ㎖의 사염화탄소 중 메틸 3-브로모-2-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-카르복실레이트 (1.00 g, 3.34 mmol), N-브로모숙신이미드 (1.31 g, 7.35 mmol) 및 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (50 mg)의 혼합물을 환류하에서 18 시간 동안 교반하였다. 숙신이미드를 냉각 혼합물로부터 여과하고, 사염화탄소로 잘 세척하고, 여액을 메틸 3,5,8-트리브로모-2-메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-카르복실레이트로 주로 구성된 황색 오일로 농축하였다 [^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.33 (d, 2, J=9Hz), 2.68 (d, 2, J=12Hz), 3.89 (s, 3), 3.99 (s, 3), 5.54 (bs, 1), 5.83 (bs, 1), 7.62 (s, 1)]. 오일을 10 ㎖의 크실렌중에 용해하고, 환류하에서 11 시간 동안 가열하고, 그 동안 HBr이 배출되었다. 냉각 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 DCM중에 용해하고, 크로마토그래피 (헥산 중 0-5% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 (0.48 g, 48%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.98 (s, 3), 4.06 (s, 3), 7.46 (t, 1, J=9 Hz), 7.53 (t, 1, J=9Hz), 7.73 (d, 1, J =9 Hz), 8.15 (s, 1). MS APCI, m/z = 297 (M^+).

(f) 3-브로모-2-메톡시-1-나프토산

THF (6 ㎖) 및 물 (2 ㎖) 중 메틸-3-브로모-2-메톡시-1-나프토에이트 (0.250 g, 0.85 mmol)의 용액을 LiOH 모노히드레이트 (0.079 g, 1.88 mmol) 및 MeOH (3 ㎖)로 처리하고, 환류하에서 48 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하고, 물 및 1N NaOH로 희석한 후, DCM으로 추출하였다. 수성층을 (1N HCl)로 산성화하고, 얻어진 백색 침전물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고, 여과하고, 농축하여, 생성물을 황색 오일로서 얻었다 (0.230 g, 97 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.8 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 3.91 (s, 3H); MS APCI (음이온 모드), m/z = 281 (M^-).

< 실시예 23>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[2-(S)-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1-나프타미드 시트레이트.

2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-시아노-1-나프토산의 용액을 표준 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 상응하는 산 클로라이드로 전환하였다. 이 물질 (0.063 g)을 표준 아실화 조건을 사용하여 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐-1-피페리디닐 부틸]-N-메틸아민 (0.096 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하였다.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78-8.73 (m), 8.14-6.85 (m), 6.20-6.17 (m), 4.84-4.43 (m), 4.072-1.78 (m); MS APCI, m/z = 730 (M^+)).

필요한 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-시아노-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 메틸 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-시아노-1-나프토에이트.

메틸 3-시아노-2-히드록시-1-나프토에이트 (실시예 15, 단계 (a)) (0.050 g) 및 분말 탄산칼륨 (0.060 g)을 4 ㎖의 무수 아세톤중에서 합하였다. 2,2,2-트리플루오로에틸트리플레이트 (0.102 g)을 첨가하고, 현탁액을 환류하에서 2 시간 동안 가열하였다. 현탁액을 냉각하고, 여과하고, 감압하에서 농축하여 백색 고체를 얻었다. 이 고체를 EtOAc중에 용해하고, 소형 실라카겔 칼럼을 통해 여과하였다. 얻어진 용액을 감압하에서 농축하여 생성물 (0.075 g)을 백색 고체로서 얻었다.^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s), 7.92-7.88 (m), 7.75-7.69 (dd), 7.65-7.60 (dd), 4.65-4.57 (q), 4.07 (s); 19F NMR (282 MHz, 1H 탈커플링됨, $CFCl_3$) δ -72.37 (s).

(b) 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-시아노-1-나프토에이트.

메틸 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-시아노-1-나프토에이트 (0.075 g) 및 LiOH 모노히드레이트 (0.015 g)을 3 ㎖의 THF, 1 ㎖의 물, 및 1 ㎖의 MeOH의 용액 중에 용해하였다. 이 용액을 환류하에서 4 시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 1N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 산성화 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$로 염기 (pH 8)로 만들고, 밤새 교반하였다. 용액을 분리 깔대기로 옮기고, 15 ㎖의 물을 첨가하고, 용액을 30 ㎖의 디에틸 에테르로 추출하였다. 수성상을 1N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 백색 현탁액을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축하여 생성물 (0.057 g)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.30 (b), 8.79 (s), 8.18-8.12 (d), 7.94-7.91 (d), 7.86-7.81 (dd), 7.75-7.69 (dd), 4.90-4.79 (q).

< 실시예 24>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N

메틸-3-시아노-2-비닐-1-나프타미드 시트레이트.

표준 아실화 조건을 사용하여, 3-시아노-2-비닐-1-나프토일 클로라이드 (0.086 g) (3-시아노-2-비닐-1-나프토산으로부터 표준 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 제조됨)를 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.167 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하여 표제 화합물 (0.220 g)을 미색 분말로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72-8.64 (m), 8.11-5.41 (m), 4.57-4.49 (m), 4.29-4.06 (m), 4.06 (b), 3.69-1.78 (m); MS APCI, m/z = 658 (M^+).

필요한 3-시아노-2-비닐-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 메틸 3-시아노-2-비닐-1-나프토에이트.

무수 디옥산 4 ㎖ 중 메틸 3-시아노-2-트리플루오로메탄술포닐옥시-1-나프토에이트 (실시예 15) (0.150 g, 0.417 mmol)의 용액에 트리부틸비닐틴 (0.134 ㎖, 0.459 mmol), LiCl (0.053 g, 1.252 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.024 g, 0.020 mmol) 및 2,6-디-t-부틸-4-메틸페놀의 결정 몇개를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 환류하에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, KF 용액 (10 ㎖ H_2O 중 1 g KF)으로 처리하고, 30 분 동안 교반하였다. EtOAc로 희석한 후, 혼합물을 여과하고, 물 및 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 크로마토그래피 정제 (헥산 중 0-10% EtOAc) 후, 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (0.088 g, 88%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s), 7.89-7.84 (d), 7.817.78 (d), 7.72-7.66 (dd), 7.64-7.56 (dd), 7.07-6.97 (dd), 5.90-5.84 (d), 5.75-5.71 (d), 4.01 (s).

(b) 3-시아노-2-비닐-1-나프토에이트.

메틸 3-시아노-2-비닐-1-나프토에이트 (0.087 g, 0.366 mmol) 및 LiOH 모노히드레이트 (0.023 g, 0.550 mmol)를 3 ㎖의 THF, 1 ㎖의 물, 및 1 ㎖의 MeOH 중에서 합하였다. 용액을 환류하에서 6 시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각하고, 10 ㎖의 포화 수성 $NaHCO_3$을 첨가하였다. 용액을 20 ㎖의 Et_2O로 추출하고, 수성상을 1 N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축하여 백색 고체를 얻었다. 고체를 MeOH 및 톨루엔으로 처리하고, 감압하에서 농축하였다. 고체를 다시 MeOH 및 톨루엔으로 처리하고, 감압하에서 농축하여 생성물 (0.075 g, 91 % 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.08 (b), 8.73 (s), 8.14-8.11 (d), 7.89-7.70 (m), 7.06-6.96 (dd), 5.96-5.90 (d), 5.81-5.77 (d).

< 실시예 25>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[2-티아졸-2-일옥시페닐]-1-피페리디닐]부틸-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

4-[2-티아졸-2-일옥시페닐]-피페리딘 트리플루오로아세테이트를 표준 환원성 아민화 조건을 사용하여 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드와 반응시키고, 시트르산염으로 전환하였다 (25% 수율). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d), 8.03 (m), 7.78-7.19 (m), 7.08-6.80 (m), 6.31 (d), 4.52 (t), 4.06-3.94 (m), 3.93 (d), 3.92-3.70 (m), 3.54-1.60 (m). MS APCI, m/z = (M^+); 699.

필요한 4-[2-티아졸-2-일옥시페닐]-피페리딘을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 4-[2-[(5-브로모티아졸-2-일)옥시]페닐]-1-N-Cbz-1-피페리딘.

2,5-디브로모티아졸 (430 mg)을 질소하 DMF 중에 용해하고, 여기에 4-(2-히드록시페닐)-N-Cbz-피페리딘 (500 mg) 및 탄산칼륨 (670 mg)을 첨가하였다. 반응물을 100 ℃에서 밤새 가열한 후, 냉각되도록 하였다. 이를 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조하고, 여과하여, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 생성물 (500 mg)을 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.13 (m, 1OH), 5. 15 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.63 (m, 2H). MS APCI, m/z= (M^+); 473.

(b) 4-[2-[티아졸-2-일옥시]페닐]-피페리딘 트리플루오로아세테이트.

4-[2-[(5-브로모티아졸-2-일)옥시]페닐-1-N-Cbz-1-피페리딘 (500 mg)을 질소하에서 2-프로판올 (20 ㎖) 중에 용해하고, 여기에 탄소상 10% 팔라듐 (220 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 (50 psi)하에서 밤새 진탕하였다. 이를 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 이어서 잔류물을 TFA (10 ㎖) 중에 용해하고, 환류하에서 10 분 동안 가열하고, 냉각하고, 감압하에서 농축하였다. 이를 EtOAc 및 수성 중탄산나트륨사이에 분배하고, 층을 분리하고, 유기층을 건조하고, 감압하에서 농축하여 목적 화합물 (370 mg)을 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.16 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 3.52 (d, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.02 (m, 4H). MS APCI, m/z= (M^+); 261.

< 실시예 26>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-3-시아노-2-메틸술포닐옥시-1-나프타미드 시트레이트.

4-[(S)-2-메틸술피닐-페닐]-피페리딘[(S)-2-메틸술피닐-페닐]-피페리딘 (0.215 g, 0.900 mmol)을 나트륨 보로히드리드의 존재하 표준 환원성 아민화 조건하에서 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-3-시아노-2-메틸술포닐옥시-1-나프타미드 (0.454 g, 0.900 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 구배 크로마토그래피 (2-4% MeOH/DCM으로 용리함)에 의해 정제하여 생성물 (0.513 g, 80% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.68 (m, 4H), 7.43 (m, 4H), 7.16 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.03-1.70 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.31 (m, 3H); MS APCI, m/z = 712 (M^+); $C_{35}H_{35}N_3O_5S_2Cl_2$, 1.0 $C_6H_8O_7$, 1.0 물의 분석: 이론값; C 53.36, H 4.91, N 4.55, 실측값; C 53. 31, H 4.86, N 4.49.

(a) N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

스코텐 바우만 조건을 사용하여, 3-시아노-2-메톡시-1-나프토일 클로라이드 (3.99 g, 16.29 mmol)를 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]아민과 반응시키고, 크로마토그래피 (DCM 중 0.5-5% MeOH)에 의해 정제하여 생성물 (5.51 g, 77% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65-7.32 (m, 5H), 7.14 (dd, 1H), 6.18 (t, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.8-3.68 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.77 (m, 1H); MS APCI, m/z = 443 (M^+).

(b)N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-tert-부틸디메틸실릴옥시부틸]-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

전형적인 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 (5.51 g, 12.46 mmol)를 DCM 중 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (2.81 g, 18.69 mmol) 및 트리에틸아민 (2.02 g)과 반응시킨 후, 크로마토그래피 (헥산 중 50-70% Et_2O로 용리함)에 의해 정제하여 생성물 (6.48 g, 94% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.2 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.62-7.36 (m, 5H), 7.16 (dd, 1H), 6.14 (t, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.016 (s, 6H); MS APCI, m/z = 557 (M^+).

(c)N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-tert-부틸디메틸실릴옥시부틸]-3-시아노-2-히드록시-1-나프타미드.

자성 교반기 및 마드네슘 칩 (chip) (0.68 g, 27.96 mmol)을 함유하는 250 ㎖ 3-목 플라스크를 불꽃 건조하고, 질소 하에서 냉각되도록 하였다. 디에틸 에티르 (30 ㎖), 벤젠 (15 ㎖) 및 요오드 (3.55 g, 13.98 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 환류하에서 2 시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 용액을 캐뉼라를 통해 108 ㎖의 벤젠 중 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-tert-부틸디메틸실릴옥시부틸]-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 (6.48 g, 11.65 mmol)를 함유하는 플라스크로 옮겼다. 환류하에서 가열을 1 시간 동안 계속한 후, 실온으로 냉각하였다. 1N HCl 및 DCM를 이어서 도입하고, 15 분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에 건조하고, 여과하고, 농축하여 정량적 수율의 연황색 고체를 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.91 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.45-7.13 (m, 6H), 6.28 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.62-3.25 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.70 (s, 9H),. 011 (s, 6H); MS APCI, m/z = 543 (M^+).

(d)N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-tert-부틸디메틸실릴옥시부틸]-3-시아노-2-메탄-술포닐옥시-1-나프타미드.

전형적인 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-tert-부틸디메틸실릴옥시부틸]-3-시아노-2-히드록시-1-나프타미드 (2.40 g, 4.42 mmol)을 DCM 중 메탄술포닐 클로라이드 (0.51 g, 4.95 mmol) 및 트리에틸아민 (1.13 g)와 반응시킨 후, 크로마토그래피 (40% 헥산/Et_2O로 용리함)에 의해 정제하여 생성물 (1.82 g, 67% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.47-7.4 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 6.27 (t, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.028 (s, 6H); MS APCI, m/z = 621 (M^+).

(e) N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-3-시아노-2-메탄술포닐옥시-1-나프타미드.

CH_3CN 중 5% HF를 함유 (44.2 ㎖의 49% 수성 HF 및 397.6 ㎖의 CH_3CN로 구성됨)하는 둥근 바닥 플라스크중에서 40 ㎖의 CH_3CN 중 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-tert-부틸디메틸실릴옥시부틸]-3-시아노-2-메탄술포닐옥시-1-나프타미드 (2.74 g, 4.42 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, DCM, 물을 첨가하여 반응물을 켄칭한 후, $NaHCO_3$를 첨가하여 pH 7로 조절하였다. 유기층을 수거하고, 물로 2회 세척하고, 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 이 물질을 크로마토그래피 (DCM 중 0.5-2.0% MeOH)에 의해 정제하여 생성물 (2.14 g, 96% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.64 (m, 1H); MS APCI, m/z = 507 (M^+).

(f) N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸-3-시아노-2-메틸술포닐옥시-1-나프타미드.

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸-3-시아노-2-메탄술포닐옥시-1-나프타미드를 DCM 중 표준 스원 산화 조건하에서 옥살릴클로라이드 및 DMSO와 반응시켰다. DCM으로부터 수성 추출 후, 구배 크로마토그래피 (DCM 중 1%, 20%, 및 50% Et_2O)에 의해 정제하여 생성물 (24% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ8.35 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.82-7.69 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 2H); MS APCI, m/z = 505 (M^+).

< 실시예 27>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[2-(메톡시-1,2-디옥소에틸아미노)페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드를 표준 환원성 아민화 조건하에서 4-(2-(메톡시-1,2-디옥소에틸아미노)페닐)피페리딘 히드로클로라이드와 반응시켰다. 생성물을 시트르산염으로 전환하고, 백색 분말로서 회수하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ8.62 (m), 8.04 (m), 7.80-6.83 (m), 6.33 (m), 4.52 (m), 3.95 (s), 3.85 (s), 3.33 (m), 3.20-2.60 (m), 2.65-2.40 (m), 2.30-1.65 (m); MS APCI, m/z = 701 (M+H).

필요한 4-(2-(메톡시-1,2-디옥소에틸아미노)페닐)피페리딘 히드로클로라이드를 하기와 같이 제조하였다.

(a) 4-(2-아미노페닐)피페리딘.

4-(2-니트로페닐)피리딘 히드로클로라이드 (문헌 [Shimizu, N.; Kitamura, T.; Watanabe, K; Yamaguchi, T.; Shigyo, H.; Ohta, T.; Tetrahedron Letters 34 1993,3421]의 방법에 따라 2-니트로-브로모벤젠과 4-브로모피리딘의 울만 (Ullmann) 커플링에 의해 제조됨)(6.90 g)을 아세트산 (100 ㎖) 중에 용해하고, 이산화백금 (1.60 g)을 첨가하고, 혼합물을 50 psi 수소 압력하 파르 (Parr)-진탕기에서 4 시간 동안 수소화시켰다. 용액을 여과하고, 증발시켜, 표제 화합물을 황색 오일로서 얻고, 이를 다음 반응에 바로 사용하였다. MS APCI, m/z = 177 (M+H).

(b) tert-부틸 4-(2-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트.

물 (200 ㎖) 중 4-(2-아미노페닐)피페리딘 (4.04 g)의 용액을 탄산칼륨을 첨가하여 pH 9로 조절하고, 빙수조에서 냉각하였다. 1,4-디옥산 (80 ㎖) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.20 g)를 적가하였다. 교반 혼합물을 3 시간에 걸쳐 점차적으로 가온되도록 하였다. 추가의 탄산칼륨을 필요한 만큼 첨가하여 pH 9를 유지하였다. 반응물을 에틸 에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (용리액 3:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.26 g)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.91 (s, 2H, NH_2), 4.04 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (m, 2H); MS APCI, m/z = 177 (M-Boc), 299 (M+Na).

(c) tert-부틸 4-(2-(메톡시-1,2-디옥소에틸아미노)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트.

메틸옥살릴클로라이드 (0.094g)를 DCM (4 ㎖) 중 tert-부틸 4-(2-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.172 g) 및 트리에틸아민 (0.073 g)의 용액에 첨가하고, 밤새 교반한 후, 1N 수성 염화수소로 희석하였다. 유기상을 건조하고 증발시켜 표제 화합물 (0.207 g)을 오일로서 얻었다. MS APCI, m/z = 362 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.83 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.30 (br, 1H, NH), 4.24 (m, 2H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 2.77 (m, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).

(d) 4-(2-(메톡시-1,2-디옥소에틸아미노)페닐)피페리딘 히드로클로라이드.

tert-부틸 4-(2-(메톡시-1,2-디옥시에틸아미노)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.140 g)을 함유하는 EtOAc 용액 (8 ㎖)을 통해 0 ℃에서 5 분 동안 염화수소 가스를 천천히 버블링하였다. 반응용액을 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻고, 다음 단계에 바로 사용하였다.

< 실시예 28>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[2-(N,N-디메틸아미노카르보닐아미노)페닐]-1-피페리디닐]부틸]-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드를 표준 환원성 아민화 조건하에서 4-[2-(N,N-디메틸아미노카르보닐아미노)페닐]-피페리딘 히드로클로라이드와 반응시켰다. 생성물을 시트르산염으로 전환하고, 백색 분말로서 회수하였다.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (m), 8.02 (m), 7.87-7.19 (m), 6.33 (m), 4.53 (m), 3.95 (s), 3.33 (m), 2.92 (m), 2.65-2.49 (m), 1.85 (m), 1.75 (m); MS APCI, m/z = 686 (M+H).

필요한 4-[2-(N,N-디메틸아미노카르보닐아미노)페닐]-피페리딘 히드로클로라이드를 하기와 같이 제조하였다.

(a) tert-부틸 4-[2-(N,N-디메틸아미노카르보닐아미노)페닐)]-피페리딘-1-카르복실레이트.

트리포스겐 (0.305 g)을 tert-부틸 DCM (25 ㎖) 중 4-[(2-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 27) (0.260 g)의 용액에 첨가하였다. 트리에틸아민 (0.115 g)을 격렬히 교반하면서 신속히 첨가하였다. 15 분 후, THF (5 ㎖) 중 2M 디메틸아민을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HC1로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조하고, 증발시켜 표제 화합물 (0.415 g)을 무색 오일로서 얻었다. MS APCI, m/z = 248 (M-Boc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.23 (br, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

(b) 4-[2-(N,N-디메틸아미노카르보닐아미노)페닐]-피페리딘 히드로클로라이드.

tert-부틸 4-[2-(N,N-디메틸아미노카르보닐아미노)페닐)]피페리딘-1-카르복실레이트 (0.297 g)을 함유하는 EtOAc 용액 (10 ㎖)을 통해 0 ℃에서 5 분 동안 염화수소 가스를 천천히 버블링하였다. 반응 용액을 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 (0.240 g) 얻었다. MS APCI, m/z = 246 (M+H).

< 실시예 29>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[2-(N-옥소-N,N-디메틸아미노)페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 트리플루오로아세테이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, 4-(2-(N-옥소-N,N-디메틸아미노)-페닐피페리딘을 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드와 반응시키고, 생성물을 정제 HPLC에 의해 정제하고, 트리플루오로아세테이트 염으로서 회수하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30-8.10 (m), 8.00-7.00 (m), 6.95-6.55 (m), 4.45-4.10 (m), 4.09 (s), 4.02 (s), 3.96 (m), 3.91 (s), 3.72 (m), 3.50-2.75 (m), 2.58 (s), 2.54 (s), 2.50-1.90 (m); MS APCI, m/z = 659 (M+H).

필요한 4-(2-(N-옥소-N,N-디메틸아미노)페닐)피페리딘을 하기와 같이 제조하였다.

(a) tert-부틸 4-[2-N,N-디메틸아미노페닐]피페리딘카르복실레이트.

포름알데히드 (물 중 37 중량%)을 메탄올 (2 ㎖) 중 tert-부틸 4-(2-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 27, 단계 (b)) (0.065g)의 용액에 첨가하였다. 아세트산 (0.01 ㎖)을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반한 후, 메탄올 (2 ㎖) 중 나트륨 시아노보로히드리드 (0.100 g)를 첨가하였다. 2 시간 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 에테르와 수성 중탄산나트륨간에 분배하였다. 유기상을 건조하고, 증발시켜 표제 화합물 (0.071 g)을 왁스성 고체로서 얻었다. MS: m/z=305 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.26 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.62 (s, 6H, N-CH3), 1.62 (m, 6H), 1.54 (s, 9H).

(b) 4-(2-(N-옥소-N,N-디메틸아미노)페닐)피페리딘.

DCM (2 ㎖) 중 3-클로로퍼옥시벤조산 (0.125 g)을 DCM (10 ㎖) 중 tert-부틸 4-[2-N,N-디메틸아미노페닐]피페리딘-1-카르복실레이트 (0.220 g)를 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 아황산나트륨 및 수성 중탄산나트륨으로 연속 추출하였다. 유기상을 건조하고, 증발시켜, tert-부틸 4-[2-(N-옥소-N,N-디메틸아미노)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트 (0.206 g)를 발포성 백색 고체로서 얻었다. MS:m/z=321(M+H). 이 물질을 HCl로 N-탈보호시켜 (실시예 27의 과정에 따라) 4-[2-(N-옥소-N,N-디메틸아미노)페닐]피페리딘 히드로클로라이드를 얻고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

< 실시예 30>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-[4-[2-메틸술피닐-4-메톡시카르보닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-2-메톡시-3-시아노-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-2-메톡시-3-시아노-1-나프타미드 (0.160 g)를 4-[2-메틸술피닐-4-메톡시카르보닐페닐]피페리딘 (0.093 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하였다. MS m/z 720 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO d_6) δ 8.77-8.55 (m), 8.20-6.70 (m), 6.34 (d), 4.53 (t), 4.10-3.65 (m), 3.60-3.00 (m), 2.90-2.30 (m), 2.20-1.60 (m).

필요한 4-[2-메틸술피닐-4-메톡시카르보닐페닐]피페리딘을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 4-[2-메틸술피닐-4-브로모페닐]피페리딘.

5 ㎖의 아세트산에 용해된 4-(2-메틸술피닐페닐)피페리딘 (문헌 [Jacobs, R; Shenvi, A; EP 630887]) (0.496g)의 교반 용액에 브롬 용액 (아세트산 15㎖ 중 0.715 g)을 첨가하였다. 혼합물을 75 ℃에서 80 분 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 3 ㎖의 물로 켄칭하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 물중에 용해하였다. KOH을 첨가하여 수성 혼합물을 pH 14로 염기화하고, $CHCl_3$ (3 x 15 ㎖)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, Na_2SO_4 상에 건조하고, 증발시키고, 크로마토그래피 (19:1 DCM:0.5% 수성 NH_4OH 함유 메탄올)에 의해 정제하여 생성물 (0.421 g)을 연황색 고체로서 얻었다. MS m/z 302 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.86 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.08-2.60 (m, 7H), 2.04-1.61 (m, 4H).

(b) 4-[2-메틸술피닐-4-메톡시카르보닐페닐]피페리딘.

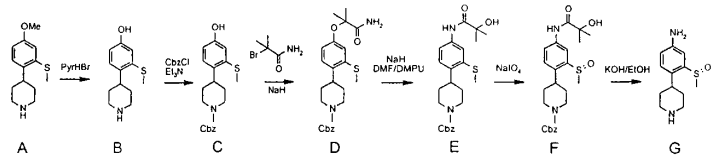
디옥산 용매중 디(tert-부틸)디카르보네이트를 사용하고 수성 NaOH를 염기로서 사용하여, 4-[2-메틸술피닐-4-브로모페닐]피페리딘을 N-탈보호화시킨 후, 추출에 의해 단리하였다. 트리에틸아민 (0.39 g), 팔라듐 아세테이트 (0.092 g), 및 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (0.184 g)와 함께 1:1 메탄올:DMSO (50 ㎖)에 용해된 N-Boc-4-2-메틸술피닐-4-브로모페닐 피페리딘 (1.17 g) 용액을 70 ℃의 일산화탄소 (1 atm)하에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 유기층을 물로 세척하고, 건조하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-Boc-4-[2-메틸술피닐-4-메톡시카르보닐페닐]피페리딘 (0.52 g)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.15-8.05 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 1H), 4.40-4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.95-2.65 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.95-1.45 (m, 4H), 1.50 (s, 9H). 4-[2-메틸술피닐-4-메톡시카르보닐페닐]피페리딘의 N-탈보호화를 TFA 표준 조건하에서 수행하여 4-[2-메틸술피닐-4-메톡시카르보닐페닐]피페리딘을 얻었다.^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.95-1.50 (m, 4H); MS m/z 282 (M+H).

< 실시예 31>

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[2-메틸술피닐-4-아미노페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-2-메톡시-3-시아노-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 (0.091g)를 4-[2-메틸술피닐-4-아미노페닐]-피페리딘 (0.048g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하였다. MS m/z 677 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO d_6) δ8.75-8.55 (m), 8.20-7.25 (m), 7.15-6.00 (m), 4.51 (t), 4.103.20 (m), 3.18-2.30 (m), 2.15-1.60 (m).

필요한 4-[2-메틸술피닐-4-아미노페닐]-피페리딘을 하기와 같이 제조하였다.



(a) 4-[4-메톡시-2-메틸티오페닐]피페리딘.

TFA 중 80 ℃에서 1 시간 동안 교반함으로써 1-Cbz-4-[4-메톡시-2-메틸티오페닐 피페리딘 (실시예 7, 단계 f)의 N-탈보호화를 달성하였다. 혼합물을 KOH에 첨가함으로써 중화시킨 후, 클로로포름으로 추출하여 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (dm, 2H), 3.01 (tt, 1H), 2.78 (td, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.58 (qd, 2H); MS m/z 238 (M+H).

(b) 4-[4-히드록시-2-메틸티오페닐]피페리딘 히드로브로마이드.

피리디늄 히드로브로마이드 (20.76 g) 및 4-[4-메톡시-2-메틸티오페닐]피페리딘 (6.16g)의 혼합물을 225 ℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 200 ㎖의 물에 용해하고, 1N KOH를 사용하여 pH 7로 조절하고, 헥산으로 추출하였다. 수성층을 감압하에서 농축하여 오일을 얻고, 이를 200 ㎖의 EtOH에 용해하고 0.5 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, EtOH로 세척하였다. 합한 EtOH 여액을 감압하에서 농축하고, 크로마토그래피 (9:1 DCM:MeOH)에 의해 정제하여 생성물 6.06 g을 얻었다. ^{1}H NMR (DMSO d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.43-3.30 (dm, 2H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.91-1.61 (m, 4H); MS m/z 225 (M+H).

(c) 1-Cbz-4-[4-히드록시-2-메틸티오페닐]피페리딘.

200 ㎖의 THF 중 4-[4-히드록시-2-메틸티오페닐]피페리딘 히드로브로마이드 (2.57g) 및 트리에틸아민 (4.00 ㎖)의 신속히 교반된 슬러리에 2.50 ㎖의 벤질 클로로포르메이트를 10 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 수성 $NaHCO_3$을 첨가하고, THF를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 DCM 중에 용해하고, 오일로 농축하고, 160 ㎖의 1:1 THF:물에 재용해하였다. 여기에, 0.26g의 LiOH를 첨가하고, 18 시간 동안 교반하였다. THF를 감압하에서 증발시키고, 수성 잔류물을 15 ㎖ 1N HCl을 사용하여 산성화하고, DCM으로 추출하고, 건조하고, 감압하에서 농축하여 오일을 얻고, 이를 크로마토그래피 (2:3 EtOAc:헥산)에 의해 정제하여 1.71g의 고체 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 3.04 (tt, 1H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H); MS m/z 358 (M+H).

(d) 1-Cbz-4-[4-아미노카르보닐(디메틸)메틸옥시)-2-메틸티오페닐]피페리딘.

1-Cbz-4-[4-히드록시-2-메틸티오페닐]피페리딘 (0.951 g)을 디옥산 용매 (15 ㎖) 중 NaH (0.160 g 60% 미네랄 오일 분산액)과 실온에서 2 시간 동안 반응시켰다. 이를 2-브로모-2-메틸프로판아미드 (문헌 [Coutts and Southcott; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,1990,767]) (0.662)와 반응시키고, 100 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 30 ㎖ 포화 $NaHCO_3$에 붓고, DCM으로 추출하고, 건조하고, 감압하에서 농축하여 오일을 얻고, 이를 크로마토그래피 (40:1 DCM:MeOH)에 의해 정제하여 0.835 g의 고체 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 7.03 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43-4.21 (m, 2H), 3.06 (tt, 1H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H), 1.54 (s, 6H); MS m/z 443 (M+H).

(e) 4-[4-(2-히드록시-2-메틸프로피온아미도)-2-메틸티오페닐]-N-Cbz-피페리딘.

4-[4-아미노카르보닐(디메틸)메틸옥시)-2-메틸티오페닐]-N-Cbz-피페리딘 (0.835 g)을 1.0 ㎖의 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미돈을 함유하는 DMF 10 ㎖ 중 NaH (0.106 g 60% 미네랄 오일 분산액)와 반응시키고, 100 ℃에서 2 시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 50 ㎖의 물에 붓고, 1:1 EtOAc:Et_2O로 추출하고, 물로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 농축하여 오일을 얻고, 이를 크로마토그래피 (40:1 DCM:MeOH)에 의해 정제하여 0.491 g의 고체 생성물을 얻었다.^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.17 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43-4.21 (m, 2H), 3.09 (tt, 1H), 3.03-2.87 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); MS m/z 443 (M+H).

(f) 4-[4-(2-히드록시-2-메틸프로피온아미도)-2-메틸술피닐페닐]-N-Cbz-피페리딘.

100 ㎖의 1:1 THF:물 중 $NaIO_4$ (1.56g)의 교반 용액에 4-[4-(2-히드록시-2-메틸프로피온아미도)-2-메틸티오페닐]-N-Cbz-피페리딘 (0.65g)을 첨가하였다. 18 시간 후, THF를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 60 ㎖이 포화 $NaHCO_3$으로 희석하고, DCM으로 추출하고, 건조하고, 증발시켜 크로마토그래피 (20:1 DCM:MeOH)한 후, 0.585g의 오일을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.92 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43-4.22 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS m/z 459 (M+H).

(g) 4-[4-아미노-2-메틸술피닐페닐]피페리딘.

40 ㎖의 1:1 EtOH:물 중 KOH (0.72 g)의 용액에 0.585 g의 4-[4 (2-히드록시-2-메틸프로피온아미도)-2-메틸술피닐페닐]-N-Cbz-피페리딘을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 환류하 질소하에서 36 시간 동안 가열하고, 증발시키고, 10 ㎖의 물에 용해하고, $CHCl_3$로 추출하고, 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 크로마토그래피 (2% 수성 NH_4OH와 함께 9:1, DCM:MeOH)로 정제하여 0.148 g의 백색 고체를 얻었다. 정제된 생성물은 ^{1}H NMR에 의해 결정된 바와 같이 4-[4-아미노-2-메틸술피닐페닐]피페리딘과 4-[4-(2-히드록시-2-메틸프로피온아미도)-2-메틸술피닐페닐]피페리딘의 2:3 혼합물이었다. 이 혼합물을 후속 반응에서 바로 사용하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.67 (m), 8.06 (dd), 7.82 (d), 7.35 (d), 7.13 (d, 1H), 6.76 (dd), 3.82 (m), 3.30-3.10 (m), 2.90-2.60 (m), 2.71 (s), 2.67 (s), 1.90-1.45 (m); MS m/z 239 (M+H).

< 실시예 32>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[5-메톡시-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]-부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 (0.242 g)를 4-[5-메톡시-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리딘 (0.134 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 692 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.75-8.60 (m), 8.20-6.70 (m), 6.33 (d), 4.54 (t), 4.10-3.60 (m), 3.55-3.00 (m), 2.98-2.30 (m), 2.20-1.60 (m).

3-메톡시페놀 대신 4-메톡시페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 7에 기재된 과정에 따라 필요한 4-[5-메톡시-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리딘을 제조하였다. 따라서, 4-메톡시페놀 (11.38 g)을 브롬 (14.89 g)과 반응시켜 18.54 g의 조 2-브로모-4-메톡시페놀을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.75 (s, 3H). 모든 다른 중간체에 대한 분석 데이타는 하기와 같다. 2-브로모-4-메톡시-(N,N-디메틸티오카르바모일)페놀; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.36 (s, 3H); MS m/z 290 (M^+). 5-메톡시-2-(N,N-디메틸티오카르바모일)브로모벤젠; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ7.50 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20-1.92 (m, 6H); MS m/z 290 (M^+). 5-메톡시-2-(메틸티오)브로모벤젠; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.19 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). 4-히드록시-4-(5-메톡시-2-메틸티오페닐)-1-N-Cbz-피페리딘; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43 (d, 1H), 7.43-7.25 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.50-3.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 4H); MS m/z 370 (M-H_2O). 4-(5-메톡시-2-메틸티오페닐)-1-N-Cbz-피페리딘; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50-7.28 (m, 6H), 6.80-6.65 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.424.20 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (tt, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.05-1.50 (m, 4H); MS m/z 372 (M+H). 4-(5-메톡시-2-메틸술피닐페닐)-1-N-Cbz-피페리딘; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.91 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.98 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.45-4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (tt, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.98-1.55 (m, 4H); MS m/z 388 (M+H). 4-(5-메톡시-2-메틸술피닐페닐)-피페리딘; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.91 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.92 (tt, 3H), 2.74 (td, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.88 (dm, 2H), 1.76 (qd, 2H); MS m/z 254 (M+H).

< 실시예 33>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-메톡시-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸-N-메틸-3-시아노-2-메틸술포닐-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메틸술포닐-1-나프타미드 (0.255 g)를 4-[4-메톡시-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리딘 (0.132 g)과 반응시키고, 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 740 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.00-8.82 (m), 8.32-6.80 (m), 6.47 (d), 4.66 (t), 4.20-3.00 (m), 2.95-2.21 (m), 2.20-1.60 (m); $C_{37}H_{39}Cl_2N_3O_5S_2$ · 1.0 시트르산 · 1.0 H_2O의 분석: 이론값: C, 54.31; H, 5.19; N, 4.42; 실측값: C, 54.03; H, 5.05; N, 4.36.

필요한 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메틸술포닐-1-나프타미드를 하기와 같이 제조하였다.

(a) 메틸 3-시아노-2-메틸티오-1-나프토에이트.

화학량론적 양의 Pd(OAc) (0.42 g) 및 (S)-(-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (1.25 g)가 여기서 사용된 것을 제외하고는 문헌 [Zheng; J. Org. Chem., 1998, 63, 9606]의 방법에 따라 메틸-3-시아노-2-트리플루오로메탄술포닐옥시-1-나프토에이트 (6.25 g)을 톨루엔 중 나트륨 티오메톡시드 (2.46 g)과 반응시켰다. 혼합물을 100 ℃에서 66 시간 동안 가열하고, 200 ㎖의 EtOAc 및 100 ㎖의 DCM로 희석하고, 20% K_2CO_3 및 염수로 추출하고, 건조하고, 감압하에서 농축하여 오일을 얻고, 이를 크로마토그래피 (DCM)로 정제하여 3.40 g의 고체 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.78-7.60 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

(b) 3-시아노-2-메틸티오-1-나프토산.

메틸 3-시아노-2-메틸티오-1-나프토에이트 (3.20 g)를 20 g의 트리메틸실릴 요오다이드와 함께 교반하고, 70 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응물을 20 ㎖의 물을 천천히 첨가하여 켄칭하고, 300 ㎖의 DCM로 희석하고, 150 ㎖ 5% NaHSO로 추출하였다. 유기층을 건조하고, 감압하에서 농축하여 황색 고체를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

(c) N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-히드록시부틸-N-메틸-3-시아노-2-메틸티오-1-나프타미드.

3-시아노-2-메틸티오-1-나프토일 클로라이드 (2.36 g) (3-시아노-2-메틸티오-1-나프토산으로부터 표준 조건하에서 옥살릴클로라이드를 사용하여 제조됨)을 표준 아실화 조건하에서 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-히드록시부틸-N-메틸아민 (2.58 g) 및 트리에틸아민과 합하여 크로마토그래피 (4:1 EtOAc:DCM)에 의해 정제한 후, 생성물 (4.24 g)을 고체로서 얻었다. MS: m/z 473 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.45-8.20 (m), 8.00-7.20 (m), 7.05-6.40 (m), 4.47 (m), (m), 2.70-2.22 (m), 2.18-1.40 (m).

(d) N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-히드록시부틸-N-메틸-3-시아노-2-메틸술포닐-1-나프타미드.

50 ㎖의 HOAc 중 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-히드록시부틸-N-메틸-3-시아노-2-메틸티오-1-나프타미드 (0.804 g)의 용액에 3.2 ㎖의 30% H_2O_2를 첨가하였다. 혼합물을 50 ℃에서 5 시간 동안 가열하고, HOAc를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 30 ㎖ 포화 $NaHCO_3$과 천천히 혼합하고, DCM으로 추출하고, 건조하고, 감압하에서 농축하여 크로마토그래피 (40:1 DCM:MeOH)에 의해 정제한 후, 고체 (0.604 g)를 얻었다. MS: m/z 505 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.55-8.38 (m), 8.10-7.10 (m), 7.00-6.50 (m), 4.69 (dd), 4.20 (dd), 3.81-3.15 (m), 2.75-2.55 (m), 2.22-1.40 (m).

(e) N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메틸술포닐-1-나프타미드.

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-히드록시부틸-N-메틸-3-시아노-2-메틸술포닐-1-나프타미드 (0.604 g)를 표준 스원 산화 조건하 DCM (35 ㎖)중에서 옥살릴클로라이드 및 DMSO와 반응시키고, DCM으로 추출하고, 크로마토그래피 (1:1 DCM:EtOAc)에 의해 정제한 후, 생성물 (0.512 g)을 고체로서 얻었다. MS: m/z 503 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.77 (s) 8.55-8.38 (m), 8.10-7.10 (m), 7.00-6.55 (m), 4.67 (dd), 4.20-4.00 (m), 3.85-3.55 (m), 2.70 (s), 2.60 (s), 3.40-2.40 (m).

< 실시예 34>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[4-클로로-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 (0.310 g)을 4-[4-클로로-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리딘 (0.179 g)과 반응시켜 생성물을 백색 분말 (0.245 g)로서 얻고, 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 696 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.75-8.60 (m), 8.15-7.92 (m), 7.82-6.75 (m), 6.32 (d), 4.53 (t), 4.15-3.65 (m), 3.60-2.91 (m), 2.90-2.30 (m), 2.20-1.50 (m); $C_{36}H_{36}Cl_3N_3O_3S \cdot 1.0$ 시트르산 $\cdot 1.0 H_2O$의 분석: 이론값: C, 55.60; H, 5.11; N, 4.63; 실측값: C, 55.82; H, 5.00; N, 4.75.

3-메톡시페놀 대신 3-클로로페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 7에 기재된 방법에 따라, 필요한 4-(4-클로로-2-(R,S)-메틸술피닐페닐)피페리딘을 제조하였다. 메틸티오 부가물의 산화를 실시예 31 (f)에 기재된 방법에 따라 수행하였다. 3-클로로페놀 (24.28 g)을 브롬 (29.78 g)과 반응시키고, 컬럼 크로마토그래피 (10:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 6.15 g의 2-브로모-5-클로로페놀 (소수 이성질체) 및 24.60 g의 4-브로모-3-클로로페놀 (주된 이성질체)를 얻었다. 소수 이성질체: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.37 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.55 (s, 1H). 주된 이성질체: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 5.75 (s, 1H). 모든 다른 중간체에 대한 분석 데이타는 하기와 같다. 2-브로모-5-클로로-(N,N-디메틸티오카르바모일)페놀; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); MS m/z 296 (M^+). 4-클로로-2-(N,N-디메틸티오카르바모일)브로모벤젠; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.68-7.55 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.05 (s, 3H); MS m/z 296 (M^+). 4-클로로-2-(티오메틸)브로모벤젠; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H). 1-벤질옥시카르보닐-4-히드록시-4-(4-클로로2-메틸티오페닐)피페리딘; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43-7.30 (m, 6H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H) 5.15 (s, 2H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.50-3.25 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 4H); MS m/z 414 (M+Na). 1-벤질옥시카르보닐-4-(4-클로로-2-메틸티오페닐)피페리딘; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.42-4.20 (m, 2H), 3.07 (tt, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.91-1.45 (m, 4H); MS m/z 398 (M+Na). 1-벤질옥시카르보닐-4-(4-클로로-2-(R,S)-메틸술피닐페닐)피페리딘; ^{1}H NMR ($CDCl^3$) δ 7.98 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43-4.21 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.92-1.51 (m, 4H). 4-(4-클로로-2-(R,S)메틸술피닐페닐)피페리딘; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.97 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.83-2.61 (m, 3H), MS m/z 258 (M+H).

< 실시예 35>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[4-(2-히드록시-2-메틸프로피온아미도)-2-메틸-술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-메틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 (0.137 g)를 4-[(2-히드록시-2-메틸프로피온아미도)-2-메틸술피닐페닐]-피페리딘 (0.098 g) (4-[4-(2-히드록시-2-메틸프로피온아미도)-2-메틸술피닐페닐]-N-Cbz-피페리딘 [실시예 31, 단계 (f)]로부터 실시예 31, 단계 (g)에 기재된 조건에 따라 N-탈보호화에 의해 제조됨)과 반응시켜 생성물을 백색 분말 (0.068 g)로서 얻고, 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 763 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.90-9.80 (m), 8.77-8.60 (m), 8.35-8.22 (m), 8.15-7.98 (m), 7.90-6.75 (m), 6.32 (d), 5.71 (s), 4.54 (t), 4.15-3.65 (m), 3.60-3.00 (m), 2.98-2.30 (m), 2.25-1.55 (m), 1.35 (s). 필요한 4-(2-히드록시-2-메틸프로피온아미도)-2-메틸술피닐페닐]-피페리딘을 실시예 31에 기재된 바와 같이 제조하였다.

< 실시예 36>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[4-메톡시-(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메틸티오-1-나프타미드 시트레이트.

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[4-메톡시-(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.270)을 표준 아실화 조건하에서 3-시아노-2-메틸티오-1-나프토일 클로라이드 (0.143 g) (3-시아노-2-메틸티오나프토산 [실시예 33] 및 옥살릴클로라이드로부터 제조됨) 및 트리에틸 아민과 합하여 백색 분말 (0.388 g)을 얻고, 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 708 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.78-8.70 (m), 8.17-7.97 (m), 7.86-6.77 (m), 6.42 (d), 4.48 (t), 4.15-3.65 (m), 3.63-2.91 (m), 2.90-1.50 (m); $C_{37}H_{39}Cl_2N_3O_3S_2$ · 1.0 시트르산 · 0.5 H_2O의 분석: 이론값: C, 56.76; H, 5.32; N, 4.62; 실측값: C, 56.95; H, 5.26; N, 4.59.

< 실시예 37>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메틸티오-1-나프타미드 시트레이트.

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.248 g)을 표준 아실화 조건하에서 3-시아노-2-티오메틸-1-나프토일 클로라이드 (0.145 g) 및 트리에틸 아민과 합하여 백색 분말 (0.351 g)을 얻고, 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 678 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ8.79-8.69 (m), 8.20-8.00 (m), 7.91-6.73 (m), 6.42 (d), 4.48 (t), 4.18 (dd), 3.71 (dd), 3.60-2.95 (m), 2.94-1.55 (m); $C_{36}H_{37}Cl_2N_3O_2S_2$ · 1.0 시트르산 · 0.5 H_2O의 분석: 이론값: C, 57.33; H, 5.27; N, 4.78; 실측값: C, 57.44; H, 5.26; N, 4.82.

< 실시예 38>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N메틸-3-시아노-2-메틸술피닐-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-2-메틸술피닐-3-시아노-1-나프타미드 (0.213 g)를 4-[(2-(S)-메틸술피닐페닐)피페리딘 (0.108 g)과 합하여 생성물을 백색 분말 (0.254 g)로서 얻고, 이를 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 694 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ9.00-8.75 (m), 8.25-8.03 (m), 7.95-6.85 (m), 6.57 (d), 6.43 (d), 4.51 (q), 4.33 (dd), 3.91-3.80 (m), 3.64 (dd), 3.58-2. 31, (m), 2.29-1.58 (m).

필요한 알데히드를 하기와 같이 제조하였다.

(a) N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-2-메틸티오-3-시아노-1-나프타미드.

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-메틸-2-메틸티오-3-시아노-1-나프타미드 (1.40 g)을 표준 스원 산화 조건하 DCM (80 ㎖) 중에서 옥살릴클로라이드 및 DMSO과 반응시키고, DCM으로부터 수성 추출하고, 크로마토그래피 (10:1 DCM:EtOAc)에 의해 정제한 후, N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-2-티오메틸-3-시아노-1-나프타미드 (1.31 g)을 고체로서 얻었다. MS: m/z 471 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.85-9.72 (m), 8.40-8.18 (m), 8.10-7.21 (m), 7.10-6.95 (m), 6.92 (d), 6.76 (d), 6.24 (d), 6.54 (dd), 4.40 (dd), 4.25 (dd), 3.98-3.41 (m), 3.40-2.80 (d), 2.72-2.30 (m).

(b) N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-2-메틸술피닐-3-시아노-1-나프타미드.

30 ㎖의 HOAc 중 N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-2-메틸티오-3-시아노-1-나프타미드 (1.31 g)의 용액에 4.5 ㎖의 30% 수성 H_2O_2를 첨가하였다. 혼합물을 35 ℃에서 2 시간 동안 가열하고, HOAc를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 30 ㎖의 포화 수성 $NaHCO_3$과 천천히 혼합하고, DCM으로 추출하여 크로마토그래피 (20:1 DCM:MeOH)에 의해 정제한 후, 고체 (1.35 g)을 얻었다. MS: m/z 487 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.85-9.52 (m), 8.60-8.20 (m), 8.18-6.57 (m), 6.61 (d), 6.37 (d), 4.69 (qm), 4.24 (dd), 3.37 (ddd), 4.50-2.40 (m), 2.25-1.80 (m).

< 실시예 39>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[4-메톡시-(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메틸술피닐-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-2-메틸술피닐-3-시아노-1-나프타미드 (0.215 g)를 4-(4-메톡시-2-(S)-메틸술피닐페닐)피페리딘 (0.112 g)과 반응시켜 생성물을 백색 분말 (0.320 g)로서 얻고, 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 724 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.00-8.78 (m), 8.25-8.03 (m), 7.91-6.80 (m), 6.57 (d), 6.43 (d), 4.51 (q), 4.33 (dd), 3.82 (s), 3.65 (dd), 3.60-2.30, (m), 2.29-1.55 (m).

< 실시예 40>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸-3-시아노-2-메틸술포닐-1-나프타미드 시트레이트.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-메틸-2-메틸술포닐-3-시아노-1-나프타미드 (0.256 g) (실시예 33)을 4-(2-(S)-메틸술피닐페닐)피페리딘 (0.117 g)과 반응시켜 생성물을 백색 분말 (0.268 g)로 얻고, 시트르산염으로 전환하였다. MS: m/z 710 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.06-8.83 (m), 8.34-6.80 (m), 6.47 (d), 4.66 (t), 4.17-4.05 (m), 3.63-3.00 (m), 2.98-1.52 (m); $C_{36}H_{37}Cl_2N_3O_4S_2$ · 1.0시트르산 · 1.0 H_2O의 분석: 이론값: C, 54.78; H, 5.04; N, 4.52; 실측값: C, 54.78; H, 5.04; N, 4.52.

< 실시예 41>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-

메틸-3-아미노카르보닐-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-메틸아민 (0.267 g)을 3-아미노카르보닐-2-메톡시-1-나프토산 (0.288g) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 반응시키고, 시트르산염으로 전환하였다. MS m/z 680 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO d_6) δ8.25-8.20 (m, 1H), 8.1-6.8 (m, 10H), 6.2 (d, J=3Hz, 1H), 4.6 (t, J = lOHz, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.2-1.6 (m, 5H); mp 160-170 (d).

필요한 2-메톡시-3-카르복스아미도-1-나프토산을 하기와 같이 제조하였다.

(a) 1-요오도-2-메톡시-3-나프토산.

디옥산 (200 ㎖) 중 1-요오도-2-메톡시-3-카르보메톡시나프탈렌 (22.2 g) (실시예 1)의 용액을 물 (50 ㎖) 중 수산화칼륨 (7.27 g)의 용액에 이어 메탄올 (100 ㎖)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 염산으로 산성화하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 건조하고 농축하여 생성물을 얻었다. MS (APCI, 음이온 모드) m/z = 328 (M^-).

(b) 1-요오도-2-메톡시-3-나프타미드.

DCM 중 1-요오도-2-메톡시-3-나프토산 (20.68 g)의 용액을 0 ℃로 냉각하고, 5 방울의 DMF에 이어 옥살릴클로라이드 (11 ㎖)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이러한 기간의 말기에 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, THF중에 용해하고, 0 ℃로 냉각하고, 수성 암모니아 (100 ㎖)로 처리하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 농축하여 생성물을 얻었다. MS APCI, m/z = 328 (M^+); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.8 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, J= 10 Hz), 7.9 (d, 1H, J= 10 Hz), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 6 (br, 1H), 3.9 (s, 3H).

(c) 메틸 2-메톡시-3-카르복스아미도-1-나프토에이트.

메탄올 중 1-요오도-2-메톡시-3-나프타미드 (1.57 g)의 용액을 팔라듐 아세테이트 (0.108 g), 트리에틸아민 (1 ㎖)로 처리하고, 일산화탄소 분위기하에서 16 시간 동안 가열하였다. 이러한 기간의 말기에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압하에서 농축하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. MS APCI, m/z = 260 (M^+); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, J= 10 Hz), 7.8 (d, 1H, J= 10 Hz), 7.6 (m, 2H), 7.5 (t, 1H, J= 10 Hz), 6.0 (s, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.0 (s, 3H).

(d) 2-메톡시-3-카르복스아미도-1-나프토산.

메탄올 중 메틸 2-메톡시-3-카르복스아미도-1-나프토에이트 (0.79 g)의 용액을 물 (5 ㎖) 중 수산화칼륨 (0.36 g)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 환류하에서 72시간 동안 가열하고, 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 수성층을 염산으로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 건조후 즉시 감압하에서 농축하여 목적 생성물을 얻었다. MS APCI, m/z = 244 (M^-); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 4.0 (m, 3H).

< 실시예 42>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-N-에틸-3-아미노카르보닐-2-메톡시-1-나프타미드 시트레이트.

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[(S)-2-에틸술피닐페닐-1-피페리디닐]부틸]-N-에틸아민 (0.63 g) (실시예 10)을 3-아미노카르보닐-2-메톡시-1-나프토산 (0.26 g) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 반응시킨 후, 시트르산염으로 전환하였다. MS m/z 694 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO d_6) δ8.25-8.15 (m, 1H), 8.0-6.8 (m, 10H), 6.4 (d, J= 1OHz, 1H), 4.4 (t, J = 10Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.2-1.6 (m, 5H); mp 160-170 (d).

< 실시예 43>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[4-메톡시-(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

표준 환원성 아민화 조건을 사용하여, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드와 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-카르보메톡시메틸-2-메톡시-3-시아노-1-나프타미드(1.14 g)의 혼합물을 4-[4-메톡시-(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리딘 (0.696 g)과 반응시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS m/z 678 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.2 (s, 1H), 7.8 (d, J= 1 OHz, 1 H), 7.7 (d, J= 1OHz, 1 H), 7.67.4 (m, 6H), 7.2 (d, d, J1 = 3Hz, J2 = 10Hz, 1H), 6.95 (d, d, Jl= 3Hz, J2=lOHz, 1H), 6.7 (d, J=1OHz, 1H), 5.3 (s, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 4H), 1.6-1.2 (m, 6H); mp 120-130 (d).

N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드 및 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-카르보메톡시메틸-2-메톡시-3-시아노-1-나프타미드를 함유하는 혼합물을 하기와 같이 제조하였다.

(a) N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-카르보메톡시메틸아민-3-시아노-2-메톡시-1-나프탈렌카르복스아미드.

메탄올 (50 ㎖) 중 (S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸아민 (4.68 g)의 용액을 2-히드록시-2-메톡시아세트산 메틸 에스테르 (2.2 ㎖), 아세트산 (2.36 ㎖) 및 나트륨 시아노보로히드리드 (2.0 g)로 처리하였다. 16 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, DCM 중에 용해하고, 탄산칼륨 용액으로 세척하고, 건조하고, 농축하여 N-[2-[(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-카르보메톡시메틸아민을 얻었다. 이러한 물질을 트리에틸아민 (4.2 ㎖), 3-시아노-2-메톡시-1-나프토일 클로라이드 및 디메틸아미노피리딘 (0.28 g)으로 처리하였다. 16 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 5% 염산에 이어 물로 세척하고, 건조하고, 농축하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다. MS APCI, m/z = 515 (M^+); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ8.25 (m, 1H), 7.4 (m, 7H), 4.0 (m, 6H).

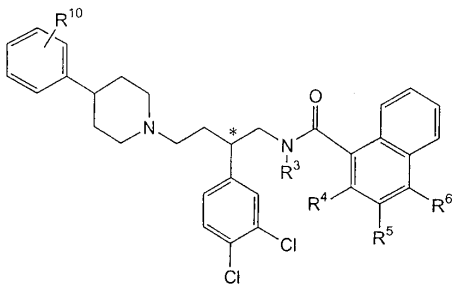
(b) N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-옥소부틸]-N-카르보메톡시메틸아민-3-시아노-2-메톡시-1-나프탈렌카르복스아미드

-78 ℃에서 DCM (100 ㎖) 중 옥살릴클로라이드 (0.76 ㎖)의 용액에 DMSO (1.06 ㎖)를 첨가하고, 5 분 후 DCM (100 ㎖) 중 N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)-4-히드록시부틸]-N-카르보메톡시메틸아민-3-시아노-2-메톡시-1-나프탈렌카르복스아미드 (3.75 g)의 용액을 첨가하였다. 30 분 후, 반응 혼합물을 트리에틸아민 (4.2 ㎖)으로 처리하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 1 시간 동안 교반후 즉시, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 유기층을 건조하고, 감압하에서 농축하여 조 생성물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.6 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.5 (m, 7H), 4.0 (m, 6H).

< 실시예 44>

N-[(S)-2-(3,4-디클로로페닐)-4-[4-[4-플루오로-(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리디닐]부틸]-3-시아노-2-메톡시-1-나프타미드.

실시예 32에 기재된 방법에 따라, N-[2-(S)-(3,4-디클로로페닐)]-4-옥소부틸-N-(카르보메톡시메틸)-2-메톡시-3-시아노-1-나프타미드를 함유하는 혼합물을 4-[4-플루오로-(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리딘과 반응시켜 생성물을 얻었다. MS (APCI, 음이온 모드) m/z 666 (M^-); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.2 (s, 1H), 7.8 (d, J=1OHz, 1 H), 7.7 (d, J=1OHz, 1 H), 7.6-7.4 (m, 6H), 7.2 (d, d J1 = 3Hz, J2 = 1OHz, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 4H), 1.7-1.2 (m, 6H)); mp 125-140 (d). 2-브로모-5-메톡시페놀을 2-브로모-5-플루오로페놀로 대신한 것을 제외하고는 실시예 7에 기재된 방법에 따라, 필요한 4-[4-플루오로-(S)-2-메틸술피닐페닐]-1-피페리딘을 제조하였다.

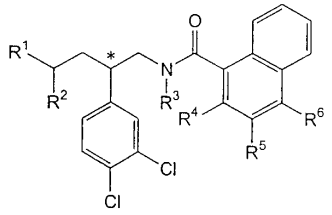


타키키닌 길항물질에 대한 합성 및 선택된 실험 데이터. 2-디클로로페닐-부틸 키랄 중심은 달리 기재되지 않는한 (S) 배위의 것이다. 염기성 질소를 함유하는 화합물을 시트레이트 염으로 전환하였다.

	R^3	R^4	R^5	R^6	R^{10}	MS (m/z)	합성
45	-Me	-OMe	-CN	-H	2-($P(O)(OEt)_2$)	736	B (1)
46	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(2-옥사졸린)	669	B (2)
47	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(2-피리돈)	693	B
48	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me, 4-F	680	B
49	-Me	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 4-S(O)Me	724	B
50	-Me	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 4-OH	678	B
51	-Me	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 4-$C(O)NH_2$	705	B
52‡	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	662	B
53	-Et	-OMe	-CN	-H	4-S(O)Me	676	
54	-tBu	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	704	A (3)
55	-tBu	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me, 4-OMe	734	A (3)
56	-Et	-OMe	-CN	-H	2-(R)-S(O)Me	676	A
57	-Et	-OMe	-CN	-H	2-$S(O)_2Me$	692	A
58	-Me	-O-2-프로필	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	692	A (4)
59	-Me	-OMe	-Me	-H	2-(S)-S(O)Me	651	A (5)
60	-Me	-OMe	$-CH_2CN$	-H	2-(S)-S(O)Me	676	A (6)
61	-Me	-Et	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me, 4-F	678	B
62	-Me	-Et	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me,	690	B

	R^3	R^4	R^5	R^6	R^{10}	MS (m/z)	합성
					4-OMe		
63	-Me	$-CH_2CH(Me)_2$	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	688	A (7)
64	-Me	-Et	-CN	-H	2-(R)-S(O)Me	660	B
65	-Me	$-C(CH_2)Me$	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	672	A (8)
66	-Me	-Me	-CN	-OMe	2-(S)-S(O)Me	676	A (10)
67	-Me	-OMe	-CN	-OMe	2-(S)-S(O)Me	692	A (11)
68	-Et	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 4-OMe	706	A
69†	-시클로프로필	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	688	A (3)
70†	-시클로프로필	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me, 4-OMe	732	A (3)
71†	-메틸시클로프로필	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	688	A (3)
72†	-메틸시클로프로필	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me, 4-OMe	732	A (3)
73	-Me	-OH	-H	-H	2-(S)-S(O)Me	623	A
74	-Me	-OH	-CN	-H	2-S(O)Me	648	A (12)
75	-Me	-Ph	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	708	A
76‡	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(R)-S(O)Me	663	A
77	-Me	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 5-CH_2Ph	767	B (13)
78	-Me	$-OCH_2-$		-H	2-(S)-S(O)Me	651	A (14)

A: 특정 표준 아실화 조건에 따라 적절히 치환된 나프토일 클로라이드를 적절히 치환된 아민과 합하여 화합물을 제조하였다. B: 특정 표준 환원성 아민화 조건에 따라 적절히 치환된 피페리딘과 적절히 치환된 알데히드를 합하여 화합물을 제조하였다.‡ 2-디클로로페닐-부틸 키랄 중심은 (R) 배위의 것이다.† 이러한 화합물은 (R) 및 (S) 2-디클로로페닐-부틸 이성질체를 함유하는 에피머성 혼합물이다. (1) 문헌 [Petrakis, et al.; J. Am. Chem. Soc., 1987, 2831]에 기재된 조건에 따라 4-(2-트리플루오로메탄술포닐옥시페닐)-1-N-Cbz-피페리딘을 디에틸포스파이트와 반응시켜 4-(2-(디에틸포스포노)페닐)-1-N-Cbz-피페리딘를 얻고, 이를 수소화시켜 N-탈보호화한 후, 필요한 4-(2-(디에틸포스포노)페닐)-피페리딘을 얻었다. (2) 문헌 [Elworthy, et al., J. Med. Chem., 1997,2674]에 기재된 조건에 따라 옥살릴클로라이드를 사용하여 4-(2-카르복시페닐)-1-N-Boc-피페리딘을 상응하는 산 클로라이드로 전환시켜 치환된 옥사졸린을 얻었다. 이 물질을 DCM 중 10 % TFA로 처리함으로써 N-탈보호시켜 필요한 4-(2-옥사졸린-2-일페닐)-피페리딘을 얻었다. (3) 적절한 시클로프로필 또는 t-부틸 치환된 아민을 3,4-디클로로-알파-2-프로페닐벤젠 아세트알데히드 (문헌 [Shenvi, A; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ; Veale, CA. EP 680962])과 환원성 아민화 반응시키고, 표준 아실화 조건을 사용하여 적절히 치환된 나프토일 클로라이드를 아실화 반응시킨 후, 나트륨 퍼요오데이트를 사용하여 올레핀 산화성 분할반응시키고, 얻어진 1차 알코올을 오스뮴 테트라옥시드를 사용하여 상응하는 알데히드로 산화시킨 후, 적절히 치환된 피페리딘과 환원성 아민화시켜 물질을 제조하였다. (4) 메틸 3-시아노-2-히드록시-1-나프토에이트를 아세톤 중 탄산칼륨 및 이소프로필 브로마이드와 가열하여 메틸 3-시아노-2-이소프로필옥시-1-나프토에이트를 제조한 후, 비누화하여 3-시아노-2-이소프로필옥시-1-나프토산을 얻었다. (5) 2-히드록시-3-메톡시나프탈렌 (문헌 [Ansink, HRW; Zelvelder, E; Cerfontain, H.; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1993,216])을 트리플루오로메탄술폰산으로 처리함으로써 메틸 2-메톡시-3-메틸-1-나프토에이트를 제조하고, 실시예 15 (c)에 따라 메틸 보론산과 반응시켜 2-메틸-3-메톡시-나프탈렌을 얻었다. 이 물질을 N-브로모숙신이미드로 처리하여 1-브로모-2-메톡시-3-메틸-나프탈렌을 얻고, 실시예 1 (d)의 조건에 따라 반응시켰다. 이어서 메틸 에스테르를 비누화시켜 2-메톡시-3-메틸-1-나프토에이트를 얻었다. (6) 메틸 2-메톡시-3-메틸-1-나프토에이트를 사염화탄소 중 N-브로모-숙신이미드로 처리한 후, 에탄올-물 중 시안화칼륨과 반응시키고, 비누화시켜 2-메톡시-3-시아노메틸나프토에이트를 얻었다. (7) 메틸보론산 대신 2-메틸프로필 보론산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 15에 기재된 방법에 따라 메틸 3-시아노-2-이소부틸-1-나프토산을 제조하였다. 이 물질을 비누화시켜 3-시아노-2-이소부틸-1-나프토산을 얻었다. (8) 메틸보론산 대신 프로페닐 보론산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 15에 기재된 방법에 따라 메틸 3-시아노-2-프로페닐-1-나프토산을 제조하였다. 이 물질을 비누화시켜 3-시아노-2-(프로페닐)-1-나프토산을 얻었다. (10) 실시예 15에 기재된 방법에 따라 에틸-3-시아노-4-메톡시-2-트리플루오로메탄술포닐옥시-1-나프토에이트 (실시예 17)을 메틸보론산과 반응시킨 후, 비누화시켜 3-시아노-2-메틸-4-메톡시-1-나프토에이트를 얻었다. (11) 실시예 17 (a)의 방법에 따라 에틸-3-브로모-2,4-디메톡시-1-나프토에이트 (실시예 16)을 CuCN과 반응시킨 후, 비누화시켜 3-시아노-2,4-디메톡시-1-나프토산을 얻었다. (12) 실시예 15 (a)에 기재된 조건에 따라 실시예 1로부터의 물질을 탈-메틸화하여 생성물을 얻었다. (13) 3-클로로페놀 대신 3-브로모페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 34에 N-Cbz-4-(4-클로로-2-(R,S)-메틸술피닐페닐)피페리딘에 대해 기재된 방법에 따라 N-Cbz-4-(4-브로모-2-(R,S)-메틸술피닐페닐)피페리딘을 제조하였다. 이 물질을 문헌 [Wisansky, WA; Ansbacher, S; J. Am. Chem. Soc.; 1941,2532]에 기재된 방법을 기준으로 DMF 환류하에서 벤질아민, CuI, 및 K_2C0_3과 2 시간 동안 반응시키고, TFA 중 100 ℃에서 2 시간 동안 가열함으로써 Cbz-탈보호화시켜, 4-(4-브로모-2-메틸술피닐페닐)피페리딘을 얻었다. (14) 문헌 [Dallacker, F.; et al.; Z. Naturforsch; 1979,1434]에 따라 나프토산을 제조하였다.



타키키닌 길항물질에 대하여 선택된 실험 데이터. 2-디클로로페닐-부틸 키랄 중심은 달리 기재되지 않는한 (S) 배위의 것이다. 이러한 물질들은 상기 본문 또는 다른 곳에서 기술된 것과 같은 과정 및 중간체를 사용하여 제조되었다. 염기성 질소를 함유하는 화합물을 시트레이트 염으로 전환하였다.

	R^3	R^4	R^5	R^6	R^1	R^{12}	MS (m/z)
79	-H	$-OSO_2Me$	-CN	-H	-OH	-H	507
80	-Me	-SMe	-CN	-H	-OH	-H	473
81	-Me	-S(O)Me	-CN	-H	-OH	-H	489
82	-Me	$-SO_2Me$	-CN	-H	-OH	-H	505
83‡	-Me	-OMe	-CN	-H	-OH	-H	457
84‡	-Me	-OMe	-CN	-H	=O	-H	455
85	-tBu	-OMe	-CN	-H	-OH	-H	499
86	-Me	-Et	-CN	-H	-OH	-H	455
87	-Me	-OMe	-H	-H	=O	-H	430

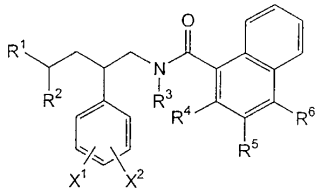
‡ 2-디클로로페닐-부틸 키랄 중심은 (R) 배열임

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

< 화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 옥소, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, 또는  이고,

R^2 는 H이거나, 또는 R^1 이 $-OR^C$ 이고 R^2 가 $-OR^d$ 이거나, 또는

R^1 및 R^2 는 함께 $-O(CH_2)_mO-$ 를 형성하고,

R^3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고,

R^4는 히드록시, 할로, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 카르복시, C_{1-6} 알콕시-카르보닐, 카르바모일, C_{1-6} 알킬카르바모일, 디-C_{1-6} 알킬카르바모일, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일아미노 및 아미노술포닐로부터 독립적으로 선택되고,

R^5는 히드록시, 시아노, 니트로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, C_{1-6} 알킬술포닐, 할로, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6}알킬, 시아노C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 카르복시, C_{1-6} 알콕시-카르보닐, 카르바모일, C_{1-6} 알킬카르바모일, 디-C_{1-6} 알킬카르바모일, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일아미노, 아미노술포닐, 및 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

R^4 및 R^5가 함께 $-OCH_2O-$ 또는 $-OC(CH_3)_2O-$를 형성하고,

R^6은 수소, 히드록시, 시아노, 니트로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, C_{1-6} 알킬술포닐, 할로, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 카르복시, C_{1-6} 알콕시-카르보닐, 카르바모일, C_{1-6} 알킬카르바모일, 디-C_{1-6} 알킬카르바모일, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알카노일아미노, 아미노술포닐, 및 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고,

R^7은 치환된 페닐이고,

R^8은 수소, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일옥시, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알카노일아미노, C_{1-6} 알킬, 카르바모일, C_{1-6} 알킬카르바모일 및 비스 (C_{1-6} 알킬)카르바모일로부터 선택되고,

R^a는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

R^b는 C_{1-6} 알킬, 아릴 또는 아릴 C_{1-6} 알킬이고,

R^c 및 R^d는 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고,

m은 2, 3 또는 4이고,

X^1 및 X^2는 H 또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 하나 이상의 X^1 및 X^2가 할로겐이다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

R^1이 옥소, $-OR^a$ 또는 $-OC(=O)R^b$이거나,

R^1이 $-OR^c$이고, R^2가 $-OR^d$인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서,

R^1이  이고,

R^2가 H인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서,

R^7이 C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, 트리플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸술피닐, C_{1-6} 알칸술폰아미도, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알콕시-카르보닐, 숙신아미도, 카르바모일, C_{1-6} 알킬카르바모일, 디-C_{1-6} 알킬카르바모일, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알킬카르바모일, C_{1-6} 알카노일아미노, 우레이도, C_{1-6} 우레이도, 디-C_{1-6} 알킬우레이도, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 디C_{1-6} 알킬아미노로부터 선택된 치환체로 오르토 위치에서 치환되고, 수소, 메틸, 메톡시, 아세틸, 아세틸아미노, 메톡시카르보닐, 메탄술포닐아미노, 메틸-술피닐, 메틸술포닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸술피닐, 브로모, 플루오로, 클로로, 히드록시, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일메틸우레이도 및 디메틸우레이도로부터 선택된 치환체로 파라 위치에서 치환된 페닐이고,

R^8은 수소, 히드록시, 메톡시카르보닐, 메틸카르바모일 및 디메틸카르바모일로부터 선택된 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서,

R^7이 메틸술피닐, 메틸술포닐, 메틸우레이도, 디메틸우레이도, 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이고,

R^8이 히드록시 또는 수소이고,

R^9가 수소, C_{1-6} 알콕시, 할로, C_{1-6} 알킬술피닐 또는 카르복시인 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서,

R^7이  이고,

R^8이 수소이고,

R^9가 수소, 메톡시 또는 플루오로인 화합물.

청구항 7.

제2항, 제3항, 제4항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3이 수소, 메틸 또는 에틸이고,

R^4가 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬,할로겐, 할로C_{1-2} 알콕시, 할로C_{1-2} 알킬, $-CH=CHCH_3$, $-S(O)_nCH_3$, 또는 $-OS(O)_2CH_3$이고,

R^5가 시아노, 질소, 수소 또는 할로겐이고,

R^6이 수소, 메톡시, 시아노 또는 니트로이고,

n이 0,1 또는 2인 화합물.

청구항 8.

제7항에 있어서,

R^3이 수소, 메틸 또는 에틸이고,

R^4가 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시 또는 플루오로이고,

R^5가 시아노 또는 니트로이고,

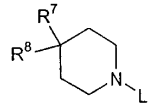
R^6이 수소인 화합물.

청구항 9.

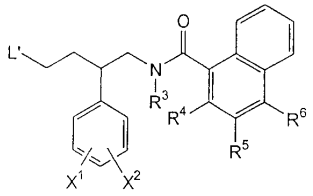
하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 환원성 아민화 조건하에서 반응시키는 단계,

또는 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 제3항에 따른 화합물의 제조 방법.

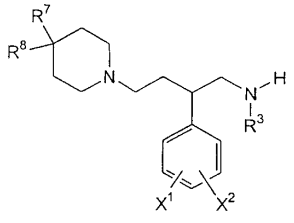
< 화학식 III>



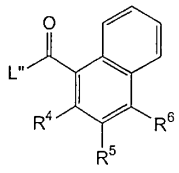
< 화학식 IV>



< 화학식 V>



< 화학식 VI>



상기 식에서,

R^3 내지 R^8, X^1 및 X^2 는 제3항에서와 같고,

L 및 L'는 화학식 III 및 IV의 화합물의 환원성 아미노화 반응에 의해 N-C 결합을 형성하는 기이고,

L" 는 이탈기이다.

청구항 10.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 11.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 유효량의 NK1 길항물질을 투여하는 것을 포함하는, 우울증, 불안증, 류마티스성 관절염, 알쯔하이머병, 암, 정신분열증, 부종, 알레르기성 비염, 염증, 동통, 위장관-운동 과잉, 불안, 구토, 헌팅톤병, 우울증을 포함한 정신병, 고혈압, 편두통, 방광 운동과잉 또는 두드러기의 치료 방법.