

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년08월10일 10-0611261 2006년08월03일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7009983	(65) 공개번호	10-2001-0101818
(22) 출원일자	2001년08월08일	(43) 공개일자	2001년11월14일
번역문 제출일자	2001년08월08일		
(86) 국제출원번호	PCT/FR2000/000284	(87) 국제공개번호	WO 2000/47572
국제출원일자	2000년02월08일	국제공개일자	2000년08월17일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	99/01,593	1999년02월10일	프랑스(FR)
	99/04,429	1999년04월07일	프랑스(FR)

(73) 특허권자 사노피-아벤티스
프랑스 파리 (우편번호:75013) 에비뉴 드 프랑스 174

(72) 발명자 두코우스, 장, 필립
프랑스에프-34090몽펠리외 데유칼립투272

에몽드-알, 사비
프랑스에프-34980캉바일로라발라자데

구윌르, 패트릭
프랑스에프-34820데랑뤼데아망디6

프로이토,빈센조
프랑스에프-34680생-게오르케-도르퀴쿠데멜레1

(74) 대리인 주성민
 김영

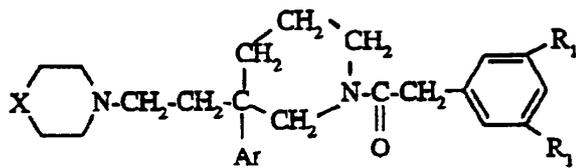
심사관 : 최승삼

(54) (1-페나시-3-페닐-3-피페리딜에틸)피페리딘 유도체, 그의제조 방법 및 이를 함유하는 제약 조성물

요약

본 발명은 물질 P의 인간 NK₁ 수용체에 대하여 높은 친화성 및 높은 선택성을 나타내는, 화학식 I의 화합물과 그의 무기 또는 유기산과의 염, 그의 용매화물 및(또는) 수화물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그의 제조 방법, 그의 제조에 유용한 화학식 VII의 중간체 화합물, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 물질 P와 인간 NK₁ 수용체와 연관된 모든 질병 치료용 의약을 제조하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



색인어

피페리딘 유도체, 타키키닌 수용체

명세서

본 발명은 신규 피페리딘 유도체, 그의 제조 방법 및 이를 활성 성분으로 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

보다 구체적으로는, 본 발명은 타키키닌계를 포함하는 병리학적 증상, 예컨대: 통증 (엘. 얼반 (L. Urban) 등의 문헌 [TINS, 1994, 17, 432-438], 엘. 세긴 (L. Seguin) 등의 문헌 [Pain, 1995, 61, 325-343], 에스. 에이치. 벅 (S. H. Buck)의 문헌 [1994, The Tachykinin Receptors], Humana Press, 미국 뉴저지주 토토와), 알리지 및 염증 (에스. 에이치. 벅의 문헌 [1994, The Tachykinin Receptors], Humana Press, 미국 뉴저지주 토토와), 위장 장애 (피. 홀쩌 (P. Holzer) 및 유. 홀쩌-페체 (U. Holzer-Petsche)의 문헌 [Pharmacol. Ther., 1997, 73, 173-217 및 219-263]), 호흡기 장애 (제이. 미즈라히 (J. Mizrahi) 등의 문헌 [Pharmacology, 1982, 25, 39-50], 씨. 아드베니어 (C. Advenier) 등의 문헌 [Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906], 씨. 아드베니어 및 엑스. 에몬즈-알트 (X. Emonds-Alt)의 문헌 [Pulmonary Phamacol., 1996, 9, 329-333]), 비뇨기 장애 (에스. 에이치. 벅의 문헌 [1994, The Tachykinin Receptors], Humana Press, 미국 뉴저지주 토토와, 씨. 에이. 매기 (C. A. Maggi)의 문헌 [Progress in Neurobiology, 1995, 45, 1-98]), 신경학적 장애 및 신경정신학적 장애 (씨. 에이 매기 등의 문헌 [J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93], 엠. 오쓰카 (M. Otsuka) 및 케이. 요시오카 (K. Yoshioka)의 문헌 [Physiol. Rev. 1993, 73, 229-308])을 비제한적 방식으로 치료하기 위한 용도의 신규 피페리딘 유도체에 관한 것이다.

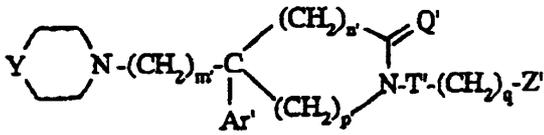
최근 타키키닌 및 그의 수용체에 대한 많은 연구가 수행되어왔다. 타키키닌은 중추 신경계 및 말초신경계에 모두 분포되어 있다. 타키키닌 수용체는 세 유형 NK₁, NK₂ 및 NK₃으로 인식 및 분류되어있다. 물질 P (SP)는 NK₁ 수용체의 내인성 리간드이며, 뉴로키닌 A (NK_A)는 NK₂ 수용체의 내인성 리간드이고, 뉴로키닌 B (NK_B)는 NK₃ 수용체의 내인성 리간드이다.

NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체는 여러 종류인 것으로 증명되었다.

씨. 에이. 매기 등에 의한 재검토 (문헌 [J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93]) 및 디. 레골리 (D. Regoli) 등에 의한 재검토 (문헌 [Pharmacol. Rev., 1994, 46, 551-599])는 타키키닌 수용체 및 그의 길항제를 검토하고 약리학적 연구 및 인간 치료에의 적용을 기술한다.

많은 특허 및 특허 출원은 타키키닌 수용체에 활성인 화합물을 기술한다. 그러므로, 유럽 특허 출원 제 0 512 901 호는 하기 화학식 A의 화합물에 관한 것이다.

<화학식 A>

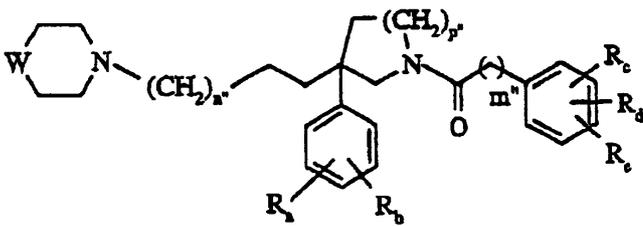


상기 식에서, 특히

- Q'는 산소 원자 또는 두개의 수소 원자를 나타내고,
- T' = -C(O)- 또는 -CH₂-이고,
- Y, Ar', Z', m, n, p 및 q는 상이한 값을 갖는다.

특허 출원 EP 0 714 891은 하기 화학식 B의 화합물에 관한 것이다.

<화학식 B>



상기 식에서,

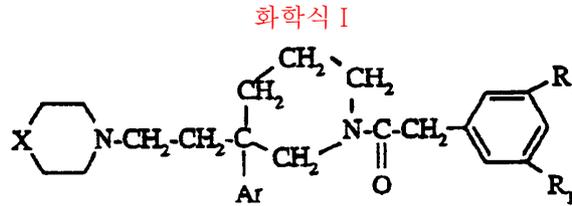
- p"는 1, 2 또는 3이고,
- m" 및 n"는 독립적으로 0 내지 6이고,
- W, Ra, Rb, Rc, Rd 및 Re는 상이한 기를 갖는다.

물질 P의 인간 NK₁ 수용체에 대한 강한 친화성 및 강한 선택성을 가지며 상기 수용체의 길항제인 신규 화합물이 이제 발견되었다.

또한, 본 발명에 따른 화합물은 이들이 경구로 투여될 때 양호한 약물의 생물학적 이용성을 갖는다.

이들 화합물은 물질 P 및 NK₁ 수용체가 연관된 임의의 질병, 특히 호흡기, 위장, 비뇨기, 면역, 심장혈관 및 중추신경계의 질병의 치료와 통증, 편두통, 염증, 오심 및 구토와 피부 질병의 치료에 유용한 의약을 제조하는데 사용될 수 있다.

그러므로, 일면에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물과 그의 무기 또는 유기산과의 가능한 염, 및 그의 용매화물 및 (또는) 수화물에 관한 것이다.



상기 식에서,

- Ar은 할로젠 원자로 일치환 또는 이치환된 페닐, (C₁-C₃)알킬을 나타내고,

- X는 기 $\begin{matrix} \diagup \\ R_2-N \\ \diagdown \end{matrix}$, 기 $\begin{matrix} \diagup \\ R_2-CH \\ \diagdown \end{matrix}$ 를 나타내고,

- R₁은 염소 원자, 브롬 원자, (C₁-C₃)알킬 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

- R₂는 기 -CR₃R₄CONR₅R₆을 나타내고,

- R₃ 및 R₄는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸로부터 선택된 동일한 라디칼을 나타내거나, 또는 별법으로 R₃ 및 R₄는 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₆)시클로알킬을 형성하고,

- R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 또는 별법으로 R₅ 및 R₆은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐 또는 퍼히드로-1-아제피닐로부터 선택된 헤테로시클릭 라디칼을 형성한다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 광학적으로 순수한 이성질체, 및 임의 비율의 그의 혼합물 둘 다를 포함한다.

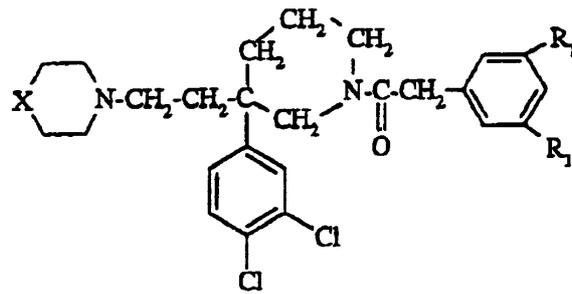
화학식 I의 화합물의 염이 형성될 수 있다. 이들 염은 화학식 I의 적절한 분리 또는 결정화가 가능한 무기 또는 유기산, 예컨대 피크르산 또는 옥살산과의 염들 또는 광학적 활성산, 예를 들면 만델산 또는 캄포르술폰산과의 염들, 및 제약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 염들, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 히드로젠 술페이트, 디히드로젠 포스페이트, 메탄술폰네이트, 메틸 술페이트, 옥살레이트, 말레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 2-나프탈렌술폰네이트, 클루코네이트, 시트레이트, 벤젠술폰네이트 또는 파라-톨루엔술폰네이트를 모두 포함한다.

용어 "할로젠"은 염소, 브롬, 불소 또는 요오드 원자를 의미한다.

본 명세서에 있어서, 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄이다.

본 발명에 따르면, 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 무기 또는 유기산과의 염, 그의 용매화물 및(또는) 수화물이다.

화학식 Ia



상기 식에서, X 및 R₁은 상기 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같다.

본 발명에 따르면, 화학식 I의 바람직한 화합물은 Ar이 3,4-디클로로페닐 또는 3,4-디메틸페닐을 나타내는 것들이다.

본 발명에 따르면, 화학식 I의 바람직한 화합물은 치환기 R₁이 염소 원자, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내는 것들이다.

본 발명에 따르면, 화학식 I의 바람직한 화합물은 X가 기 R_2-N (여기에서 R₂는 기 -CR₃R₄CONR₅R₆임)를 나타내는 것들이다.

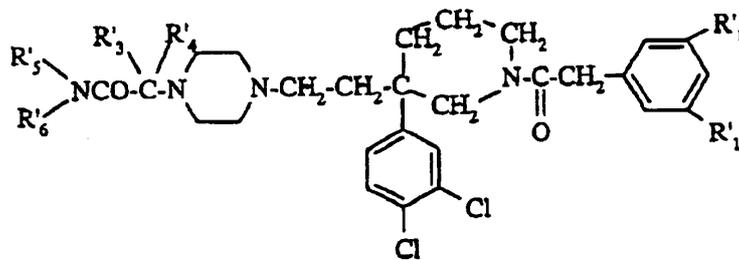
특히, 바람직한 화합물은 R₃ 및 R₄가 각각 메틸을 나타내거나, 별법으로 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 시클로헥실을 형성하는 것들이다. 특히, 또한 바람직한 화합물은 R₅ 및 R₆이 각각 수소 또는 메틸을 나타내는 것들이다.

본 발명에 따르면, 화학식 I의 바람직한 화합물은 X가 기 R_2-CH (여기에서 R₂는 기 -CR₃R₄CONR₅R₆임)를 나타내는 것들이다.

특히, 바람직한 화합물은 R₃ 및 R₄는 각각 메틸을 나타내거나, 또는 별법으로 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 시클로프로필 또는 시클로헥실을 형성하는 것들이다. 특히, 또한 바람직한 화합물은 R₅ 및 R₆이 각각 수소 또는 메틸을 나타내는 것들이다.

본 발명에 따르면, 바람직한 화합물은 하기 화학식 I'의 화합물과 그의 무기 또는 유기산과의 염, 및 그의 용매화물 및(또는) 수화물이다.

화학식 I'

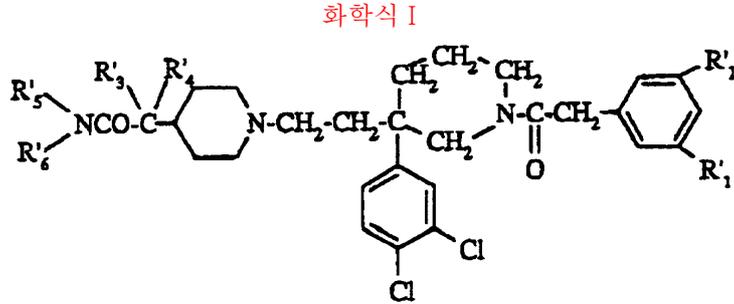


상기 식에서,

- R'₁은 염소 원자, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

- R₃ 및 R₄는 각각 메틸을 나타내거나, 별법으로 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 시클로헥실을 형성하고,
- R₅ 및 R₆은 각각 수소 또는 메틸을 나타낸다.

본 발명에 따르면, 바람직한 화합물은 하기 화학식 I'의 화합물과 그의 무기 또는 유기산과의 염, 및 그의 용매화물 및(또는) 수화물이다.



상기 식에서,

- R₁은 염소 원자, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,
- R₃ 및 R₄는 각각 메틸을 나타내거나, 별법으로 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 시클로헥실 또는 시클로프로필을 형성하고,
- R₅ 및 R₆은 각각 수소 또는 메틸을 나타낸다.

본 발명에 따르면, 바람직한 화합물은 광학적으로 순수한 형태의 화학식 I, I' 및 I''의 것들이다.

하기 화합물과 그의 염, 그의 용매화물 및(또는) 수화물이 보다 특히 바람직하다.

- 3-[2-4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-N,N-디메틸카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)아세틸]피페리딘, (+) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일시클로헥실)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일시클로헥실)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,

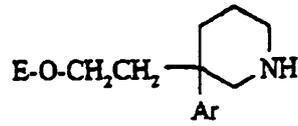
- 3-[2-4-(1-카르바모일시클로헥실)피페리딘-1-일]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)피페라진-1-일]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘, (+) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-N,N-디메틸카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘, (+) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일시클로헥실)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘, (+) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일시클로헥실)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)아세틸]피페리딘, (+) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일시클로헥실)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)아세틸]피페리딘, (+) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-N,N-디메틸카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디에틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일시클로프로필)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일시클로프로필)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)아세틸]피페리딘, (+) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일시클로프로필)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘, (+) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디에틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체,
- 3-[2-4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디메틸페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘,
- 3-[2-4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디메틸페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘.

또 다른 일면에 따르면, 본 발명은

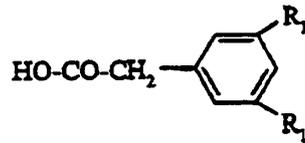
- 1a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 산의 관능기 유도체로 처리하여 하기 화학식 IV의 화합물을 수득하고,
- 2a) 임의로, E가 보호기를 나타낼때, 이를 산 또는 염기의 작용에 의해 제거하여 하기 화학식 IVa (E=H)의 알콜을 수득하고,
- 3a) 단계 1a) 또는 단계 2a)에서 수득된 화학식 IVa (E=H)의 알콜을 하기 화학식 V의 화합물로 처리하여 하기 화학식 VI의 화합물을 수득하고,
- 4a) 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시키고,

5a) 임의로, 이렇게 수득된 화합물을 그의 무기 또는 유기산과의 염 중의 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 그의 용매화물 및(또는) 수화물의 제조 방법에 관한 것이다.

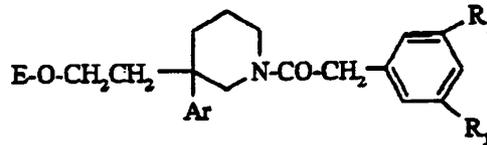
화학식 II



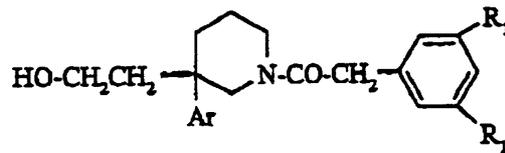
화학식 III



화학식 IV



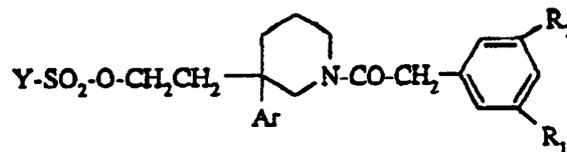
화학식 IVa



화학식 V



화학식 VI



화학식 VII



상기 식에서,

Ar, R₁ 및 X는 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고,

E는 수소 또는 O-보호기를 나타내고,

Y는 메틸, 페닐, 톨릴 또는 트리플루오로메틸기를 나타낸다.

E가 O-보호기를 나타낼때, 이 기는 당업계 숙련인에게 공지되어 있는 통상적인 O-보호기, 예컨대 2-테트라히드로피라닐, 벤조일 또는 (C₁-C₄)알킬카르보닐로부터 선택된다.

단계 1a)에서, 사용되는 산 III의 관능기 유도체는 산 자체 또는 별법으로 아민과 반응하는 관능기 유도체 중의 하나, 예를 들면 무수물, 혼합 무수물, 산 염화물 또는 활성화 에스테르, 예컨대 파라-니트로페닐 에스테르이다.

화학식 III의 산 자체가 사용될 때, 이 방법은 펩티드 화학분야에서 사용되는 커플링제, 예컨대 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 존재 하에서 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 염기 존재 하에 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 0°C 내지 실온의 온도에서 수행된다.

산 염화물이 사용될 때, 반응은 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 벤젠 중에서, 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 N-메틸모르폴린 존재 하에 -60°C 내지 실온의 온도에서 수행된다.

이렇게 수득된 화학식 IV의 화합물은 임의로 단계 2a)에서 당업계 숙련인에게 공지된 방법에 따라서 탈보호된다. 예를 들면, E가 2-테트라히드로피라닐기를 나타낼때, 탈보호는 에테르, 메탄올 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 용매 중에서 염산을 사용하여, 또는 메탄올과 같은 용매 중에서 피리디늄 p-톨루엔술포네이트를 사용하여, 또는 별법으로 메탄올과 같은 용매 중에서 암베리스트(등록상표 Amberlyst)를 사용하여 산성 가수분해에 의해 수행된다. 반응은 실온 내지 용매의 환류 온도의 온도에서 수행된다. E가 벤조일기 또는 (C₁-C₄)알킬카르보닐기를 나타낼때, 탈보호는 예를 들면, 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬을 사용하는 알칼리성 매질 중에서, 물, 메탄올, 에탄올, 디옥산 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 불활성 용매 중에서, 0°C 내지 용매의 환류온도의 온도에서 가수분해에 의해 수행된다.

단계 3a)에서, 화학식 IVa (E=H)의 알콜과 화학식 V의 술포닐 클로라이드와의 반응은 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린과 같은 염기 존재 하에, 디클로로메탄, 벤젠 또는 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에서, -20°C 내지 용매의 환류 온도의 온도에서 수행된다.

이렇게 수득된 화학식 VI의 화합물은 단계 4a)에서 화학식 VII의 화합물과 반응된다. 이 반응은 불활성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔 또는 이소프로판올 중에서 염기 존재 또는 부재 하에 수행된다. 염기가 사용된다면, 이는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린으로부터 및 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염, 예컨대 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨으로부터 선택된다. 염기 부재 시에는, 반응은 과량의 화학식 VII의 화합물을 사용하여 알칼리 금속 요오드화물, 예컨대 요오드화칼륨 또는 요오드화나트륨 존재 하에 수행된다. 이 반응은 실온 내지 100°C의 온도에서 수행된다.

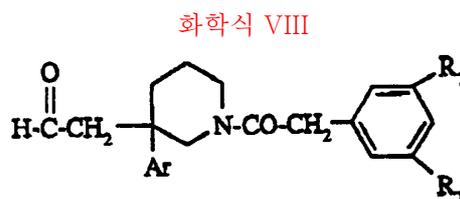
변형된 방법에 따르면,

1b) 이는 단계 1a) 및 임의로 단계 2a)에서와 같이 수행되고,

2b) 이렇게 수득된 화학식 IVa (E=H)의 화합물을 산화시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 제조하고,

3b) 화학식 VIII의 화합물을 산의 존재 하에 상기 화학식 VII의 화합물과 반응시킨 후에, 형성된 중간체 이미늄 염을 환원제에 의해 환원시키고,

4b) 임의로, 이렇게 수득된 화합물을 그의 무기 또는 유기산과의 염 중의 하나로 전환시킨다.



변형 방법에 따르면, 단계 2b)에 있어서, 화학식 IVa (E=H)의 알콜이 산화되어, 화학식 VIII의 알데히드가 수득된다. 산화 반응은 예를 들면, 옥살릴 클로라이드, 디메틸 술폭시드 및 트리에틸아민을 사용하여 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 -78°C 내지 실온의 온도에서 수행된다.

다음, 단계 3b)에서는, 화학식 VII의 화합물은 산, 예컨대 아세트산 존재 하에, 불활성 용매, 예컨대 메탄올 또는 디클로로메탄 중에서 화학식 VIII의 알데히드와 반응되어, 예를 들면 수소화시아노붕소나트륨 또는 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드를 사용하여 화학적으로 환원되거나, 수소 및 탄소상 팔라듐 또는 라니(등록상표 Raney) 니켈 촉매를 사용하여 촉매적으로 환원되는 중간체 이민이 동일반응계내에 형성된다.

최종적으로, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물이 수득된다.

이렇게 수득된 화학식 I의 화합물은 유리 염기 형태로 또는 염의 형태로, 통상적인 기술에 따라서 분리된다.

화학식 I의 화합물이 유리 염기 형태로 수득될 때, 염화는 유기 용매 중에서 선택한 산으로 처리함으로써 수득된다. 예를 들면, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르 중에 또는 알콜, 예컨대 2-프로판올 중에 또는 아세톤 또는 디클로로메탄 중에, 또는 에틸 아세테이트 중에 용해된 유리 염기를, 상기 용매 하나 중의 선택된 산의 용액으로 처리하면 통상적인 기술에 따라서 분리되는 상응하는 염이 수득된다.

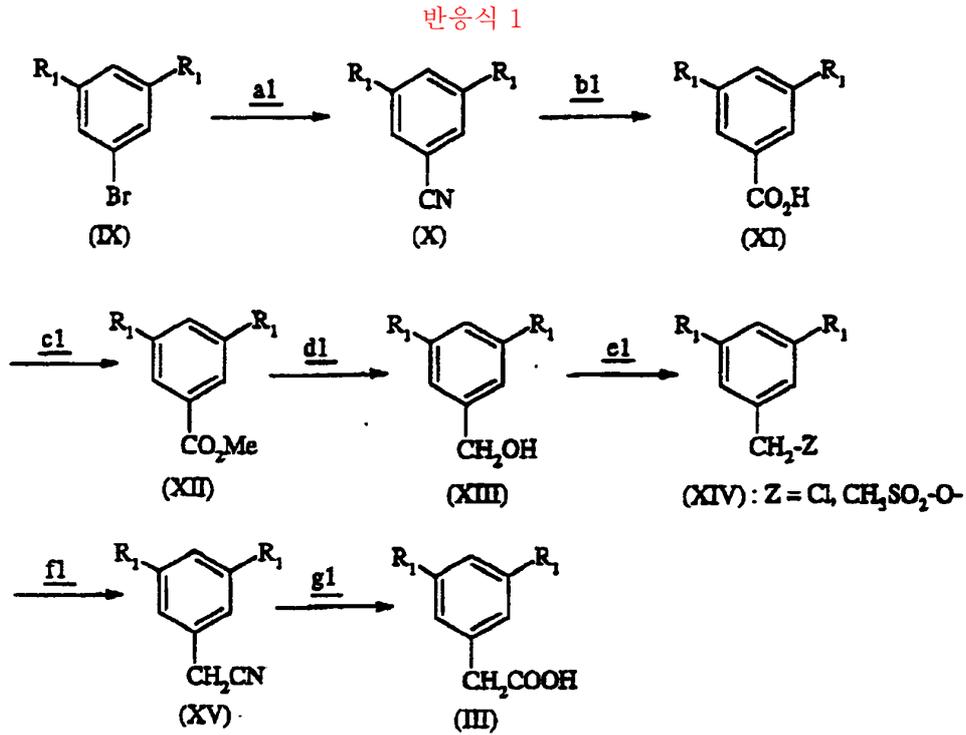
그러므로, 예를 들면, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 히드로젠 술페이트, 디히드로젠 포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸 술페이트, 옥살레이트, 말레이트, 숙신네이트, 푸마레이트, 2-나프탈렌술포네이트, 벤젠술포네이트, 파라-톨루엔술포네이트 또는 글루코네이트가 제조된다.

반응의 마지막에, 화학식 I의 화합물이 그의 염 중 하나의 형태, 예를 들면 히드로클로라이드 또는 옥살레이트의 형태로 분리될 수 있고, 이 경우에, 필요하다면, 유리 염기는 상기 염을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 수산화나트륨 또는 트리에틸아민으로 또는 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 탄산염 또는 중탄산염으로 중화함으로써 제조될 수 있다.

화학식 II의 화합물은 공지된 방법, 특히 특허 출원 EP-A-0 512 901, EP-A-0 591 040 또는 EP-A-O 714 891에 기술된 방법에 의해 제조된다.

화학식 III의 화합물은 상업적으로 구입 가능하거나 공지된 방법에 따라서 제조된다.

그러므로, 예를 들면, 화학식 III의 화합물이 하기 반응식 1에 따라서 제조된다.



반응식 1의 단계 a1 및 b1은 문헌 [J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282]에 기술된 방법에 따라서 수행된다.

단계 c1에서, 화학식 XII의 에스테르는 화학식 XI의 산으로부터 당업계 숙련인에게 공지된 방법에 따라서 제조된다.

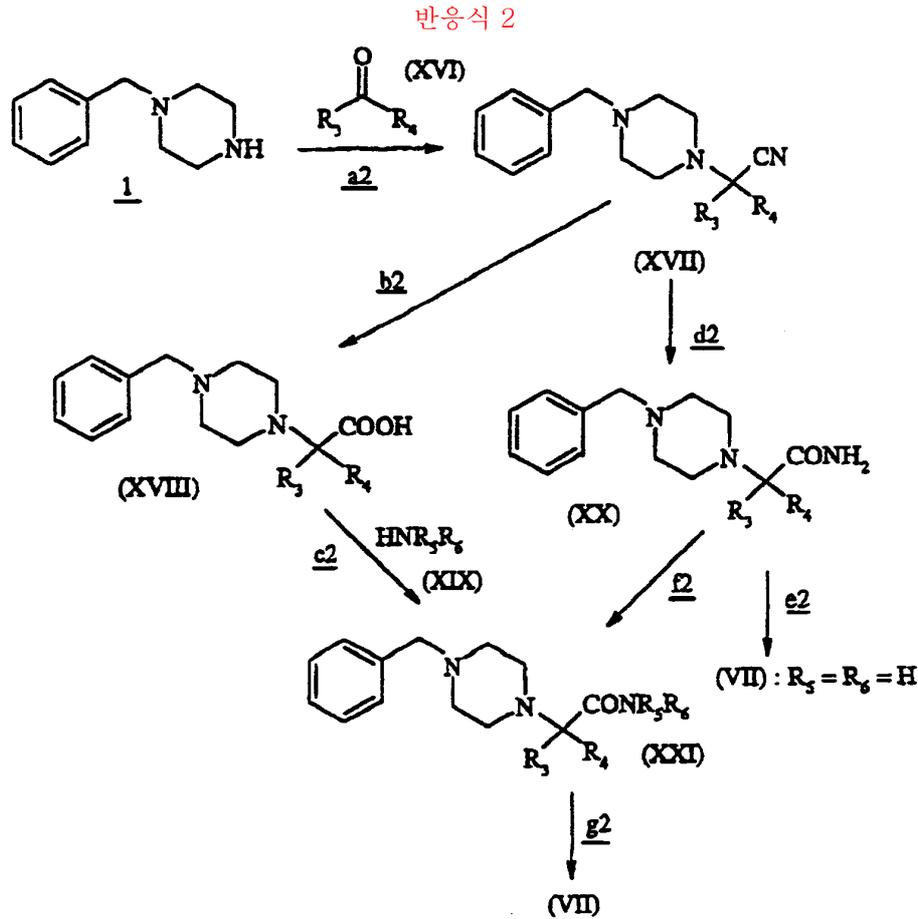
이렇게 수득된 에스테르 XII는 단계 d1에서 화학식 XIII의 알콜로 당업계 숙련인에게 공지된 방법에 따라서 환원된다.

단계 e1 및 f1은 문헌 [J. Med. Chem., 1973, 16, 684-687]에 기술된 방법에 따라서 수행된다.

이렇게 수득된 화학식 XV의 페닐아세토니트릴 유도체는 단계 g1에서 화학식 III의 화합물로 문헌 [J. Org. Chem., 1968, 33, 4288] 또는 EP-A-0 714 891에 기재된 방법에 따라서 가수분해된다.

화학식 IX의 브로모 유도체는 공지되어 있거나 문헌 [J. Org. Chem., 1971, 36(1), 193-196] 또는 [J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282]에 기술된 바와 같은 공지된 방법에 따라서 제조된다.

X가 기 R_2-N (여기에서 R₂는 기 -CR₃R₄CONR₅R₆임)를 나타내는 화학식 VII의 화합물이 하기 반응식 2에 따라서 제조된다.



반응식 2의 단계 a2에 있어서, 화합물 1은 2-히드록시이소부티로니트릴 존재 하에, 화학식 XVI의 케톤과 문헌 [Eur. J. Med. Chem., 1990, 25, 609-615]에 기술된 방법에 따라서 반응된다.

이렇게 수득된 화학식 XVII의 니트릴 유도체는 단계 b2에서 당업계 숙련인에게 공지된 방법에 따라서 가수분해되어, 화학식 XVIII의 산 유도체가 수득된다.

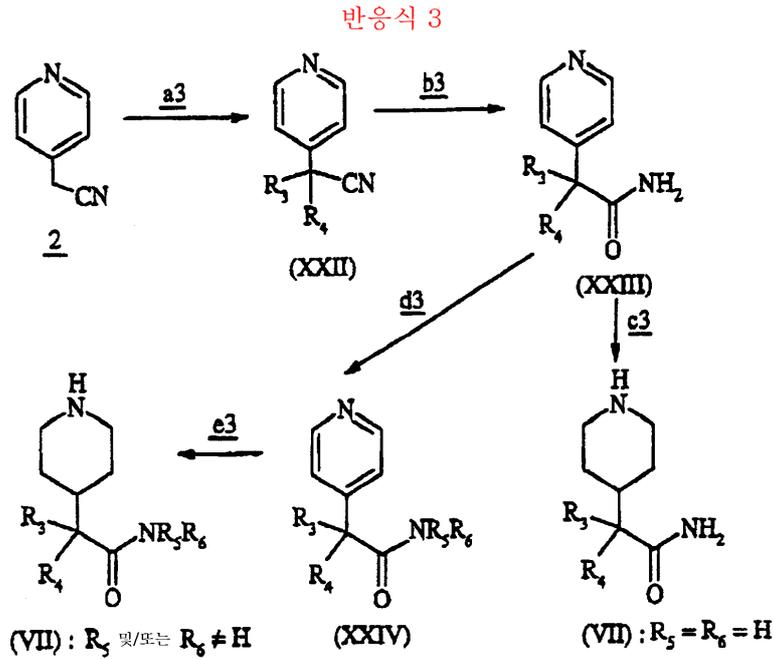
산 XVIII은 단계 c2에서 화학식 XIX의 아민과 펩티드 커플링의 통상적인 방법에 따라서 반응되어, 유도체 XXI가 수득된다.

별법으로, 단계 d2에서, 화학식 XVII의 니트릴 유도체는 공지된 방법에 따라서 가수분해되어, 화학식 XX의 카르복사미드 유도체가 수득되고, 이는 임의로 단계 e2에서, 통상적인 방법에 따라서 탈보호되어, $R_5=R_6=H$ 인 화합물 VII가 수득된다.

단계 f2에서, 화학식 XX의 화합물을 강염기 존재 하에, 각각 (C₁-C₃)알킬 할라이드와, 또는 연속적으로 두개의 (C₁-C₃)알킬 할라이드 또는 화학식 Hal-R₅-R₆-Hal의 디할라이드와 통상적인 알킬화 방법에 따라서 반응시킴으로써, 각각 R₅가 (C₁-C₃)알킬 할라이드를 나타내고 R₆=H이거나, 또는 R₅ 및 R₆이 각각 독립적으로 (C₁-C₃)알킬을 나타내거나, 또는 R₅ 및 R₆이 그들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 XXI의 화합물이 제조된다.

이렇게 수득된 화합물 XXI은 단계 g2에서, 공지된 방법에 따라서 탈보호되어 목적 화합물 VII이 수득된다.

X가 기 R_2-CH (여기에서 R₂는 기 -CR₃R₄CONR₅R₆임)를 나타내는 화학식 VII의 화합물은 하기 반응식 3에 따라서 제조된다.



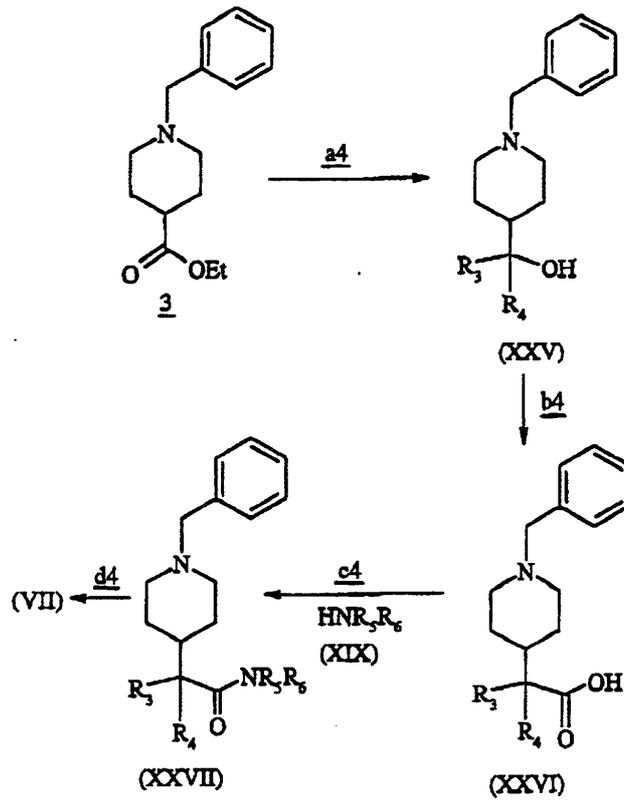
반응식 3의 단계 a3에서, 수소화나트륨 또는 나트륨 아마이드와 같은 강염기의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서의, 0°C 내지 실온의 온도에서, 화합물 2와 각각 선형 (C₁-C₄)알킬 할라이드, 또는 m=2 내지 5이고 Hal이 할로젠 원자를 나타내는 화학식 Hal(CH₂)_m-Hal의 디할라이드와의 통상적인 알킬화 방법에 따른 반응으로, 각각, R₃ 및 R₄가 각각 선형 (C₁-C₄)알킬을 나타내거나, 함께 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₆)시클로알킬을 형성하는 화학식 XXII의 화합물이 수득된다.

이렇게 수득된 니트릴 유도체 XXII는 단계 b3에서, 당업계 숙련인에게 공지된 방법에 따라서 가수분해되어, 카르복사미드 유도체 XXIII이 수득된다. 임의로, 단계 c3에서, 피리딘 고리가 산화백금과 같은 촉매 존재 하에, 공지된 방법에 따라서 수소화되어, R₅ 및 R₆=H인 화학식 VII의 화합물이 수득된다.

단계 d5에서, 전술한 통상적인 방법에 따른, 화학식 XXIII의 화합물의 알킬화 반응 후에, 이렇게 수득된 화합물 XXIV의 통상적인 촉매 수소화에 의한 환원에 의해 R₅ 및(또는) R₆이 수소가 아닌 화학식 VII의 화합물이 수득된다.

X가 기 $\begin{matrix} -CH-CR_3R_4CONR_5R_6 \\ | \end{matrix}$ 을 나타내는 화학식 VII의 화합물이 하기 반응식 4에 따라서 또한 수득될 수 있다.

반응식 4



반응식 4의 단계 a4에서, 화합물 3의 적절한 유기리튬 또는 유기마그네슘 유도체, 예컨대 메틸리튬, 에틸마그네슘 클로라이드, 프로필마그네슘 클로라이드 또는 펜탄-1,5-디(마그네슘 클로라이드)와의 EP-A-0 625 509에 기술된 방법에 따른 반응으로 화학식 XXV의 알콜이 수득된다.

이렇게 수득된 알콜 XXV은 단계 b4에서 문헌 [Helvetica Chimica Acta, 1972, 55, (7), 2439]에 기술된 방법에 따라서 화학식 XXVI의 산으로 산화된다.

산 XXVI은 단계 c4에서 화학식 XIX의 아민과 펩티드 커플링의 통상적인 방법에 따라서 반응되어, 화합물 XXVII이 수득된다.

화합물 XXVII은 단계 d4에서, 공지된 방법에 따라서 탈보호되어, 목적 화합물 VII이 수득된다.

화합물 3은 에틸 이소니페코테이트를 벤질 브로마이드와, 염기 존재 하에, 통상적인 알킬화 방법에 따라서 반응시킴으로써 제조된다.

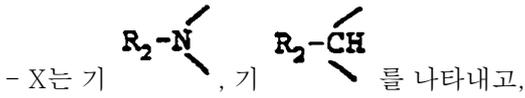
화학식 VII의 화합물은 신규하며 본 발명의 일부를 형성한다.

그러므로, 또 다른 하나의 일면에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 VII의 화합물 및 그의 무기 또는 유기산과의 염에 관한 것이다.

<화학식 VII>



상기 식에서,



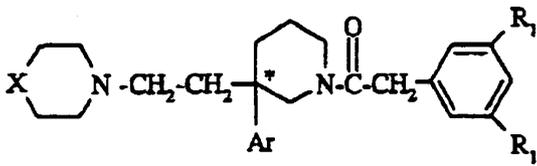
- R₂는 기 -CR₃R₄CONR₅R₆을 나타내고,

- R₃ 및 R₄는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸로부터 선택된 동일한 라디칼을 나타내거나, 또는 R₃ 및 R₄는 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₆)시클로알킬을 형성하고,

- R₅ 및 R₆은 독립적으로 각각 수소, (C₁-C₃)알킬을 나타내거나, 또는 별법으로 R₅ 및 R₆은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐 또는 피히드로-1-아제피닐로부터 선택된 헤테로시클릭 라디칼을 형성한다.

화학식 I의 화합물의 라세미 혼합물의 분할로 하기 화학식 I*의 거울상 이성질체 및 그의 무기 또는 유기산과의 가능한 염, 및 그의 용매화물 및(또는) 수화물을 분리할 수 있다.

<화학식 I*>



상기 식에서,

- "*"는 이렇게 표시된 탄소 원자가 결정된 (S) 또는 (R) 절대 배열을 갖는 것을 의미하고,

- X, Ar 및 R₁은 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같다.

그러나, 특허 출원 EP-A 0 512 901, EP-A-0 612 716 및 EP-A-0 591 040에 기술된 바와 같이, 화학식 I의 화합물을 제조하는데 유용한 화학식 II* (E=H)의 중간체 화합물로부터, 라세미 혼합물의 분할을 수행하는 것이 바람직하다.

또 다른 일면에 따르면,

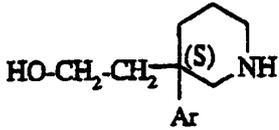
1d) 하기 화학식 II* (E=H)의 화합물의 (S) 이성질체를 하기 화학식 III의 산의 관능기 유도체로 처리하여 하기 화학식 IV* (E=H)의 화합물을 수득하고,

2d) 화학식 IV*의 화합물을 산화시켜 하기 화학식 VIII*의 화합물을 수득하고,

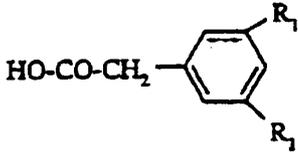
3d) 화학식 VIII*의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 산의 존재 하에 반응시킨 후에, 형성된 중간체 이미늄 염을 환원제를 사용하여 환원시키고,

4d) 임의로, 이렇게 수득된 화합물을 그의 무기산 또는 유기산과의 염 중의 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, (S) 배열을 갖는 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 그의 용매화물 및(또는) 수화물을 제조하기 위한 입체특이적 방법에 관한 것이다.

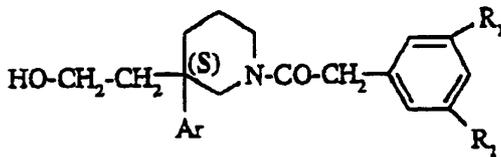
<화학식 II*>



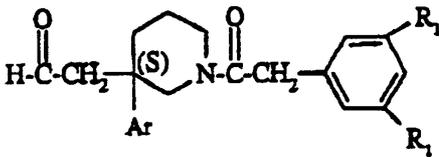
<화학식 III>



<화학식 IV*>



<화학식 VIII*>



<화학식 VII>



상기 식에서, Ar, R₁ 및 X는 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같다.

상기 화학식 I의 화합물은 또한 하나 이상의 수소 또는 탄소 원자가 그의 방사능 동위원소, 예를 들면 티타늄, 또는 탄소-14로 치환된 것들을 포함한다. 상기 표지 화합물은 대사 또는 약물동태학의 연구 학문에서, 생물학적 시험의 수용체 리간드로서 유용하다.

본 발명에 따른 화합물은 생화학적 시험을 거쳤다.

타키닌 수용체에 대한 화합물의 친화도는 방사성 리간드를 사용하는 수개의 생화학적 시험에 의해 시험관내 평가되었다.

- 1) [¹²⁵I] BH-SP (볼튼-헌터 (Bolton-Hunter) 시약을 사용하여 요오드-125로 표지된 물질 P)의 인간 임파아구 세포의 NK₁ 수용체로의 결합 (디. 지. 파얀 (D. G. Payan) 등의 문헌 [J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265]).
- 2) [¹²⁵I] His-NK₄의 CHO 세포에 의해 발현되는 인간 NK₂ 클로닝된 수용체로의 결합 (와이. 다께다 (Y. Takeda) 등의 문헌 [J. Neurochem., 1992, 59, 740-745]).

3) [^{125}I] His [MePhe 7] NK $_B$ 의 쥐 대뇌 피질, 기니아 피그 대뇌 피질 및 게르빌루스쥐 대뇌 피질의 NK $_3$ 수용체, 및 CHO 세포에 의해 발현되는 인간 NK $_3$ 클로닝된 수용체로의 결합 (부엘 (Buell) 등의 문헌 [FEBS Letters, 1992, 299, 90-95])

시험은 엑스. 에몬즈-알트 등의 문헌 [Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413, Life Sci., 1995, 56, PL 27-32]에 따라서 수행되었다.

본 발명에 따른 화합물은 물질 P의 인간 IM9 임파아구 세포의 NK $_1$ 수용체로의 결합을 강하게 저해한다. 인간 임파아구 세포 수용체에 대한 저해상수 Ki는 10^{-11}M 의 정도이다.

인간 NK $_2$ 클로닝된 수용체에 대한 저해 상수 Ki는 10^{-8} 의 정도이고 인간 NK $_3$ 클로닝된 수용체에 대한 저해 상수 Ki는 10^{-7}M 보다 크다.

화학식 I의 화합물은 인간 NK $_1$ 수용체에 대한 물질 P의 강력하게 선택적인 길항제이다.

그러므로, 화학식 I의 화합물은 또한 동물 모델에서 생체 내에서도 평가되었다.

기니아 피그 선조체 (striatum)에, NK $_1$ 수용체에 대하여 특이성인 작용제, 예를 들면, [Sar 9 , Met(O $_2$) 11] 물질 P를 국소적으로 적용하면, 아세틸콜린의 분비가 증진된다. 이러한 분비는 본 발명에 따른 화합물의 경구 또는 복강내 투여에 의해 저해된다. 이 시험은 알. 스타인버그 (R. Steinberg) 등에 의해 문헌 [J. Neurochemistry, 1995, 65, 2543-2548]에 기술되어 있는 방법으로부터 채택되었다.

이들 결과는 화학식 I의 화합물이 경구적으로 활성이며, 이들은 혈액 수액 관문을 가로지르며 중추신경계에서의 NK $_1$ 수용체에 특이성인 작용을 차단할 수 있음을 보여준다.

화학식 I의 화합물은 엑스. 에몬즈-알트 등에 의해 문헌 [European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413]에 기술된 방법에 따라서, 기니아 피그의 기관지 협착 시험에서 평가되었다. 정맥내 투여된 화학식 I의 화합물은 이들 실험 조건하에서 기니아 피그에 셉타이드를 정맥내 투여하여 유도한 기관지 협착을 강하게 길항작용한다.

화학식 I의 화합물의 생체내 약리학적 활성은 엑스. 에몬즈-알트 등에 의해 문헌 [Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413]에 기술된 방법에 따라서, 개의 저혈압 모델에서 평가되었다. 정맥내 투여된 화학식 I의 화합물은 이들 실험 조건하에서 마취된 개에 [Sar 9 , Met(O $_2$) 11] 물질 P의 정맥내 투여에 의해 유도된 저혈압을 강하게 저해한다.

이들 결과는 화학식 I의 화합물이 말초 신경계에서 NK $_1$ 수용체에 특이성인 작용을 차단함을 보여준다.

본 발명의 화합물은, 특히, 그의 독성이 의약으로서의 용도와 양립하는, 제약 조성물의 활성 성분이다.

상기 화학식 I의 화합물은 하루에 치료될 포유동물의 체중 1kg 당 0.01 내지 100mg, 바람직하게는 0.1 내지 50mg/kg의 양으로 사용될 수 있다. 인간에 있어서는, 투여량은 바람직하게는 치료받는 개인의 연령 또는 치료의 유형: 예방 또는 치료에 따라서 하루에 0.1 내지 4000mg, 보다 특히 0.5 내지 1000mg의 범위일 수 있다.

의약으로서의 그의 용도를 위하여, 화학식 I의 화합물은 일반적으로 투여 단위로 투여된다. 상기 투여 단위는 바람직하게는 활성 성분이 1 종 이상의 제약학적 부형제와 혼합된 제약 조성물 형태로 제제화된다.

그러므로, 또 다른 일면에 따르면, 본 발명은 활성 성분으로서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및(또는) 수화물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

경구, 설하, 흡입, 피하, 근육내, 정맥내, 경피, 국소 또는 직장 투여용의 본 발명의 제약 조성물에 있어서, 활성 성분은 통상적인 제약학적 지지체와 혼합된 투여의 단위 형태로 동물 또는 인간에게 투여될 수 있다. 투여의 적절한 단위 형태는 경구-경로 형태, 예컨대 정제, 겔 캡슐, 분말, 과립 및 경구 용액 또는 현탁액, 설하 및 구강 투여 형태, 에어로졸, 국소 투여 형태, 이식물, 피하, 근육내, 정맥내, 비내 또는 안내 투여 형태 및 직장 투여 형태를 포함한다.

고형 제제가 정제 또는 겔 캡슐의 형태로 제조될 때, 희석제, 예컨대 락토오스, 미소결정질 셀룰로오스, 전분, 인산이칼슘, 결합제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 붕해제, 예컨대 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 가교결합 카르복시메틸-셀룰로오스, 유동제, 예컨대 실리카 또는 탈크, 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 글리세릴 트리베헤네이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트로 구성될 수 있는 제약학적 부형제의 혼합물이 미소화 또는 비-미소화 활성 성분에 첨가된다.

습윤제 또는 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트, 폴리소르베이트 80 또는 폴록사머 188이 제제에 첨가될 수 있다.

정제는 다양한 기술, 직접 정제화, 건조 과립화, 습윤 과립화, 열-용융에 의해 제조될 수 있다.

정제는 코팅되지 않거나, (예를 들면 설탕으로) 당-코팅되거나 여러 중합체 또는 기타 적절한 물질로 코팅될 수 있다.

중합체 매트릭스를 제조하거나 특정 필름화 중합체를 사용함으로써 정제는 급속 방출, 지연형 방출 또는 서방출될 수 있다.

겔 캡슐은 연질 또는 경질일 수 있으며, 필름 등으로 코팅될 수 있어서, 급속형, 서방형 또는 지연형 활성을 (예를 들면 장용피 형태에 의해) 가질 수 있다.

이들은 정제에 대하여 상기한 바와 같이 고체 제제화될 뿐만이 아니라, 액체 또는 반-고체 제제일 수 있다.

시럽 또는 엘릭시르 형태의 제제는 활성 성분과 함께 감미제, 바람직하게는 무칼로리 감미제, 방부제로서의 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤과 향미제 및 적절한 착색제를 함유할 수 있다.

수-분산성 분말 또는 과립은 활성 성분을 분산제, 습윤제 또는 현탁제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈과 감미제 또는 향미 증진제와의 혼합물로서 함유할 수 있다.

직장 투여를 위해서, 직장 온도에서 용융되는 결합제, 예를 들면 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 함께 제조된 좌제가 사용된다.

약리학적으로 상용가능한 분산제 및(또는) 용해제, 예를 들면 프로필렌 글리콜을 함유하는 수성 현탁액, 등장 식염수 용액 또는 멸균, 주사 가능한 용액이 비경구, 비내 또는 안내 투여를 위해 사용된다.

그러므로, 정맥내 주사될 수 있는 수용액을 제조하기 위하여, 공용매, 예를 들면 알콜, 예컨대 에탄올 또는 글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜, 및 친수성 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 80 또는 폴록사머 188이 사용될 수 있다. 근육내 투여를 위한 주사 가능한 오일상 용액을 제조하기 위하여, 활성 성분을 트리글리세라이드 또는 글리세롤 에스테르로 용해할 수 있다.

크림, 연고, 겔, 점안액 및 분무제가 국소 투여를 위해 사용될 수 있다.

활성 성분이 알콜 용액 중에 존재할 수 있는 다중적층 또는 저장기 형태의 패치 및 분무제가 경피 투여용으로 사용될 수 있다.

예를 들면, 소르비탄 트리올레이트 또는 올레산과 트리클로로플루오로메탄, 디클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 프레온 대체물 또는 임의의 기타 생물학적으로 혼합 가능한 추진제 기체를 함유하는 에어로졸이 흡입에 의한 투여용으로 사용된다, 활성 성분만을 또는 부형제와 함께 함유하는, 분말 형태의 시스템이 또한 사용될 수 있다.

활성 성분은 또한 시클로헥스트린, 예를 들면 α -, β - 또는 γ -시클로헥스트린 또는 2-히드록시프로필- β -시클로헥스트린과의 복합물 형태로 사용될 수 있다.

활성 성분은 또한 임의로 1종 이상의 지지체 또는 첨가제와 함께 미소캡슐 또는 미소구의 형태로 제제화될 수 있다.

만성 치료의 경우에 유용한 지속적인 방출 형태 중에서, 이식물을 사용할 수 있다. 이들은 오일상 현탁액의 형태로 또는 등장 매질 중 미소구 현탁액의 형태로 제조될 수 있다.

각각의 투여량 단위에서, 화학식 I의 활성 성분은 예상되는 일일 투여량에 적당한 양으로 존재한다. 일반적으로, 각각의 투여량 단위는 예상되는 투여량 및 예를 들면, 정제, 젤 캡슐 등, 작은 주머니, 앰플, 시럽 등 또는 점적제의 투여형태에 따라, 투여량 단위가 0.1 내지 1000mg, 바람직하게는 0.5 내지 250mg의 활성 성분을 함유하도록 적절하게 조정되며, 이는 하루에 1 내지 4회 투여되어야 한다.

이들 투여량은 평균적인 상황의 예이며, 이보다 낮거나 높은 투여량이 적절한 특별한 경우가 있을 수 있는데, 상기 투여량도 또한 본 발명의 일부를 형성한다. 통상적인 실행에 따르면, 각각의 환자에 적절한 투여량은 투여 방식, 상기 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 의사에 의해 결정된다.

또 다른 일면에 따르면, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및(또는) 수화물 중 하나의, 물질 P 및 인간 NK₁ 수용체가 연관된 임의의 질병 치료용 의약을 제조하기 위한 용도에 관한 것이다.

또 다른 일면에 따르면, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및(또는) 수화물 중 하나의, 호흡기, 위장, 비뇨기, 면역 또는 심장혈관계 및 중추신경계의 질병과, 통증, 편두통, 염증, 오심 및 구토, 및 피부 질병 치료용 의약을 제조하기 위한 용도에 관한 것이다.

예로서 비제한적 방식으로, 화학식 I의 화합물은 하기에 유용하다.

- 특히 외상 통증, 예컨대 수술후 통증, 상완 신경총의 신경통, 만성 통증, 예컨대 골관절염, 류머티스성 관절염 또는 건선 관절염에 의해 야기된 관절염 통증, 신경성 통증, 예컨대 후-포진성 신경통, 삼차 신경통, 분절 또는 늑간 신경통, 섬유증, 작열통, 말초 신경병, 당뇨병성 신경병, 화학요법에 의해 유도된 신경병, AIDS-관련 신경병, 후두 신경통, 안면 신경통 또는 설인 신경통, 절단환자의 착각적 통증, 다양한 형태의 두통, 예컨대 만성 또는 급성 편두통, 측두하악골 통증, 상악동 통증, 안면 신경통 또는 치통, 암 환자가 겪는 통증, 내장 원인의 통증, 위장 통증, 신경의 압박에 의해 야기된 통증, 강한 스포츠 활동에 의해 야기된 통증, 월경 곤란증, 생리통, 수막염 또는 지막막염에 의해 야기된 통증, 근골격 통증, 척추 협착(증), 탈출 디스크 또는 좌골신경통에 의해 야기된 하부 등 통증, 양기나 환자가 겪는 통증, 강직성 척추염에 의해 야기된 통증, 통풍과 관련된 통증, 화상, 반흔화 또는 양진성 피부병과 연관된 통증, 시상 통증의 치료에 있어서의 진통제로서,

- 특히 천식, 인플루엔자, 만성 기관지염 (특히 폐쇄성 만성 기관지염 및 COPD (만성 폐쇄성 폐동맥 질병)), 기침, 알러지, 기관지 경련 및 류머티스성 관절염에서의 염증, 위장의 염증 질병, 예를 들면 크론병, 궤양성 대장염, 궤장염, 위염, 장염, 비-스테로이드 항-염증제에 의해 야기된 장애, 예를 들면 클로스트리듐 디피사일 (Clostridium difficile)에 의한 세균 감염에 의해 야기된 염증성 및 분비성 결과, 염증성 피부 질병, 예를 들면 포진 및 습진, 염증성 방광 질병, 예컨대 방광염 및 요실금, 눈 염증, 예컨대 결막염 및 초자체망막증, 치아 염증, 예컨대 치은염 및 치근막염을 치료하기 위한 항-염증제로서,

- 특히 피부의 알러지 질병, 예컨대 담마진, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염 및 호흡기 질병, 예컨대 비염의 치료에,

- 중추 신경계의 질병, 특히 정신병, 예컨대 정신분열병, 조병 및 치매, 인식 장애, 예컨대 알츠하이머병, 불안, AIDS-관련 치매, 당뇨병성 신경병, 우울증, 파킨슨병, 약물 의존증, 물질 남용, 의식 장애, 수면 장애, 24시간 리듬의 장애, 기분 장애 및 간질, 다운 증후군, 헌팅턴 무도병, 스트레스-관련 신체 장애, 신경병성 질병, 예컨대 피크병 또는 크로이츠펠트-야콥 증후군, 공황, 공포증 또는 스트레스 관련 장애의 치료에,

- 중추 신경계의 염증성 및 자가 면역 과정, 예를 들면 AIDS-관련 감염 도중의 혈액 수액 관문의 투과성 변형의 치료에,

- 근육 이완제 및 진경제로서,

- 급성 또는 지연의 예상되는 오심 및 구토, 예를 들면 암의 경우에 화학요법에서 사용되는 약제와 같은 약품에 의한, 암 또는 카르시노이도시스 (carcinoidosis)의 치료시 흉곽 또는 복부의 조사 도중 방사선 치료에 의한, 독의 섭취에 의한, 대사 또는 감염 장애, 예컨대 위염에 의해 야기된, 또는 세균 또는 바이러스 위장 감염 중에 생성된 독에 의한, 임신 중의, 전정 장애, 예컨대 여행병, 어지러움 또는 메니에르병시의, 수술후 질병시의, 투석 또는 프로스타글란딘에 의해 유도되는, 위장 폐쇄증에 의한, 감소된 위장 운동에 의한, 심근 경색증 또는 복막염에 의해 야기된 내장 통증시의, 편두통시의, 고도병시의, 물핀과 같은 아편제 진통제의 섭취에 의한, 위-식도 역류시의, 위산과다 또는 음식 또는 음료의 과식시의, 위액 산도 또는 쓴맛, 역류, 및 위산 역류, 예를 들면 일시적인 또는 야간의 위산 역류 또는 식사 및 소화불량에 의해 유도된 위산 역류시의 오심 및 구토의 치료에,
- 위장 질병, 예컨대 과민성 대장 증후군, 위궤양 및 십이지장 궤양, 식도 궤양, 설사, 분비과다, 임파종, 위염, 위-식도 역류, 분실금, 히르시스프롱병 및 음식물 알러지의 치료에,
- 피부 질병, 예컨대 건선, 소양증 및 화상, 특히 햇빛 화상의 치료에,
- 심장혈관계의 질병, 예컨대 고혈압, 편두통의 혈관 외관, 수종, 혈전증, 협심증, 혈관 경축, 혈관확장에 의해 야기된 순환기 질병, 레이노병, 심유증, 콜라겐 질병 및 아테롬성동맥경화증의 치료에,
- 소세포 폐암, 뇌종양 및 비교생식기 구의 선암의 치료에,
- 탈수초성 질병, 예컨대 다발성 경화증 또는 근위축성 측생 경화증의 치료에,
- 면역 세포의 억제 또는 자극과 연관된 면역계 질병, 예를 들면 류머티스성 관절염, 건선, 크론병, 당뇨병, 루프스 및 이식 후의 거부 반응의 치료에,
- 배뇨 장애, 특히 요의빈삭의 치료에,
- 예를 들면 임파 조직의 조직구 세망증의 치료에,
- 식욕부진유발제로서,
- 기증, 라이터 병, 치질의 치료에,
- 눈의 질병, 예컨대 녹내장, 안 고혈압, 축동 및 과도한 눈물 분비의 치료에,
- 간질성 발작, 두개 손상, 척수 손상, 혈관 발작 또는 교합에 의해 야기된 뇌 허혈성 병변의 치료 또는 예방에,
- 특히 통증 또는 스트레스에 의해 야기된 심박도수 및 심박 장애의 치료에,
- 민감성 피부의 치료 및 피부 또는 점막의 자극, 비듬, 홍반 또는 소양증의 예방 또는 퇴치에,
- 신경성 피부 장애, 예컨대 신경성 원인의 태선, 양진, 양진성 중독진 및 심한 소양증의 치료에,
- 궤양 및 헬리코박터 파이롤리 (Helicobacter pylori) 또는 우레아제-양성 그램-음성 세균에 의해 야기된 모든 질병의 치료에,
- 맥관형성에 의해 야기된 또는 맥관형성이 증상인 질병의 치료에,
- 눈 및(또는) 눈꺼풀 통 및(또는) 눈 또는 눈꺼풀 이감각증의 치료에,
- 항발한제로서.

본 발명은 상기한 바와 같은 투여량으로 상기 증상을 치료하는 방법을 또한 포함한다.

본 발명에 따른 제약 조성물은 상기한 바와 같은 질병 또는 장애를 치료하는데 유용한 기타 활성 제품, 예를 들면 기관지확장제, 진해제, 항히스타민제, 항염증제, 항-최토제 및 화학요법제 등을 또한 함유할 수 있다.

하기 약어가 제조에 및 실시예에서 사용된다.

DMF: 디메틸포름아미드

DMSO: 디메틸 술폭시드

DCM: 디클로로메탄

THF: 테트라히드로푸란

에테르: 디에틸 에테르

히드로클로릭 에테르: 디에틸 에테르 중 염산의 포화용액

BOP: 벤조트리아졸-1-일옥시트리스 (디메틸아미노)포르포늄 헥사플루오로포스페이트

m.p.: 융점

b.p.: 비점

RT: 실온

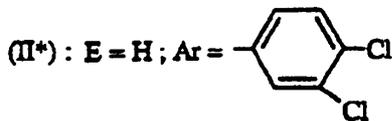
실리카 H: 머크 (Merck, 담스타트)에 의해 판매되는 60H 실리카 겔.

양자 핵자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼이 DMSO- d_6 피크를 표준으로서 사용하여, DMSO- d_6 중에서 200 MHz에서 기록된다. 화학적 이동 δ 은 100만 분의 1 (ppm)으로 기록된다. 관찰 신호는 하기와 같이 표현된다; s: 단일, bs: 넓은 단일, t: 삼중, q: 사중, m: 다중.

실시예

제조예 1.1

3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피페리딘, (-) 이성질체,

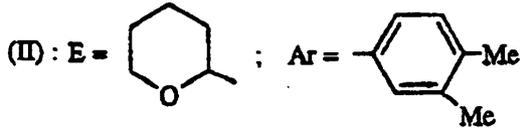


화학식

이 화합물의 제조는 특허 출원 EP-A 0 591 040에 기술되어 있다.

제조예 1.2

3-(3,4-디메틸페닐)-3-[2-(2-테트라히드로피라닐옥시)에틸]피페리딘



화학식

A) 2-(3,4-디메틸페닐)-4-(2-테트라히드로피라닐옥시)부탄니트릴

오일 중 60% 수소화나트륨 6.6g를 RT에서 100 ml의 무수 THF 중의 20g의 3,4-디메틸페닐아세토니트릴의 용액에 일부 분씩 첨가하고, 혼합물을 RT에서 2시간동안 교반하면서 방치했다. 29g의 1-브로모-2-(2-테트라히드로피라닐옥시)에탄을 적가하고 혼합물을 RT에서 2일간 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 얼음 상으로 붓고 EtOAc로 추출하고, 유기 상을 물로 그리고 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 그 다음에는 (99/1, v/v) 내지 (90/10, v/v)의 톨루엔/EtOAc 혼합물의 구배로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피하였다.

17g의 목적 생성물을 수득했다.

B) 메틸 4-시아노-4-(3,4-디메틸페닐)-6-(2-테트라히드로피라닐옥시)헥사노에이트

MeOH 중 벤질트리메틸암모늄 히드록사이드 (트리톤(등록상표 Triton) B)의 40% 용액 0.3ml를 30ml의 디옥산 중 상기 단계에서 수득한 17g의 화합물 및 11ml의 메틸 아크릴레이트의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 48시간 동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 0.5N HCl 수용액에 용해하고 에테르로 추출하고, 유기 상을 10% Na₂CO₃ 수용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 23g의 목적 생성물을 수득했다.

C) 5-(3,4-디메틸페닐)-5-[2-(2-테트라히드로피라닐옥시)에틸]-2-피페리돈

40ml의 20% 암모니아 수용액을 250ml의 95% EtOH 중의 상기 단계에서 수득한 23g의 화합물의 용액에 첨가한 후에, 라니(등록상표 Raney) 니켈을 첨가했다. 이 혼합물을 그 다음에 24시간 동안 40℃ 및 16bar의 압력에서 수소화했다. 촉매를 셀라이트(등록상표 Celite)로 여과하고 여액을 진공 농축했다. 22g의 목적 생성물을 수득했다.

D) 3-(3,4-디메틸페닐)-3-[2-(2-테트라히드로피라닐옥시)에틸]피페리딘

상기 단계에서 수득한 22g의 화합물을 200ml의 THF 중의 10g의 수소화알루미늄리튬의 현탁액에 첨가한 후에 2시간동안 환류시켰다. RT로 냉각한 후에, 10ml의 물 및 80ml의 THF를 첨가한 후에, 10ml의 4N NaOH 및 30ml의 물을 첨가했다. 무기염을 셀라이트(등록상표)로 여과하고 여액을 진공 농축했다. 15g의 목적 생성물을 수득했다.

제조예 2.1

3,5-디클로로페닐아세트산.

화학식 III: R₁=Cl.

A) 3,5-디클로로벤질 클로라이드.

20ml의 클로로포름 중의 12.5g의 티오닐 클로라이드의 용액을, RT에서, 150ml의 클로로포름 중의 14.5g의 3,5-디클로로벤질 알코올의 용액에 적가한 후에, 40-50℃에서 8시간 동안 가열한 후에 RT에서 하룻밤동안 교반했다. 혼합물을 진공 농축하여 16g의 목적 생성물을 수득했으며, 이를 더 이상의 가공 없이 사용했다.

B) 3,5-디클로로페닐아세토니트릴

50ml의 물 중의 6.5g의 시안화칼륨의 용액을 50ml의 EtOH 중의 상기 단계에서 수득한 16g의 화합물의 용액에 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 생성 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 물에 용해하고 에테르로 추출하고, 유기

상을 물로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 실리카 H 상에서, 헵탄/톨루엔 혼합물 (50/50)로 그리고 그 다음에는 톨루엔으로 용출하는 크로마토그래피했다. 7g의 목적 생성물을 수득하고, 이 생성물을 더 이상의 가공 없이 사용했다.

C) 3,5-디클로로페닐아세트산

10ml의 물 중의 8.4g의 KOH의 용액을 50ml의 EtOH 중의 상기 단계에서 수득한 7g의 화합물의 용액에 첨가한 후에, 5시간 동안 환류했다. 이 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 물에 용해하고 수성 상을 에테르로 세척하고 진한 HCl을 첨가하여 pH=1로 산성화하고 RT에서 하룻밤동안 교반하면서 방치했다. 형성된 결정질 생성물을 스핀-건조하고, 물로 세척하고 60°C에서 진공 건조했다. 7g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=112-114.5°C.

제조예 2.2

3,5-디에틸페닐아세트산

화학식 III: $\text{R}_1 = \text{Et}$.

A) 3,5-디에틸브로모벤젠.

20g의 4-브로모-2,6-디에틸아닐린, 160ml의 아세트산, 100ml의 진한 HCl 용액, 30ml의 물 및 100ml의 EtOH의 혼합물을 -5°C로 냉각하고, 25ml의 물 중의 6.6g의 나트륨 니트레이트의 용액을 적가하고 혼합물을 RT에서 30분간 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각된 170ml의 50% H_3PO_2 에 붓고, 0°C에서 2시간 동안 그리고 그 다음에는 RT에서 48시간 동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로, 1N NaOH 용액으로, 물로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 시클로헥산으로 용출하면서 실리카겔 크로마토그래피하여 18g의 목적 생성물을 수득했다.

B) 3,5-디에틸벤조니트릴

70ml의 DMF 중의 상기 단계에서 수득한 24.7g의 화합물 및 12g의 시안화제1 구리의 혼합물을 15시간 동안 환류시켰다. RT로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 50ml의 물로 붓고 RT에서 검이 형성될 때까지 교반하면서 방치했다. 혼합물을 얼음 욕에서 냉각하고, 150ml의 에틸렌디아민을 첨가하고, 이 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하면서 방치했다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 시클로헥산/EtOAc 혼합물 (95/5, v/v)로 용출하면서 실리카겔 크로마토그래피했다. 12g의 목적 생성물을 수득했다.

C) 3,5-디에틸벤조산.

15ml의 물 중의 22g의 KOH의 용액을 60ml의 EtOH 중의 상기 단계에서 수득한 12g의 화합물의 용액에 첨가한 후에, 24시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 물로 추출하고, 수성상을 에테르로 세척하고 진한 HCl을 첨가하여 pH=2로 산성화하고, 형성된 침전물을 스핀-건조하고, 물로 세척하고 진공 건조했다. 13g의 목적 생성물을 수득했다.

D) 메틸 3,5-디에틸벤조에이트.

90ml의 MeOH 및 10 방울의 H_2SO_4 중의 상기 단계에서 수득한 13g의 혼합물을 48시간 동안 환류했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 물에 용해하고, 10% NaHCO_3 용액을 첨가하여 중화하고 에테르로 추출하고, 유기 상을 10% NaHCO_3 용액으로, 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 12g의 목적 생성물을 수득했다.

E) 3,5-디에틸벤질 알콜.

50ml의 THF 중의 2.5g의 수소화알루미늄리튬의 현탁액을 0℃로 냉각하고, 50ml의 THF 중의 상기 단계에서 수득한 12g의 화합물의 용액을 적가하고 혼합물을 30분간 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 2.5ml의 물, 2.5ml의 4N NaOH 및 7.5ml의 물을 첨가하여 가수분해했다. 무기염을 여과하고 여액을 진공 농축했다. 10.9g의 목적 생성물을 수득하고, 이 생성물을 더 이상의 가공 없이 사용했다.

F) 3,5-디에틸벤질 메탄술포네이트.

50ml의 DCM 중의 8.4g의 메탄술포닐 클로라이드의 용액을 RT에서 100ml의 DCM 중의 상기 단계에서 수득한 10.9g의 화합물 및 7.4g의 트리에틸아민의 용액에 적가하고, 혼합물을 30분간 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 물에 용해하고 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발 시켰다. 16g의 목적 생성물을 수득하고, 이 생성물을 더 이상의 가공 없이 사용했다.

G) 3,5-디에틸페닐아세트니트릴.

20ml의 물 중의 5.15g의 시안화칼륨의 용액을 100ml의 DMF 중의 상기 단계에서 수득한 16g의 화합물의 용액에 첨가하고 혼합물을 80℃에서 1시간동안 가열했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 물에 용해하고 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 DCM으로 용출하는 실리카 H 겔 크로마토그래피했다. 3g의 목적 생성물을 수득했다.

H) 3,5-디에틸페닐아세트산.

10ml의 물 중의 7.8g의 KOH의 용액을 50ml의 EtOH 중의 상기 단계에서 수득한 3g의 화합물의 용액에 첨가한 후에, 5시간 동안 환류했다. 이 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 물에 용해하고 수성상을 에테르로 세척하고, 진한 HCl을 첨가하여 pH=1로 산성화한 다음 RT에서 하룻밤 교반하면서 방치했다. 형성된 결정질 생성물을 스펀-건조하고, 물로 세척하고 진공 건조했다. 2.5g의 목적 생성물을 수득했다.

¹H NMR: δ(ppm): 1.1: t: 6H, 2.4: q: 4H, 3.4: s: 2H, 6.8: m: 3H, 12.2: bs: 1H.

제조예 3.1

2-(4-피페리딜)이소부티르아מיד 히드로클로라이드.

화학식 VII, HCl:
$$\text{X} = \text{-}\underset{\text{H}}{\text{C}}\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$$

A) 2-메틸-2-(4-피리딜)프로피오니트릴.

50ml의 DMF 중의 3g의 4-피리딜아세트니트릴 히드로클로라이드의 혼합물을 0℃로 냉각하고, 오일 중 60% 수소화나트륨 2.6g을 일부분씩 첨가하고 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 얼음 욕에서 냉각하고, 6g의 메틸 요오다이드를 적가하고 혼합물을 RT에서 하룻밤동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 물/얼음 혼합물 상으로 붓고 에테르로 추출하고, 유기 상을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 용매를 진공 증발 시켰다. 잔류물을 DCM으로 용출한 다음 DCM/MeOH 혼합물 (98/2, v/v)로 용출하면서 실리카 H 겔 크로마토그래피하였다. 2.39g의 목적 생성물을 결정화되는 오일상의 형태로 수득했다.

B) 2-(4-피리딜)이소부티르아מיד 히드로클로라이드.

상기 단계에서 수득한 2.39g의 화합물 및 10ml의 진한 H₂SO₄ 용액의 혼합물을 100℃에서 15분간 가열했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각하고, 50g의 얼음을 첨가하고, 이 혼합물을 진한 NaOH 용액을 첨가하여 pH=14로 염기성화하고, 무기염을 여과하고, 여액을 EtOAc로 추출한 다음 DCM으로 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO₄로 건조하고 여과하고, 용매를 진공 증발시켰다 (m.p.=134℃, 염기). 수득한 생성물을 아세톤에 용해하고 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고, 형성된 침전물을 스펀-건조했다. 2.9g의 목적 생성물을 수득했다.

C) 2-(4-피페리딜)이소부티르아미드 디히드로클로라이드.

상기 단계에서 수득한 2.9g의 화합물, 1g의 PtO₂ 및 50ml의 MeOH의 혼합물을 60℃에서 60bar의 압력 하에서 3일간 수소화했다. 촉매를 셀라이트(등록상표)로 여과하고 MeOH로 세척하고, 여액을 진공 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴에 용해하고 형성된 침전물을 스핀-건조하고 아세토니트릴로 세척한 다음 에테르로 세척했다. 2.5g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.>260℃.

제조예 3.2

2-(1-피페라지닐)이소부티르아미드 디히드로클로라이드.



화학식 VII, 2HCl:

A) 2-(4-벤질-1-피페라지닐)-2-메틸프로피오니트릴.

4.5ml의 아세톤, 20g의 무수 MgSO₄, 10g의 N,N-디메틸아세트아미드, 10g의 1-벤질피페라진 및 9.5ml의 2-히드록시이소부티로니트릴을 함께 혼합하고 45℃에서 48시간 동안 강하게 교반하면서 가열했다. 반응 혼합물을 얼음 상으로 붓고 30분간 교반하면서 방치했다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 수회 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 13g의 목적 생성물을 수득했다.

B) 2-(4-벤질-1-피페라지닐)이소부티르아미드 디히드로클로라이드.

상기 단계에서 수득한 13g의 화합물 및 130ml의 90% H₂SO₄ 용액의 혼합물을 30분간 110℃에서 빠르게 가열했다. RT로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 얼음 상으로 붓고 진한 NH₄OH 용액을 첨가하여 pH=10으로 염기성화하고, 형성된 결정질 생성물을 스핀-건조했다. 이 생성물을 DCM에 용해시키고, 유기 상을 MgSO₄로 건조하고 용매를 진공 증발시켰다. 생성물을 디히드로클로릭 에테르에 용해하고 형성된 침전물을 스핀-건조했다. 9.5g의 목적 생성물을 수득했다.

C) 2-(1-피페라지닐)이소부티르아미드 디히드로클로라이드.

30ml의 95% EtOH 중의 상기 단계에서 수득한 1.3g의 화합물 및 0.18g의 10% 탄소상 팔라듐의 혼합물을 RT 및 대기압에서 하룻밤동안 수소화했다. 촉매를 셀라이트(등록상표)로 여과하고 여액을 진공 농축했다. 0.6g의 목적 생성물을 수득했다.

제조예 3.3

1-(1-피페라지닐)시클로hex산카르복사미드 디히드로클로라이드



화학식 (VII), 2HCl: X =

A) 1-(4-벤질-1-피페라지닐)시클로hex산카르보니트릴.

5.7g의 시클로hex사논, 20g의 무수 MgSO₄, 10g의 N,N-디메틸아세트아미드, 10g의 1-벤질피페라진 및 9.5ml의 2-히드록시이소부티로니트릴을 함께 혼합하고 45℃에서 48시간 동안 강하게 교반하면서 가열했다. 반응 혼합물을 얼음 상으로 붓고 30분간 교반하면서 방치했다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 수회 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 15g의 목적 생성물을 수득했다.

B) 1-(4-벤질-1-피페라지닐)시클로헥산카르복사미드 디히드로클로라이드.

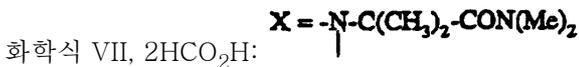
이 화합물을 제조에 3.2의 단계 B에 기술된 방법에 따라서, 상기 단계에서 수득된 15g의 화합물 및 50ml의 90% H₂SO₄ 용액으로부터 출발하여 수득했다. 5.5g의 목적 생성물을 수득했다.

C) 1-(1-피페라지닐)시클로헥산카르복사미드 디히드로클로라이드.

이 화합물을 제조에 3.2의 단계 C에 기술된 방법에 따라서, 30ml의 95% EtOH 중의 상기 단계에서 수득된 2.3g의 화합물 및 0.3g의 10% 탄소상 팔라듐으로부터 출발하여 수득했다. 1.6g의 목적 생성물을 수득했다.

제조예 3.4

N,N-디메틸-2-(1-피페라지닐)이소부티르아미드 디포르메이트.



A) N,N-디메틸-2-(4-벤질-1-피페라지닐)이소부티르아미드.

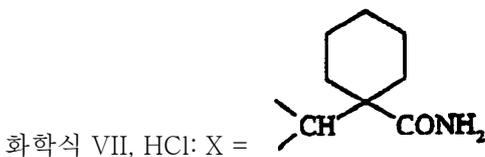
오일 중 60% 수소화나트륨 1.44g을 50ml의 무수 THF 중 제조예 3.2의 단계 B에서 수득한 2.6g의 화합물 (자유 염기)의 혼합물에 일부분씩 첨가했다. 1.3ml의 메틸 요오다이드를 적가하고 이 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에테르로 추출하고, 유기 상을 MgSO₄로 건조하고 용매를 진공 증발시켰다. 1.8g의 목적 생성물을 수득했다.

B) N,N-디메틸-2-(1-피페라지닐)이소부티르아미드 디포르메이트.

2g의 암모늄 포르메이트 및 0.5g의 5% 탄소상 팔라듐을 30ml의 MeOH 중의 상기 단계에서 수득한 1.8g의 화합물의 용액에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하면서 방치했다. 촉매를 셀라이트(등록상표)로 여과하고 여액을 진공 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 용해하고 형성된 침전물을 스핀-건조하고, EtOAc로 세척하고 건조했다. 1.2g의 목적 생성물을 수득했다.

제조예 3.5

1-(4-피페리딜)시클로헥산카르복사미드 히드로클로라이드.



A) 1-(4-피리딜)시클로헥산카르보니트릴.

50ml의 DMF 중의 3g의 4-피리딜아세트니트릴 히드로클로라이드의 혼합물을 0℃로 냉각하고, 오일 중 60% 수소화나트륨 2.6g을 일부분씩 첨가하고 혼합물을 RT에서 1시간 30분 동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 얼음 욕상에서 냉각하고, 2.7ml의 1,5-디브로모펜탄을 적가하고 이 혼합물을 RT에서 48시간 동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액에 붓고 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 3회 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 DCM 및 그 다음에 DCM/MeOH 혼합물 (98/2, v/v)로 용출하면서 실리카 H 겔 크로마토그래피했다. 2.5g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=79℃.

B) 1-(4-피리딜)시클로헥산카르복사미드 히드로클로라이드.

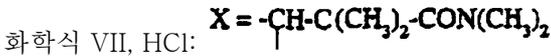
상기 단계에서 수득한 2.5g의 화합물 및 15ml의 진한 H₂SO₄ 용액의 혼합물을 100℃에서 15분간 가열했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각하고, 얼음 상으로 붓고 진한 NaOH 용액을 첨가하여 pH=14로 염기성화하고, 형성된 침전물을 스핀-건조하고, 물로 세척하고 건조했다. 수득한 생성물을 아세톤에 용해하고 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고 RT에서 30분간 교반하면서 방치하고, 형성된 침전물을 스핀-건조했다. 3g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=224℃ (분해).

C) 1-(4-피페리딜)시클로헥산카르복사미드 히드로클로라이드.

상기 단계에서 수득한 2.9g의 화합물, 0.5g의 PtO₂ 및 50ml의 MeOH의 혼합물을 60℃ 및 80bar의 압력에서 3일간 수소화했다. 촉매를 셀라이트(등록상표)로 여과하고 여액을 진공 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴에 용해하고 RT에서 1시간 동안 교반하면서 방치하고, 형성된 침전물을 스핀-건조했다. 2.7g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=235℃.

제조예 3.6

N,N-디메틸-2-(4-피페리딜)이소부티르아미드 히드로클로라이드.



A) 에틸 1-벤질-4-피페리딘카르복실레이트.

30g의 벤질 브로마이드를 125ml의 DMF 중의 25g의 에틸 이소니페코테이트 및 25g의 K₂CO₃의 혼합물에, 반응 혼합물의 온도를 25 내지 30℃로 유지하면서, 적가하고, 생성 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1리터의 빙냉수에 붓고 에테르로 2회 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고 MgSO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 수득한 생성 오일을 감압 증류했다. 29.2g의 목적 생성물을 수득했다, b.p.= 120-122℃ (2.7Pa에서).

B) 2-(1-벤질-4-피페리딜)-2-프로판올.

100ml의 벤젠 중의 상기 단계에서 수득한 24.73g의 화합물의 용액을, 매질의 온도를 25 내지 30℃로 유지하면서, 에테르 중의 브롬화리튬과의 착물로서의 메틸리튬의 1.5M 용액 200ml에 아르곤 대기 하에서 적가한 후에, 48시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 RT로 냉각한 다음, 미리 얼음 욕상에서 냉각된, 물 중의 포화 NH₄Cl 용액 400ml에 부었다. 혼합물을 에테르로 3회 세척하고, 합한 유기 상을 MgSO₄상에서 건조하고 용매를 진공 농축했다. 잔류물을 100ml의 아세톤에 용해하고, 10℃로 냉각하고 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고 형성된 침전물을 스핀-건조하고 아세톤/에테르 혼합물 (50/50, v/v)로 세척했다. 24.5g의 목적 생성물을 히드로클로라이드의 형태로 수득했다, m.p.=204℃. 염기를 유리하기 위하여, 히드로클로라이드를 진한 NaOH 용액에 용해하고 에테르로 추출하고 MgSO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 21g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=66℃.

C) 2-(1-벤질-4-피페리딜)-2-메틸프로피온산.

5.98g의 95% 황산 및 30% SO₃를 함유하는 4.42g의 연기 나는 황산의 혼합물을 3℃로 냉각하고, 1.55g의 100% 포름산 중의 상기 단계에서 수득한 2g의 화합물의 용액을 온도를 10℃ 이하로 유지하면서 적가했다. 혼합물을 3-5℃에서 2시간 동안 교반하면서 방치한 다음 RT로 회복시키고 RT에서 하룻밤동안 방치했다. 반응 혼합물을 얼음 상으로 붓고, 진한 NaOH 용액의 첨가 및 진한 NH₄OH 용액의 첨가에 의해 pH를 6.5로 하고 DCM으로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO₄로 건조하고 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 아세톤에 용해하고 침전물을 스핀-건조하고 건조했다. 1.22g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=195℃.

D) N,N-디메틸-2-(1-벤질-4-피페리딜)이소부티르아미드 히드로클로라이드.

20ml의 DCM 중의 상기 단계에서 수득한 1.2g의 화합물, 0.8ml의 트리에틸아민, THF 중 디에틸아민의 2M 용액 2.8ml 및 2.5g의 BOP의 혼합물을 RT에서 1시간동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 에테르에 용해하고, 유

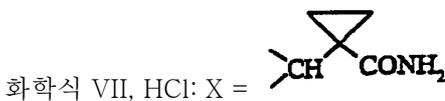
기 상을 물로, 1N NaOH 용액으로, 포화 NaCl 용액으로 세척하고 MgSO₄로 건조하고, 용매를 진공 농축했다. 잔류물을, DCM으로 그 다음에는 (99/1, v/v) 내지 (95/5, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카 H 겔 크로마토그래피했다. 수득한 생성물을 아세톤에 용해하고 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고, 형성된 침전물을 스핀-건조하고 건조했다. 0.8g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=229°C.

E) N,N-디메틸-2-(4-피페리딜)이소부티르아미드 히드로클로라이드.

20ml 중의 MeOH 중의 상기 단계에서 수득한 0.8g의 화합물 및 10% 탄소상 팔라듐 0.2g을 대기압 및 RT에서 하룻밤동안 수소화했다. 촉매를 셀라이트(등록상표)로 여과하고 여액을 진공 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴에 용해하고, 에테르를 첨가하고 형성된 침전물을 스핀-건조하고 건조했다. 0.51g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=258°C.

제조예 3.7

1-(4-피페리딜)시클로프로판카르복사미드 히드로클로라이드.



A) 1-(4-피리딜)시클로프로판카르보니트릴.

3.5g의 4-피리딜아세토니트릴을 80ml의 DCM 중의 2.5g의 나트륨 아미드의 혼합물에 첨가한 후에, 2.6ml의 1,2-디브로모에탄을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 하룻밤동안 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을, DCM으로 그 다음에는 (99/1, v/v) 내지 (95/5, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물로 용출하는, 실리카겔 크로마토그래피했다. 2.5g의 목적 생성물을 수득했다.

B) 1-(4-피리딜)시클로프로판카르복사미드 히드로클로라이드.

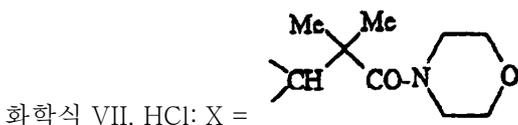
상기 단계에서 수득한 2.5g의 화합물 및 20ml의 96% H₂SO₄ 용액의 혼합물을 100°C로 빠르게 가열하고 100°C에서 1시간 동안 교반하면서 방치했다. RT로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 얼음으로 붓고 20% NH₄OH 용액을 첨가하여 pH=7로 중화하고, 형성된 침전물을 스핀-건조하고, 물로 세척하고 건조했다. 침전물을 DCM에 용해하고, 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고 형성된 침전물을 스핀-건조했다. 1.8g의 목적 생성물을 수득했다.

C) 1-(4-피페리딜)시클로프로판카르복사미드 히드로클로라이드.

상기 단계에서 수득한 1.8g의 화합물 및 50ml의 MeOH 중의 0.6g의 PtO₂의 혼합물을 80°C 및 100bar의 압력에서 15시간 동안 수소화했다. 촉매를 셀라이트(등록상표)로 여과하고 여액을 5ml의 부피로 진공 농축하고 아세토니트릴을 결정화가 일어날 때까지 첨가했다. 1.7g의 목적 생성물을 스핀-건조 및 그 다음의 건조 후에 수득했다.

제조예 3.8

2-메틸-1-(4-모르폴리닐)-2-(4-피페리딜)-1-프로판논 히드로클로라이드.



A) 2-(1-벤질-4-피페리딜)-2-메틸-1-(4-모르폴리닐)-1-프로판논 히드로클로라이드.

제조예 3.6의 단계 C에서 수득한 1g의 화합물 및 20ml의 1,2-디클로로에탄 중의 1.2ml의 티오닐 클로라이드의 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 이렇게 수득된 산 염화물을 20ml의 DCM에 용해시키고, 이

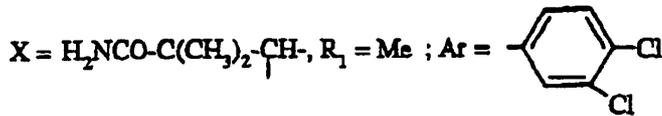
용액을 0℃로 미리 냉각된 20ml의 DCM 중의 0.7g의 모르폴린 및 1.6ml의 트리에틸아민의 혼합물에 첨가하고, 생성 혼합물을 RT에서 24시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 에테르로 추출하고, 유기 상을 1N NaOH 용액으로, 물로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 수득한 생성물을 아세톤에 용해하고 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고, 형성된 침전물을 스핀-건조하고 건조했다. 0.7g의 목적 생성물을 수득했다.

B) 2-메틸-1-(4-모르폴리닐)-2-(4-피페리딜)-1-프로판논 히드로클로라이드.

10ml의 MeOH 중의 상기 단계에서 수득한 0.7g의 화합물, 0.7g의 암모늄 포르메이트 및 0.2g의 10% 탄소상 팔라듐의 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반했다. 촉매를 셀라이트(등록상표)로 여과하고 여액을 진공 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴에 용해하고, 에테르를 첨가하고 형성된 침전물을 스핀-건조하고 건조했다. 0.46g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=225℃.

실시예 1

3-[2-(4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜)에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘 히드로클로라이드 모노히드레이트, (-) 이성질체.



화학식 I, HCl:

A) 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, 단일 이성질체.

2.3ml의 트리에틸아민을 100ml의 DCM 중의 2.0g의 3,5-디메틸페닐아세트산의 혼합물에 RT에서 첨가한 후에, 제조예 1에서 수득한 3g의 화합물 및 5.3g의 BOP를 첨가하고 이 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로, 2N HCl 용액으로, 물로, 10% NaOH 수용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하고, 여액을 진공 농축했다. 잔류물을 DCM으로 그 다음에는 DCM/MeOH 혼합물 (98/2, v/v)로 용출하는 실리카 H 겔 크로마토그래피했다. 3.9g의 목적 생성물을 수득하고, 이 생성물을 더 이상의 가공 없이 다음 단계에서 사용했다.

B) 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(포르밀메틸)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, 단일 이성질체.

3ml의 DCM 중의 0.25ml의 옥살릴 클로라이드의 용액을 -70℃로 냉각하고, 질소 대기하에서, 3ml의 DCM 중의 0.35ml의 DMSO의 용액을 적가한 후에, 5ml의 DCM 중의 상기 단계에서 수득한 0.5g의 화합물의 용액을 첨가하고 혼합물을 -50℃에서 15분간 교반했다. 0.9ml의 트리에틸아민을 첨가하고 혼합물을 RT로 회복시키면서 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 물로, 1N HCl 용액으로, 10% NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 유기 상을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고, 여액을 진공 농축했다. 0.5g의 목적 생성물을 수득하고, 이 생성물을 다음 단계에서 더 이상의 가공 없이 사용했다.

C) 3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘 히드로클로라이드 모노히드레이트, (-) 이성질체.

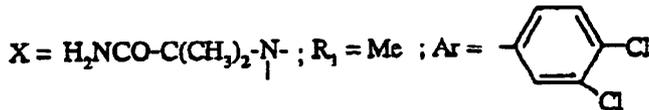
0.08ml의 아세트산을 RT 및 질소 대기하에서 3ml의 MeOH 중의 제조예 3.1에서 수득한 0.24g의 화합물 (유리 염기)의 용액에 첨가한 후에, 5ml의 MeOH 중의 상기 단계에서 수득한 0.5g의 화합물의 용액을 첨가했다. 5분 후에, 0.08g의 수소화시아노붕소나트륨을 첨가하고 혼합물을 RT에서 하룻밤동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 10% NaHCO₃ 수용액으로 붓고 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하고, 여액을 진공 농축했다. 잔류물을, DCM으로 그 다음에는 (99/1, v/v) 내지 (90/10, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카 H 겔 크로마토그래피했다. 수득한 생성물을 DCM에 용해하고, 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고 진공 농축했다. 에테르로부터 분쇄, 스핀-건조 및 진공 건조후에 0.5g의 목적 생성물을 수득했다.

$$\alpha_D^{20} = -27.7^\circ (c=1, MeOH)$$

¹H NMR: δ(ppm): 0.7 내지 1.2: bs: 6H; 1.2 내지 2.4: m: 16H; 2.5 내지 4.8: m: 12H; 6.5 내지 8.0: m: 8H; 10.2: bs: 1H.

실시예 2

3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘 디히드로클로라이드 · 2.7H₂O, (-) 이성질체.



화학식 I, 2HCl:

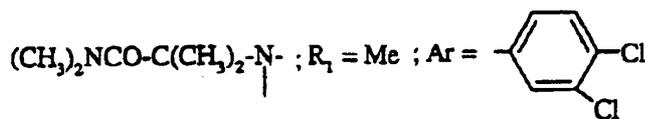
제조예 3.2에서 수득한 0.23g의 화합물 (유리 염기)을, RT 및 질소 대기하에서, 20ml의 DCM 중의 실시예 1의 단계 B에서 수득된 화합물 0.5g의 용액에 첨가한 후에, 0.1ml의 아세트산을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 30분간 교반했다. 0.55g의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 첨가하고 혼합물을 RT에서 하룻밤동안 교반하면서 방치했다. 10% Na₂CO₃ 수용액을 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 15분간 교반했다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 상을 10% Na₂CO₃ 수용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하고, 여액을 진공하에 농축했다. 잔류물을, DCM으로 그 다음에는 (99/1, v/v) 내지 (95/5, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피했다. 수득한 생성물을 DCM에 용해하고, 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고, 형성된 침전물을 스핀-건조하고, 에테르로 세척하고 진공 건조했다. 0.4g의 목적 생성물을 수득했다.

$$\alpha_D^{20} = -37^\circ (c=1, \text{MeOH})$$

¹H NMR: δ(ppm): 0.6 내지 2.3: m: 18H; 2.3 내지 4.7: m: 16H; 6.4 내지 8.0: m: 8H.

실시예 3

3-[2-[4-(1-N,N-디메틸카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘 디히드로클로라이드 · 1.25H₂O, (-) 이성질체.



화학식 I, 2HCl: X =

실시예 1의 단계 B에서 수득한 0.6g의 화합물, 제조예 3.4에서 수득한 0.3g의 화합물, 0.1ml의 아세트산 및 그 다음의 0.12g의 나트륨시아노보로하이드라이드를, RT에서 20ml의 MeOH에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 하룻밤동안 교반했다. 10% Na₂CO₃ 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고 혼합물을 15분간 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 상을 Na₂CO₃ 수용액으로, 물로, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을, DCM으로 그 다음에는 (99/1, v/v) 내지 (95/5, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피했다. 수득한 생성물을 DCM에 용해하고, 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고, 형성된 침전물을 스핀-건조하고, 에테르로 세척하고 진공 건조했다. 0.4g의 목적 생성물을 수득했다.

$$\alpha_D^{20} = -28.4^\circ (c=1, \text{MeOH})$$

¹H NMR: δ(ppm): 0.7 내지 2.3: m: 18H; 2.35 내지 4.7: m: 22H; 6.5 내지 7.8: m: 6H; 10.3: s: 1H.

B) 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(포르밀메틸)-1-[2-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]아세틸]피페리딘, 단일 이성질체.

20ml의 DCM을 -78℃로 냉각하고, 상기 단계에서 수득한 1.5g의 화합물, 0.45ml의 DMSO 및 그 다음 0.3ml의 옥살릴 클로라이드를 질소 대기하에서 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반하면서 방치했다. 2ml의 트리에틸아민을 첨가하고 혼합물을 RT로 회복시키면서 교반했다. 1N HCl 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 상을 1N HCl 용액으로, 물로, 10% Na₂CO₃ 수용액으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다.

1.5g의 목적 생성물을 수득하고, 이 생성물을 더 이상의 가공 없이 사용했다.

C) 3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]아세틸]피페리딘, 히드로클로라이드 모노히드레이트, (+) 이성질체.

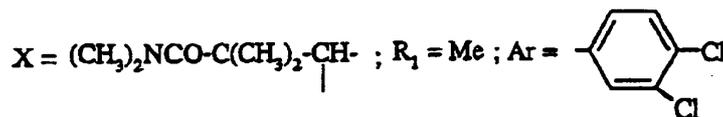
10ml의 아세토니트릴 중의 제조예 3.1에서 수득한 0.35g의 화합물 및 0.4g의 K₂CO₃의 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 불용성 물질을 여과하고 여액을 진공 농축했다. 이렇게 수득된 유리 염기 형태의 제조예 3.1의 생성물을 3ml의 MeOH에 용해하고, 0.08ml의 아세트산을 첨가한 후에, 5ml의 MeOH 중의 상기 단계에서 수득한 0.5g의 화합물의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 RT에서 5분간 교반하면서 방치했다. 0.08g의 나트륨 시아노보노히드라이드를 첨가하고 혼합물을 RT에서 하룻밤동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 10% NaHCO₃ 수용액으로 붓고, 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발했다. 잔류물을 DCM으로, 그 다음에 (99/1, v/v) 내지 (90/10, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카 H 겔 크로마토그래피했다. 수득한 생성물을 DCM에 용해하고 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고, 형성된 침전물을 스핀-건조했다. 이에 의해 진공 건조 후에 0.54g의 생성물을 수득했다.

$$\alpha_D^{20} = +28.2^\circ (c=1, \text{MeOH}).$$

¹H NMR: δ(ppm): 0.6 내지 2.2: m: 16H; 2.3 내지 4.2: m: 12H; 6.6 내지 8.0: m: 8H; 10.3: s: 1H.

실시예 6

3-[2-[4-(1-N,N-디메틸카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘 히드로클로라이드 헤미히드레이트, (-) 이성질체.



화학식 I, HCl:

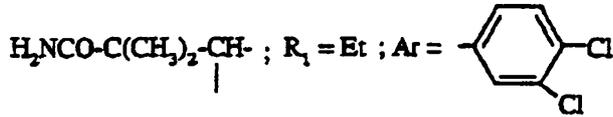
10ml의 아세토니트릴 중의 제조예 3.6에서 수득한 0.35g의 화합물 및 0.4g의 K₂CO₃의 혼합물을 3시간 동안 환류했다. 불용성 물질을 여과하고 여액을 진공 농축했다. 이렇게 수득된 유리 염기 형태의 제조예 3.6의 생성물을 3ml의 MeOH에 용해하고, 0.1ml의 아세트산을 첨가한 후에, 5ml의 MeOH 중의 실시예 1의 단계 B에서 수득한 0.6g의 화합물의 용액을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 5분간 교반하면서 방치했다. 0.1g의 수소화시아노붕소나트륨을 첨가하고 혼합물을 RT에서 하룻밤동안 교반하면서 방치했다. 반응 혼합물을 10% NaHCO₃ 수용액에 붓고, 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고 MgSO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발했다. 잔류물을 DCM으로, 그 다음에 (99/1, v/v) 내지 (90/10, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카 H 겔 크로마토그래피했다. 이렇게 수득한 생성물을 DCM에 용해하고 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고, 용매를 진공 증발시켰다. 에테르로부터의 분쇄, 스핀-건조 및 건조 후에 0.68g의 목적 생성물을 수득했다, m.p.=202℃.

$$\alpha_D^{20} = -27.1^\circ (c=1, \text{MeOH}).$$

¹H NMR: δ(ppm): 0.6 내지 2.5: m: 23H; 2.5 내지 4.6: m: 18H; 6.4 내지 7.8: m: 6H; 10.1: s: 1H.

실시예 7

3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디에틸페닐)아세틸]피페리딘 히드로클로라이드 헤미히드레이트, (-) 이성질체.



화학식 I, HCl: X =

A) 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)-1-[2-(3,5-디에틸페닐)아세틸]피페리딘, 단일 이성질체.

1.15g의 3,5-디에틸페닐아세트산을 RT에서 30ml의 DCM 중의 제조예 1에서 수득한 1.64g의 화합물의 혼합물에 첨가한 후에, 3ml의 트리에틸아민 및 3.2g의 BOP를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 1N HCl 용액에 용해하고, 에테르로 추출하고, 유기 상을 1N HCl 용액으로, 물로, 1N NaOH 용액으로, 물로, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 (99/1, v/v) 내지 (95/5, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피했다. 1.1g의 목적 생성물을 수득하고, 이 생성물을 더 이상의 가공없이 사용했다.

B) 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(포르필메틸)-1-[2-(3,5-디에틸페닐)아세틸]피페리딘, 단일 이성질체.

10ml의 DCM 중의 상기 단계에서 수득한 0.5g의 화합물의 용액을 -78°C로 냉각하고, 질소 대기하에서, 0.23ml의 DMSO를 첨가한 후에, 0.16ml의 옥살릴 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 30분간 교반했다. 0.95ml의 트리에틸아민을 그 다음에 첨가하고 혼합물을 RT로 회복시키면서 교반하면서 방치했다. 1N HCl 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 상을 1N HCl 용액으로, 물로, 10% Na₂CO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 용액을 진공 증발했다. 0.5g의 목적 생성물을 수득하고, 이 생성물을 더 이상의 가공 없이 사용했다.

C) 3-[2-(4-1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디에틸페닐)아세틸]피페리딘 히드로클로라이드 헤미히드레이트, (-) 이성질체.

0.08ml의 아세트산을 RT 및 질소대기하에서, 3ml의 MeOH 중의 제조예 3.1에서 수득한 0.23g의 화합물 (유리 염기)의 용액에 첨가한 후에, 5ml의 MeOH 중의 상기 단계에서 수득한 0.5g의 화합물의 용액을 첨가했다. 5분 후에, 0.08g의 수소화시아노붕소나트륨을 첨가하고 혼합물을 RT에서 교반하면서 하룻밤동안 방치했다. 반응 혼합물을 10% NaHCO₃ 수용액에 붓고, 에테르로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 DCM으로, 그 다음에 (99/1, v/v) 내지 (93/7, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카 H 겔 크로마토그래피했다. 이렇게 수득한 생성물을 DCM에 용해하고 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고, 용매를 진공 증발시켰다. 에테르로부터의 분쇄, 스핀-건조 및 건조 후에 0.51g의 목적 생성물을 수득했다.

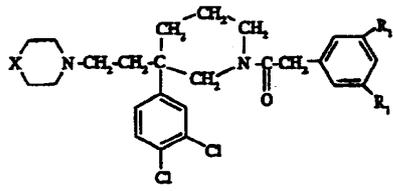
$$\alpha_D^{20} = -30.5^\circ(c=1, \text{MeOH}).$$

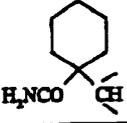
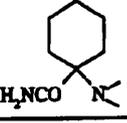
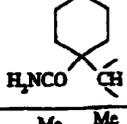
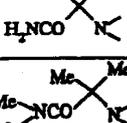
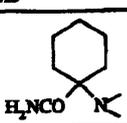
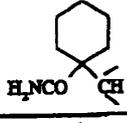
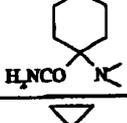
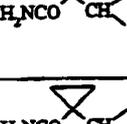
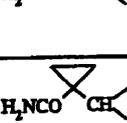
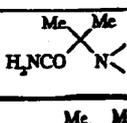
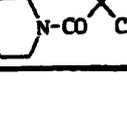
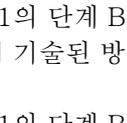
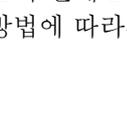
¹H NMR: δ(ppm): 0.5 내지 2.2: m: 23H; 2.2 내지 4.65: m: 16H; 6.4 내지 7.8: m: 8H; 9.85: s: 1H.

상기 실시예에 기술된 방법에 따라서 수행하여, 하기 표 I에 기재한 본 발명에 따른 화합물들을 제조했다.

<표 I>

<화학식 I>



실시예	X	R ₁	염, 수화물 NMR $\alpha_D^{20}(c=1; \text{MeOH})$
8 (a)		Me	HCl NMR -23.3°
9 (b)		Me	2HCl · 1.5 H ₂ O NMR -26.6°
10 (c)		Cl	HCl · 0.5 H ₂ O NMR -0.4°
11 (d)		Cl	2HCl · 0.55 H ₂ O NMR +32°
12 (e)		Cl	2HCl · 1.25 H ₂ O NMR +2.4°
13 (f)		Cl	2HCl · 1.8 H ₂ O NMR +28.4°
14 (g)		CF ₃	HCl · 1.5 H ₂ O NMR +25.7°
15 (h)		CF ₃	2HCl · 1.75 H ₂ O NMR +25.2°
16 (i)		Me	HCl · 1.6 H ₂ O NMR -24.2°
17 (j)		CF ₃	HCl · 1.45 H ₂ O NMR + 28.2°
18 (k)		Cl	HCl NMR + 37.2°
19 (l)		Et	2 HCl · 0.65 H ₂ O NMR - 32.8
20 (m)		Me	HCl NMR 단일 이성질체

이 화합물은 실시예 1의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.5에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 1의 단계 C에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 1의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.3에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 3에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 4의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.5에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 4의 단계 C에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 4의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.2에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 3에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 4의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.4에서 수득한 화합물로부터 출발하여, 실시예 3에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 4의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.3에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 3에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 5의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.5에서 수득한 화합물로부터 출발하여, 실시예 5의 단계 C에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 5의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.3에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 3에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 1의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.7에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 5의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.7에서 수득한 화합물로부터 출발하여, 실시예 5의 단계 C에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 4의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.7에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 4의 단계 C에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 7의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.2에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 7의 단계 C에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

이 화합물은 실시예 1의 단계 B에서 수득한 화합물 및 제조예 3.8에서 수득한 유리 염기 형태의 화합물로부터 출발하여, 실시예 1의 단계 C에 기술된 방법에 따라서 제조된다.

실시예 8 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.7 내지 2.2: m: 27H; 2.3 내지 4.6: m: 14H; 6.4 내지 7.7: m: 8H; 10.1: s: 1H.

실시예 9 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.6 내지 2.35: m: 22H; 2.4 내지 4.6: m: 14H; 6.4 내지 8.2: m: 8H.

실시예 10 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.7 내지 2.25: m: 21H; 2.3 내지 4.4: m: 12H; 6.7 내지 7.8: m: 8H; 10.1: s: 1H.

실시예 11 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.6 내지 2.2: m: 12H; 2.3 내지 4.4: m: 16H; 6.8 내지 8.0: m: 8H.

실시예 12 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.8 내지 2.3: m: 12H; 2.35 내지 4.4: m: 22H; 7.0 내지 7.9: m: 6H; 10.6: s: 1H.

실시예 13 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.9 내지 2.3: m: 16H; 2.35 내지 4.5: m: 16H; 7.0 내지 7.9: m: 8H.

실시예 14 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.9 내지 2.3: m: 21H; 2.4 내지 4.3: m: 12H; 6.8 내지 8.1: m: 8H; 10.0: s: 1H.

실시예 15 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 1.0 내지 2.4: m: 16H; 2.5 내지 4.5: m: 16H; 6.9 내지 8.1: m: 8H; 11.0: bs: 1H.

실시예 16 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.4 내지 2.3: m: 20H; 2.4 내지 4.6: m: 13H; 6.5 내지 7.7: m: 8H; 9.6: s: 1H.

실시예 17 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.4 내지 2.2: m: 14H; 2.3 내지 4.4: m: 13H; 6.5 내지 7.8: m: 8H; 9.9: s: 1H.

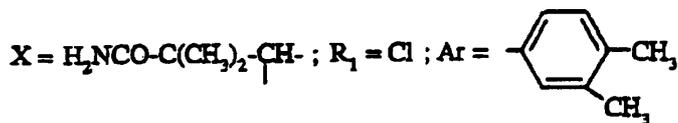
실시예 18 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.4 내지 2.2: m: 14H; 2.3 내지 4.4: m: 13H; 6.6 내지 7.8: m: 8H; 9.9: s: 1H.

실시예 19 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.6 내지 2.6: m: 22H; 2.6 내지 4.8: m: 16H; 6.5 내지 8.0: m: 10H.

실시예 20 : $^1\text{H NMR}$: $\delta(\text{ppm})$: 0.7 내지 2.25: m: 22H; 2.3 내지 4.6: m: 21H; 6.4 내지 7.7: m: 6H; 10.4: s: 1H.

실시예 21

3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸-3-(3,4-디메틸페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘 히드로클로라이드.



화학식 I, HCl:

A) 1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]-3-(3,4-디메틸페닐)-3-[2-(2-테트라히드로피라닐옥시)에틸]피페리딘.

100ml의 DCM 중의 제조에 1.2에서 수득한 3g의 화합물, 제조에 2.1에서 수득한 1.3g의 화합물, 3.2ml의 트리에틸아민 및 4.8g의 BOP의 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 1N HCl 용액에 용해하고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 물로, 1N NaOH 용액으로, 포화 NaCl 용액으로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 4.5g의 목적 생성물을 수득했다.

B) 1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]-3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)피페리딘.

10ml의 MeOH 중의 상기 단계에서 수득한 4.5g의 화합물 및 2ml의 진한 HCl 용액의 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 MeOH 중에 용해하고 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 DCM으로, 그 다음에 (99/1, v/v) 내지 (95/5, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피했다. 3g의 목적 생성물을 수득했다.

C) 1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]-3-(포르필메틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피페리딘.

10ml의 DCM을 -78°C 로 냉각하고, 상기 단계에서 수득한 0.5g의 화합물 및 0.18ml의 DMSO를 질소대기하에서 첨가한 후에, 0.13ml의 옥살릴 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 -78°C 에서 30분간 교반하면서 방치했다. 그 다음 0.75ml의 트리에틸아민을 첨가하고 혼합물을 RT로 상승시키면서 교반하면서 방치했다. 1N HCl 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성 혼합물을 RT로 상승시키면서 교반하면서 방치했다. 1N HCl 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 상을 물로, 10% Na_2CO_3 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 0.5g의 목적 생성물을 수득했다.

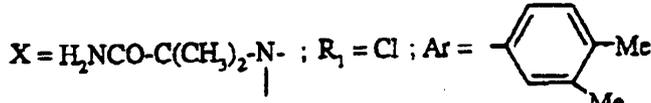
D) 3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸-3-(3,4-디메틸페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸]피페리딘 히드로클로라이드.

30ml의 MeOH 중의 상기 단계에서 수득한 0.5g의 화합물, 제조에 3.1에서 수득한 0.35g의 화합물 (유리 염기), 0.1ml의 아세트산 및 0.15g의 수소화시아노붕소나트륨의 혼합물을 RT에서 하룻밤동안 교반하면서 방치했다. 10% Na_2CO_3 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성 혼합물을 15분간 교반하면서 방치하고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 물로, NaCl 포화 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 DCM으로, 그 다음에 (99/1, v/v) 내지 (95/5, v/v)의 DCM/MeOH 혼합물의 구배로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피했다. 수득한 생성물을 DCM에서 용해하고, 히드로클로릭 에테르를 첨가하여 pH=1로 산성화하고, 형성된 침전물을 스피너-건조했다. 0.35g의 목적 생성물을 수득했다.

¹H NMR: δ(ppm): 0.8 내지 2.3: m: 22H; 2.3 내지 4.0: m: 13H; 6.5 내지 7.6: m: 8H; 9.5: s: 1H.

실시예 22

3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페라지닐]에틸]-3-(3,4-디메틸페닐)-1-[2-(3,5-디클로로페닐)아세틸] 피페리딘 디히드로클로라이드, 1 H₂O.



화학식 I, 2HCl:

이 화합물은 실시예 21의 단계 C에서 수득한 화합물 및 제조예 3.2에서 수득한 화합물 (유리 염기)로부터 출발하여, 실시예 21의 단계 D에 기술된 방법에 따라서 제조했다.

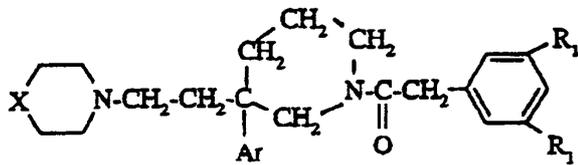
¹H NMR: δ(ppm): 1.4: 1s: 6H; 2.2: 2s: 6H; 1.3 내지 4.0: m: 26H; 7.0 내지 8.0: m: 6H.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 그의 무기산 또는 유기산과의 염, 및 그의 수화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

- X는 기 R_2-N , 또는 기 R_2-CH 를 나타내고,
- Ar은 염소 원자 또는 메틸로 이치환된 페닐을 나타내고,
- R₁은 염소 원자, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,
- R₂는 기 -CR₃R₄CONR₅R₆을 나타내고,
- R₃ 및 R₄는 메틸을 나타내거나, 또는 R₃ 및 R₄는 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 시클로헥실 또는 시클로프로필을 형성하고,
- R₅ 및 R₆은 각각 수소 또는 메틸을 나타내거나, 또는 R₅ 및 R₆은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 4-모르폴리닐을 형성한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 Ar이 3,4-디클로로페닐 또는 3,4-디메틸페닐을 나타내는 것인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 치환기 R₁이 염소 원자, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내는 것인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 X가 기 R_2-N (여기서, R₂는 기 -CR₃R₄CONR₅R₆임)를 나타내는 것인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 R₃ 및 R₄가 각각 메틸을 나타내거나, 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 시클로헥실을 형성하는 것인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 기 X가 기 $R_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ (여기서, R₂는 기 -CR₃R₄CONR₅R₆임)를 나타내는 것인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 R₃ 및 R₄가 각각 메틸을 나타내거나, 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 시클로헥실 또는 시클로프로필을 형성하는 것인 화합물.

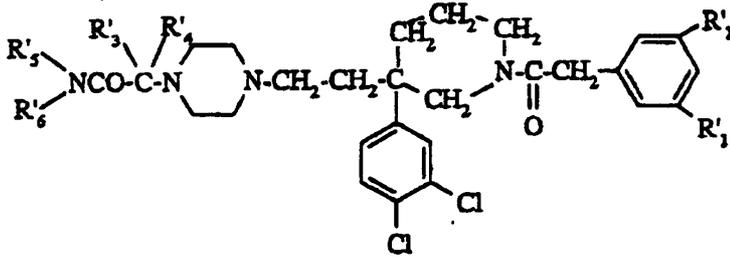
청구항 8.

제4항 또는 제6항에 있어서, 상기 R₅ 및 R₆이 각각 수소 또는 메틸을 나타내는 것인 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, 하기 화학식 I'의 화합물, 그의 무기산 또는 유기산과의 염, 및 그의 수화물인 화합물.

<화학식 I'>



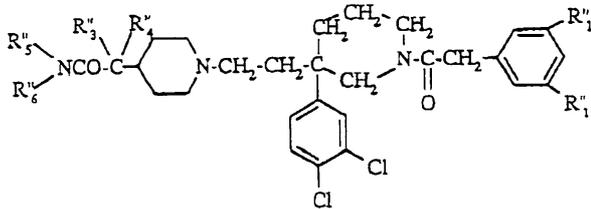
상기 식에서,

- R'₁은 염소 원자, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,
- R'₃ 및 R'₄는 각각 메틸을 나타내거나, 또는 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 시클로헥실을 형성하고,
- R'₅ 및 R'₆은 각각 수소 또는 메틸을 나타낸다.

청구항 10.

제1항에 있어서, 하기 화학식 I''의 화합물, 그의 무기산 또는 유기산과의 염, 및 그의 수화물인 화합물.

<화학식 I''>



상기 식에서,

- R''₁은 염소 원자, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,
- R''₃ 및 R''₄는 각각 메틸을 나타내거나, 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 시클로헥실 또는 시클로프로필을 형성하고,
- R''₅ 및 R''₆은 각각 수소 또는 메틸을 나타낸다.

청구항 11.

제1항 내지 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 광학적으로 순수한 형태의 화학식 I, I' 또는 I''의 것인 화합물.

청구항 12.

3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체, 그의 염 및 그의 수화물.

청구항 13.

3-[2-[4-(1-N,N-디메틸카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디메틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체, 그의 염 및 그의 수화물.

청구항 14.

3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-(3,5-디에틸페닐)아세틸]피페리딘, (-) 이성질체, 그의 염 및 그의 수화물.

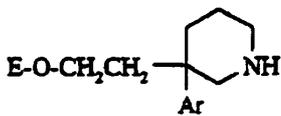
청구항 15.

3-[2-[4-(1-카르바모일-1-메틸에틸)-1-피페리딜]에틸]-3-(3,4-디클로로페닐)-1-[2-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]아세틸]피페리딘, (+) 이성질체, 그의 염 및 그의 수화물.

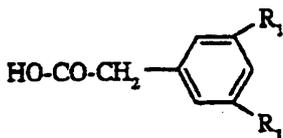
청구항 16.

- 1a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 산의 관능기 유도체로 처리하여 하기 화학식 IV의 화합물을 수득하고,
- 2a) E가 보호기를 나타내는 경우, 이를 산 또는 염기의 작용에 의해 제거하여 하기 화학식 IVa (E=H)의 알콜을 수득하고,
- 3a) 단계 1a) 또는 단계 2a)에서 수득된 화학식 IVa (E=H)의 알콜을 하기 화학식 V의 화합물로 처리하여 하기 화학식 VI의 화합물을 수득하고,
- 4a) 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시키고,
- 5a) 임의로, 이렇게 수득된 화합물을 그의 무기산 또는 유기산과의 염 중의 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 그의 수화물의 제조 방법.

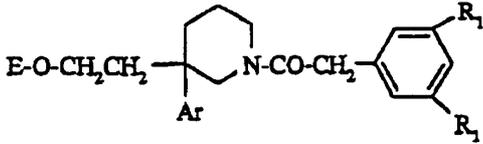
<화학식 II>



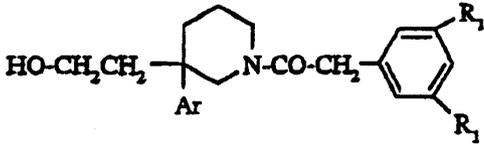
<화학식 III>



<화학식 IV>



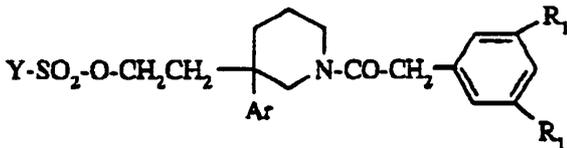
<화학식 IVa>



<화학식 V>



<화학식 VI>



<화학식 VII>



상기 식에서,

Ar, R₁, 및 X는 제1항의 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고,

E는 수소 또는 O-보호기를 나타내며,

Y는 메틸, 페닐, 톨릴 또는 트리플루오로메틸기를 나타낸다.

청구항 17.

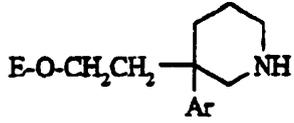
1b) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 산의 관능기 유도체로 처리하여 하기 화학식 IV의 화합물을 수득하고,
E가 보호기를 나타내는 경우, 이를 산 또는 염기의 작용에 의해 제거하여 하기 화학식 IVa (E=H)의 알콜을 수득하고,

2b) 이렇게 수득된 화학식 IVa (E=H)의 화합물을 산화시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 제조하고,

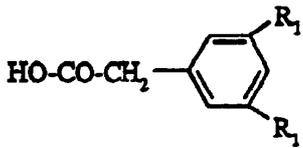
3b) 하기 화학식 VIII의 화합물을 산의 존재 하에 하기 화학식 VII의 화합물과 반응 시킨 후에, 형성된 중간체 이미늄 염을 환원제에 의해 환원시키고,

4b) 임의로, 이렇게 수득된 화합물을 그의 무기산 또는 유기산과의 염 중의 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 그의 수화물의 제조 방법.

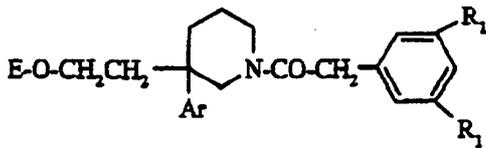
<화학식 II>



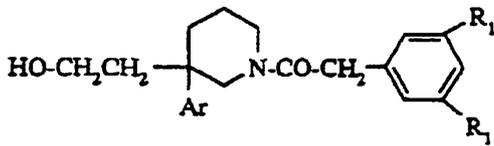
<화학식 III>



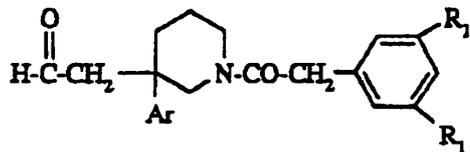
<화학식 IV>



<화학식 IVa>



<화학식 VIII>



<화학식 VII>



상기 식에서,

Ar, R₁ 및 X는 제1항의 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고,

E는 수소 또는 O-보호기를 나타낸다.

청구항 18.

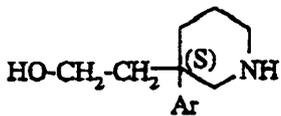
1d) 하기 화학식 II* (E=H)의 화합물의 (S) 이성질체를 하기 화학식 III의 산의 관능기 유도체로 처리하여 하기 화학식 IV* (E=H)의 화합물을 수득하고,

2d) 하기 화학식 IV*의 화합물을 산화시켜 하기 화학식 VIII*의 화합물을 수득하고,

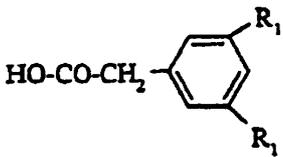
3d) 하기 화학식 VIII*의 화합물을 산의 존재 하에 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시킨 후에, 형성된 중간체 이미늄 염을 환원제에 의해 환원시키고,

4d) 임의로, 이렇게 수득한 화합물을 그의 무기산 또는 유기산과의 염 중의 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, (S) 배열을 갖는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 그의 수화물의 입체특이적 제조 방법.

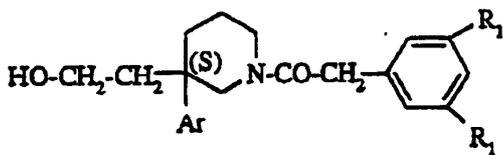
<화학식 II*>



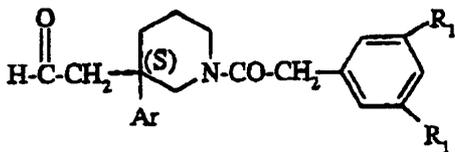
<화학식 III>



<화학식 IV*>



<화학식 VIII*>



<화학식 VII>

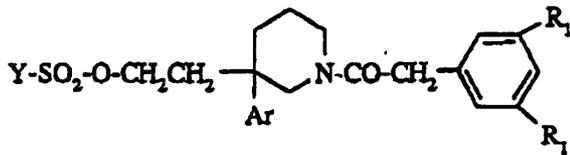


상기 식에서, Ar, R₁ 및 X는 제1항의 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같다.

청구항 19.

하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시키고, 임의로, 이렇게 수득된 화합물을 그의 무기산 또는 유기산과의 염 중 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 그의 수화물의 제조 방법.

<화학식 VI>



상기 식에서,

- Ar은 할로겐 원자 또는 (C₁-C₃)알킬로 일치환 또는 이치환된 페닐을 나타내고,
- Y는 메틸, 페닐, 톨릴 또는 트리플루오로메틸기를 나타내고,
- R₁은 염소 원자, 브롬 원자, (C₁-C₃)알킬 또는 트리플루오로메틸을 나타낸다.

<화학식 VII>

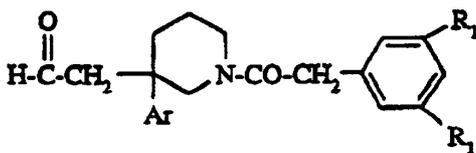


상기 식에서, X는 제1항의 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같다.

청구항 20.

하기 화학식 VIII의 화합물을 산의 존재 하에 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시킨 후에, 형성된 중간체 이미늄 염을 환원제에 의해 환원시키고, 임의로, 이렇게 수득한 화합물을 그의 무기산 또는 유기산과의 염 중의 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 그의 수화물의 제조 방법.

<화학식 VIII>



<화학식 VII>

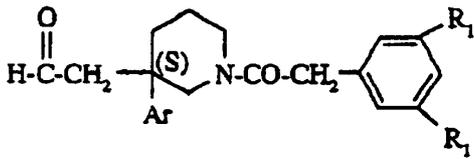


상기 식에서, Ar, R₁ 및 X는 제1항의 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같다.

청구항 21.

하기 화학식 VIII*의 화합물을 산의 존재 하에 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시킨 후에, 형성된 중간체 이미늄 염을 환원제에 의해 환원시키고, 임의로 이렇게 수득된 화합물을 그의 무기산 또는 유기산과의 염 중의 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, (S) 배열을 갖는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 그의 수화물의 입체특이적 제조 방법.

<화학식 VIII*>



<화학식 VII>



상기 식에서, Ar, R₁ 및 X는 제1항의 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같다.

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제