

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 513/06
A61K 31/435

(11) 공개번호 특1999-0087814
(43) 공개일자 1999년12월27일

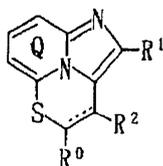
(21) 출원번호	10-1998-0707319		
(22) 출원일자	1998년09월15일		
번역문제출일자	1998년09월15일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1997/01395	(87) 국제공개번호	WO 1997/40051
(86) 국제출원출원일자	1997년04월23일	(87) 국제공개일자	1997년10월30일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 가나 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아		
(30) 우선권 주장	96-102303 1996년04월24일 일본(JP) 96-330801 1996년12월11일 일본(JP) 96-330801 1996년12월11일 일본(JP)		
(71) 출원인	다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1		
(72) 발명자	다가따니 무네오 일본 교토후 교토시 우쿄구 다니구찌소노마찌 6-1 시보우따 유미꼬 일본 오사카후 스이따시 데구찌초 30-20-601 스기야마 야스오 일본 효고켄 가와니시시 다이와히가시 5초메 7-2 가와모또 데쓰지 일본 오사카후 네야가와시 나까다초 26-2-비203		
(74) 대리인	박해선, 조영원		

심사청구 : 없음

(54) 과지방혈증 방지제로서의 융합 이미다조피리딘유도체

요약

탁월한 LDL 수용체 상향조절, 혈지방 저하, 혈당 저하 및 당뇨병 복합증-개선작용을 갖는 하기 식의 신규 화합물 또는 그의 염:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

R^0 , R^1 및 R^2 중 하나는 $-Y^0-Z^0$ 이고, 나머지 2 개의 기는 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

Y^0 는 결합 또는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

Z^0 는 산소, 질소, $-CO-$, $-CS-$, $-SO_2N(R^3)-$ (R^3 은 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이다), 또는 $-S(O)_n-$ (n 은 0, 1 또는 2 이다) 를 통해 결합할 수 있는 염기성기이고;

===== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

명세서

기술분야

본 발명은 과지방혈증(過脂肪血症: hyperlipemia)의 예방 및/또는 치료에 유용한 신규 용합 이미다조피리딘 유도체, 그의 제조 및 용도에 관한 것이다.

배경기술

많은 역학조사에 의하면, 고혈압 및 흡연과 함께, 콜레스테롤과잉혈증이 심근경색증, 협심증, 및 대뇌경색증과 같은 동맥경화성 질환의 3대 주요 위험요소중 하나임을 보여주고 있다. 따라서, 혈중 콜레스테롤 농도의 적절한 조절은 허혈성(虛血性) 심장질환과 같은 동맥경화성 질환의 방지 및 치료에 제일 중요하다. 혈중 콜레스테롤을 저하시키기 위한 약품으로는, 모두 3-히드록시-3-메틸글루타릴-코엔자임 A 리덕타제 (HMG-CoA 리덕타제)의 저해제인, 콜레스티라민(colestyramin) 및 콜레스티폴(colestipol)과 같이 담즙산과 결합함으로써 담즙산 흡수를 저해하는 약품 (예를 들어 미국특허 4027009 에 개시), 멜린아미드(melinamide)와 같이 아실-CoA 콜레스테롤 0-아실트랜스퍼라제 (ACAT)를 저해하여 콜레스테롤의 장내 흡수를 억제하는 약품 (프랑스특허 1476569 에 개시), 및 로바스타틴(lovastatin: 미국특허 4231938), 심바스타틴(simvastatin: 미국특허 4231938), (미국특허 4444784), 및 프라바스타틴(pravastatin: 미국특허 4346227)과 같이 콜레스테롤 생합성을 저해하는 약품들이 많은 주목을 받고 있다. 그러나, HMG-CoA 리덕타제의 저해는 콜레스테롤 생합성 뿐만 아니라 우비퀴논, 돌리콜, 및 핵 A 과 같이 기타 생명의 유지에 필요한 생리적 물질의 생합성 또한 저해하는 결과를 초래한다.

따라서, 상기 약품들은 수반되는 역효과의 관점에서 의약품으로 사용하기에는 충분히 만족스럽지 않다.

한편, 간 저밀도 지질단백질 (LDL) 수용체는 콜레스테롤 항상성에 주된 역할을 수행한다. LDL 형태로 순환되는 콜레스테롤은 특이적 LDL 수용체에 의해 혈장으로부터 제거되며, 및 수용체-매개 세포내 흡수 기작에 의해 세포내로 흡수된다. 세포내로 흡수된 후, LDL 입자는 리소좀에 의해 분해되며, 콜레스테롤이 방출되어 유리 콜레스테롤의 세포내 농도를 상승시킨다. 상승된 유리 콜레스테롤 농도는 간 세포에 신호를 전달하고, 이는 콜레스테롤 생합성 경로의 주요소 유전자의 전사속도를 낮추어, 콜레스테롤의 생합성을 저하시킨다. 더욱이, 혈장으로부터 과량의 LDL 콜레스테롤을 제거하는 간의 역할을 절충하도록, LDL 수용체 mRNA 및 단백질은 증가된 세포내 콜레스테롤에 의해 하향조절된다. 따라서, LDL 수용체의 독립적인 상향조절 (up-regulation)을 위한 기작은 혈장 콜레스테롤 농도를 보다 더 현저하게 저하시킬 것으로 예상되며, LDL 수용체를 상향조절하는 임의의 약품이 신규 저지방혈증제 (hypolipemic agent)가 될 수 있는 가능성이 있다.

부수적으로, 본 발명의 화합물과 구조적으로 유사한 화합물은 하나도 공지되어 있지 않다.

당 분야의 상기 상황에서, 저밀도 지질단백질 (LDL) 수용체 상향조절 (up-regulating) 작용을 갖는 신규 유형의 항과지방혈증 약품 (antihyperlipemic drug)의 개발이 기대되고 있다.

발명의 상세한 설명

하기 식 1로 나타내어지는 신규 용합 이미다조피리딘 유도체는 탁월한 LDL 수용체 상향조절, 혈지방 저하, 혈당 저하 및 당뇨병 복합증-개선작용을 갖고 있는 것으로 밝혀졌다. 그리고, 본 발명자들은 본 발명을 완성하였다.

본 발명의 화합물 (1)은 다음과 같다:

(1) 하기 식의 화합물 또는 그의 염:



[식중, 고리 Q는 임의치환된 피리딘 고리이고;

R^0 , R^1 및 R^2 중 하나는 $-Y^0-Z^0$ 이고, 나머지 2 개의 기는 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

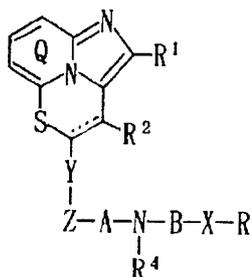
Y^0 는 결합 또는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

Z^0 는 산소, 질소, $-CO-$, $-CS-$, $-SO_2N(R^3)-$ (R^3 은 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이다), 또는 $-S(O)_n-$ (n 은 0, 1 또는 2 이다)를 통해 결합할 수 있는 염기성기이고;

===== 는 단일결합 또는 이중결합이다],

(2) R^0 이 $-Y^0-Z^0$ [Y^0 및 Z^0 은 상기 (1)에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다]인 상기 (1)의 화합물,

- (3) Z^0 이 분자량 1000 이하의 기인 상기 (1) 의 화합물,
 (4) 하기 식의 화합물인 상기 (1) 의 화합물 또는 그의 염:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

A 및 B 는 독립적으로 $-CON(R^{4a})-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^{4a})-$ 를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기 이고;

X 는 결합, 산소, 황, $-N(R^5)CO-$, $-CO(R^5)-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^5)-$ 이고;

Y 는 결합, $-CH=CH-$ 또는 $-CH=CH-$  이고;

Z 는 $-CO-$, $-COO-$, $-CON(R^3)-$, $-SO_2N(R^3)-$ 또는 $-S(O)_m$ (m 은 0, 1 또는 2 이다) 이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

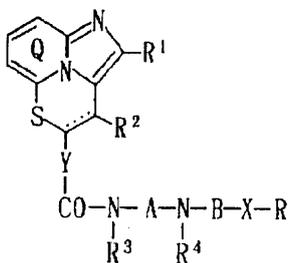
R^3 , R^4 , R^{4a} 및 R^5 은 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이거나; 또는

R^3 및 A, R^4 및 A, R^4 및 B, R^4 및 R^5 , 또는 R^4 및 R 은 독립적으로 서로에게 결합하여 고리를 형성할 수 있고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

----- 는 단일결합 또는 이중결합이다],

- (5) 하기 식의 화합물인 상기 (1) 의 화합물 또는 그의 염:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

A 및 B 는 독립적으로 $-CON(R^{4a})-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^{4a})-$ 를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기 이고;

X 는 결합, 산소, 황, $-N(R^5)CO-$, $-CO(R^5)-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^5)-$ 이고;

Y 는 결합, $-CH=CH-$ 또는 $-CH=CH-$  이고;

Z 는 $-CO-$, $-COO-$, $-CON(R^3)-$, $-SO_2N(R^3)-$ 또는 $-S(O)_m$ (m 은 0, 1 또는 2 이다) 이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R^3 , R^4 , R^{4a} 및 R^5 은 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이거나; 또는

R^3 및 A, R^4 및 A, R^4 및 B, R^4 및 R^5 , 또는 R^4 및 R 은 독립적으로 서로에게 결합하여 고리를 형성할 수 있고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

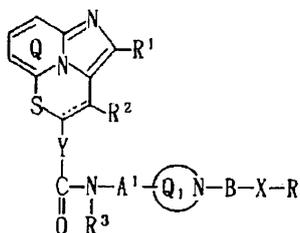
----- 는 단일결합 또는 이중결합이다],

- (6) A 및 B 는 독립적으로 알킬렌기이고; X 는 결합이고; R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소가거나 또는 임의치

환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 아랄킬 또는 아릴기인 상기 (5) 의 화합물 또는 그의 염,

(7) 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; X 는 결합이고; Y 는 결합,  또는  이고; A 및 B 는 독립적으로 C₁₋₁₅ 알킬렌기이고; R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소이고; R³ 및 R⁴ 는 독립적으로 수소가거나 또는 C₁₋₁₅ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₈ 알케닐, C₇₋₁₆ 아랄킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴기이고; R 은 C₆₋₁₄ 아릴기인 상기 (5) 의 화합물 또는 그의 염,

(8) 하기 식의 화합물인 상기 (1) 의 화합물 또는 그의 염:



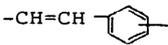
[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

고리 Q₁ 은 임의치환된 질소-함유 복소환 고리이고;

A¹ 은 결합 또는 -CON(R^{4a})-, -CO- 또는 -N(R^{4a})-를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

B 는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

X 는 결합, 산소, 황, -N(R⁵)CO-, -CO(R⁵)-, -CO- 또는 -N(R⁵)- 이고;

Y 는 결합, -CH=CH- 또는  이고;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

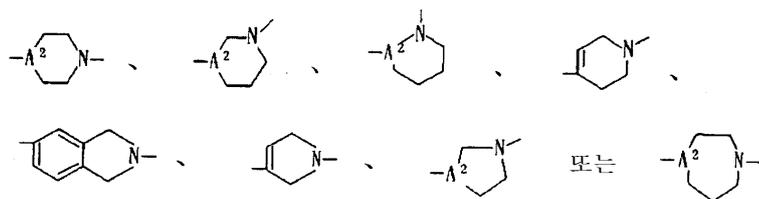
R³, R^{4a} 및 R⁵ 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이거나; 또는

R³ 및 A¹ 은 서로 결합되어 고리를 형성할 수 있고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

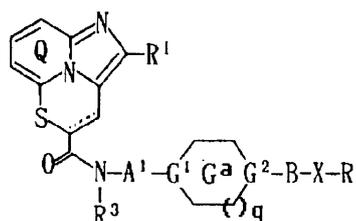
----- 는 단일결합 또는 이중결합이다],

(9) 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R² 는 수소이고; R³ 은 수소가거나 또는 C₁₋₁₅ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₈ 알케닐, C₇₋₁₆ 아랄킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴기이고; A¹ 은 (i) 결합, (ii) 히드록시, 옥소 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 C₁₋₁₅ 알킬렌기, (iii) C₂₋₁₆ 알케닐렌기 또는 (iv) 페닐렌기이고; B 는 (i) 히드록시, 옥소 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 C₁₋₁₅ 알킬렌기, (ii) C₂₋₁₆ 알케닐렌기 또는 (iii) 페닐렌기이고; 고리 Q₁ 은 하기 식의 기인 상기 (8) 의 화합물:



(식중, A² 는 =C 또는 CH 이고; X 는 결합, 산소, 황 또는 -CON(R⁵)- 이고; R⁵ 는 수소 또는 C₁₋₁₅ 알킬기이다),

(10) 하기 식의 화합물인 상기 (1) 의 화합물 또는 그의 염:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

A^1 은 결합 또는 $-\text{CON}(R^{4a})-$, $-\text{CO}-$ 또는 $-\text{N}(R^{4a})-$ 를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

B 는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

X 는 결합, 산소, 황, $-\text{N}(R^5)\text{CO}-$, $-\text{CON}(R^5)-$, $-\text{CO}-$ 또는 $-\text{N}(R^5)-$ 이고;

R^1 은 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R^3 , R^{4a} 및 R^5 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

G^1 및 G^2 중 하나는 N 이고, 다른 하나는 CH 또는 N 이고;

고리 G^a 는 임의치환된 고리이고;

g 는 0, 1 또는 2 이고;

----- 는 단일결합 또는 이중결합이다],

(11) 고리 Q 가 니트로, 히드록시, 시아노, 카르바모일, 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬-카르바모일, 카르복시, C_{1-4} 알콕시-카르보닐, 술포, 할로겐, C_{1-4} 알콕시, 페녹시, 나프톡시, 벤질옥시, 할로페녹시, C_{1-4} 알킬티오, 머캅토, 페닐티오, 피리딜티오, C_{1-4} 알킬술피닐, 페닐술피닐, C_{1-4} 알킬술포닐, 페닐술포닐, 아미노, C_{1-3} 아실아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 피리딘 고리인 상기 (10) 의 화합물,

(12) A^1 이 결합 또는 $-\text{CON}(R^{4a})-$, $-\text{CO}-$ 또는 $-\text{N}(R^{4a})-$ [R^{4a} 는 상기 (10)에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다] 를 통해 결합될 수 있는 C_{1-15} 알킬렌 또는 C_{2-16} 알케닐렌기인 상기 (10) 의 화합물,

(13) B 가 C_{1-15} 알킬렌 또는 C_{2-16} 알케닐렌기인 상기 (10) 의 화합물,

(14) X 가 결합, 산소, 황, $-\text{CONH}-$ 또는 $-\text{CO}-$ 인 상기 (10) 의 화합물,

(15) R^1 이 (i) 수소, (ii) 할로겐, (iii) C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{7-10} 아랄킬, 포르밀, C_{1-6} 알킬-카르보닐, 페닐옥시카르보닐, C_{7-10} 아랄킬옥시-카르보닐, 피라닐, 푸라닐 또는 실릴기로 치환될 수 있는 히드록시기, (iv) C_{1-15} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-18} 알케닐, C_{7-16} 아랄킬 또는 C_{6-14} 아릴기 또는 (v) C_{1-6} 알콕시-카르보닐, 모노- C_{1-6} 알킬-카르바모일, 디- C_{1-6} 알킬-카르바모일 또는 C_{1-10} 알카노일기인 상기 (10) 의 화합물,

(16) R^3 이 수소이거나 또는 C_{1-15} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-18} 알케닐, C_{7-16} 아랄킬 또는 C_{6-14} 아릴기인 상기 (10) 의 화합물,

(17) R 이

(I) (i) 니트로, (ii) 히드록시, (iii) 시아노, (iv) 카르바모일, (v) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬카르바모일, (vi) 카르복시, (vii) C_{1-4} 알콕시-카르보닐, (viii) 술포, (ix) 할로겐, (x) C_{1-4} 알콕시, (xi) 페녹시, (xii) 할로페녹시, (xiii) C_{1-4} 알킬티오, (xiv) 머캅토, (xv) 페닐티오, (xvi) 피리딜티오, (xvii) C_{1-4} 알킬술피닐, (xviii) C_{1-4} 알킬술포닐, (xix) 아미노, (xx) C_{1-3} 알카노일아미노, (xxi) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노, (xxii) 4- 내지 6-원 고리형 아미노, (xxiii) C_{1-3} 알카노일, (xxiv) 벤조일 및 (xxv) 5- 내지 10-원 복소환기로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 5 개의 치환체로 치환될 수 있는 C_{1-15} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 C_{2-18} 알케닐기;

(II) (i) 할로겐, (ii) C_{1-4} 알킬, (iii) C_{2-6} 알케닐, (iv) C_{1-3} 알카노일, (v) C_{1-4} 알콕시, (vi) 니트로, (vii) 시아노, (viii) 히드록시, (ix) C_{1-4} 알콕시-카르보닐, (x) 카르바모일, (xi) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬-카르바모일 및 (xii) 모노- 또는 디- C_{2-4} 알케닐-카르바모일로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환될 수 있는 C_{7-16} 아랄킬기;

(III) (i) 할로겐, (ii) C_{1-4} 알킬, (iii) C_{1-4} 할로알킬, (iv) C_{1-4} 할로알콕시, (v) C_{1-4} 알콕시, (vi) C_{1-4} 알킬티오, (vii) 히드록시, (viii) 카르복시, (ix) 시아노, (x) 니트로, (xi) 아미노, (xii) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노, (xiii) 포르밀, (xiv) 머캅토, (xv) C_{1-4} 알킬-카르보닐, (xvi) C_{1-4} 알콕시-카르보닐, (xvii) 술포 (xviii) C_{1-4} 알킬술포닐, (xix) 카르바모일, (xx) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬-카르바모일, (xxi) 옥소 및 (xxii) 티옥소로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환될 수 있는 C_{6-14} 아릴기; 또는

(IV) 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4 개의 이종원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단일고리형 복소환기 또는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 6 개의 이종원자를 함유하는 융합 이중고리형 복소환기 [각각은 (i) 할로겐, (ii) C_{1-4} 알킬, (iii) C_{1-4} 할로알킬, (iv) C_{1-4} 할로알콕시, (v) C_{1-4} 알콕시, (vi) C_{1-4} 알킬티오, (vii) 히드록시, (viii) 카르복시, (ix) 시아노, (x) 니트로, (xi) 아미노, (xii) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노, (xiii) 포르밀, (xiv) 머캅토, (xv) C_{1-4} 알킬-카르보닐, (xvi) C_{1-4} 알콕시-카르보닐,

(xvii) 술포, (xviii) C₁₋₄ 알킬술포닐, (xix) 카르바모일, (xx) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬-카르바모일, (xxi) 옥소 및 (xxii) 티옥소로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환될 수 있다] 인 상기 (10) 의 화합물,

(18) 고리 G^a 가 옥소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2 치환체로 치환될 수 있는 고리인 상기 (10) 의 화합물,

(19) 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R³ 은 수소이고; G¹ 은 CH 이고; G² 는 N 이고; g 는 1 이고; R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기인 상기 (10) 의 화합물,

(20) 고리 G^a 가 비치환 고리인 상기 (19) 의 화합물,

(21) A¹ 이 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌기인 상기 (19) 의 화합물,

(22) A¹ 이 결합인 상기 (19) 의 화합물,

(23) B 가 C₁₋₆ 알킬렌기인 상기 (19) 의 화합물,

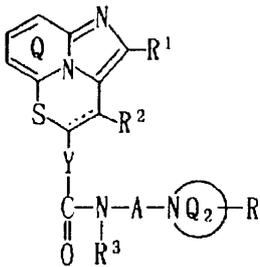
(24) X 가 결합인 상기 (19) 의 화합물,

(25) 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R³ 은 수소이고; A¹ 은 결합이고; G¹ 은 CH 이고; G² 는 N 이고; 고리 G^a 는 옥소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2 치환체로 치환될 수 있는 고리이고; g 는 1 이고; B 는 C₁₋₆ 알킬렌기이고; X 는 결합이고; R 은 임의치환된 페닐기인 상기 (10) 의 화합물,

(26) 고리 G^a 가 비치환 고리인 상기 (25) 의 화합물,

(27) R 이 할로겐, 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 페닐기인 상기 (25) 의 화합물,

(28) 하기 식의 화합물인 상기 (1) 의 화합물 또는 그의 염:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

고리 Q₂ 는 임의치환된 질소-함유 복소환 고리이고;

A 는 -CON(R^{4a})-, -CO- 또는 -N(R^{4a})-을 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

Y 는 결합, -CH=CH- 또는 이고;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R³ 및 R^{4a} 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이거나; 또는

R³ 및 A 는 서로 결합하여 고리를 형성할 수 있고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

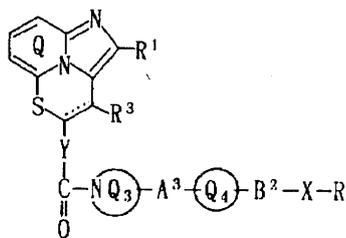
===== 는 단일결합 또는 이중결합이다],

(29) 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R² 는 수소이고; R³ 은 수소가거나 또는 C₁₋₁₅ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₈ 알케닐, C₇₋₁₆ 아랄킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴기이고; A 는 (i) 히드록시, 옥소 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 C₁₋₁₅ 알킬렌기, (ii) C₂₋₁₆ 알케닐렌기 또는 (iii) 페닐렌기이고; 고리 Q₂ 는 하기 식의 기인 상기 (28) 의 화합물:



(식중, B¹ 은 =C, CH 또는 N 이다),

(30) 하기 식의 화합물인 상기 (1) 의 화합물 또는 그의 염:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

고리 Q₃ 및 Q₄ 는 독립적으로 임의치환된 질소-함유 복소환 고리이고;

A³ 및 B² 는 독립적으로 결합 또는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

X 는 결합, 산소, 황, -N(R⁵)CO-, -CON(R⁵)-, -CO- 또는 -N(R⁵)- 이고 ;

Y 는 결합, -CH=CH- 또는 이고;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

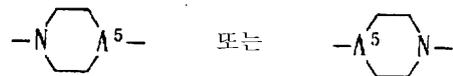
R⁵ 는 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

==== 는 단일결합 또는 이중결합이다],

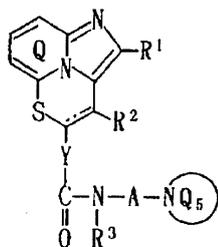
(31) 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R² 는 수소이고; A³ 및 B² 는 독립적으로 결합 또는 C₁₋₁₅

알킬렌, C₂₋₁₆ 알케닐렌 또는 페닐렌기이고; 고리 Q₃ 는 식 (식중, A⁴ 는 =C 또는 CH 이다) 의 기이고; 고리 Q⁴ 는 하기 식:



(A⁵ 는 =C 또는 CH 이다) 인 상기 (30) 의 화합물,

(32) 하기 식의 화합물인 상기 (1) 의 화합물 또는 그의 염:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

고리 Q 는 임의치환된 질소-함유 복소환 고리이고;

A 는 -CON(R^{4a})-, -CO- 또는 -N(R^{4a})-를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

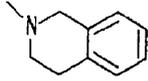
Y 는 결합, -CH=CH- 또는 이고;

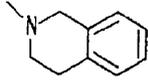
R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R³ 및 R^{4a} 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이고;

==== 는 단일결합 또는 이중결합이다],

(33) 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R² 는 수소이고; R³ 은 수소가거나 또는 C₁₋₁₅ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₈ 알케닐, C₇₋₁₆ 아릴킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴기이고; A 는 C₁₋₁₅ 알킬렌, C₂₋₁₆ 알케닐렌 또는 페닐렌



기이고; 고리 Q₅는 식 의 기인 상기 (32)의 화합물,

(34) (R)-N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드인 상기 (1)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,

(35) N-[1-(3-페닐프로필)피페리딘-4-일메틸]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드인 상기 (1)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,

(36) N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드인 상기 (1)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,

(37) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드인 상기 (1)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,

본 명세서에서 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬, 요오드 등을 의미한다.

본 명세서중 용어 "임의치환된 탄화수소기"의 "탄화수소기"는 알킬, 알케닐, 아랄킬, 아릴 등을 의미한다.

"알킬"로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 트리데실, 테트라데실, 펜타데실 등과 같은 "직쇄 또는 측쇄 C₁₋₁₅ 알킬" 및 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등과 같은 "C₃₋₈ 시클로알킬"이 있다.

상기 "직쇄 또는 측쇄 C₁₋₁₅ 알킬 및 C₃₋₈ 시클로알킬"상에 치환될 수 있는 치환체기로는 (i) 니트로, (ii) 히드록시, (iii) 시아노, (iv) 카르바모일, (v) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬카르바모일 (예를 들어 N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일 등), (vi) 카르복시, (vii) C₁₋₄ 알콕시-카르보닐 (예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐 등), (viii) 술포, (ix) 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), (x) C₁₋₄ 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등), (xi) 페녹시, (xii) 할로페녹시 (예를 들어 o-, m- 또는 p-클로로페녹시, o-, m- 또는 p-브로모페녹시 등), (xiii) C₁₋₄ 알킬티오 (예를 들어 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오 등), (xiv) 머캅토, (xv) 페닐티오, (xvi) 피리딜티오, (xvii) C₁₋₄ 알킬술피닐 (예를 들어 메틸술피닐, 에틸술피닐 등), (xviii) C₁₋₄ 알킬술포닐 (예를 들어 메틸술포닐, 에틸술포닐 등), (xix) 아미노, (xx) C₁₋₃ 알카노일아미노 (예를 들어 아세틸아미노, 프로피오닐아미노 등), (xxi) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노 (예를 들어 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 등), (xxii) 4- 내지 6-원 고리형 아미노 (예를 들어 1-아제티딘, 1-피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 1-피페라지닌 등), (xxiii) C₁₋₃ 알카노일 (예를 들어 포르밀, 아세틸 등), (xxiv) 벤조일 및 (xxv) 5- 내지 10-원 복소환기 (예를 들어 2- 또는 3-티에닐; 2- 또는 3-푸릴; 3-, 4- 또는 5-피라졸릴; 2-, 4- 또는 5-티아졸릴; 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴; 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴; 1,2,3- 또는 1,2,4-트리아졸릴; 1H- 또는 2H-테트라졸릴; 2-, 3- 또는 4-피리디; 2-, 4- 또는 5-피리미디닐; 3- 또는 4-피리다지닐; 퀴놀릴; 이소퀴놀릴; 인돌릴 등) 이 있다. "알킬"은 알킬상의 치환가능한 위치에 1 내지 5 (바람직하게는 1 내지 3) 개의 치환체를 가질 수 있다.

"알킬"의 바람직한 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등과 같은 직쇄 또는 측쇄 C₁₋₆ 알킬기이다. "C₁₋₆ 알킬"상에 치환될 수 있는 치환체기로는 상기 할로겐, C₁₋₄ 알콕시, 히드록시, C₁₋₄ 알콕시-카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬-카르바모일, 피리딜티오 등이 있다. 치환체의 수는 1 내지 3 일 수 있다.

"알케닐"로는 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 3-부테닐, 3-옥테닐, 9옥타데세닐 등과 같은 "C₂₋₁₈ 알케닐"이 있다. "알케닐"상에 치환될 수 있는 치환체기는 상기 "알킬"의 치환체기와 동일한 기이다. 치환체기의 수는 1 내지 3 일 수 있다. "알케닐"의 바람직한 예는 비닐, 알릴, 2-부테닐, 3-부테닐 등과 같은 C₂₋₆ 알케닐기이다. 상기 "C₂₋₆ 알케닐"상에 치환될 수 있는 치환체기는 상기 "C₁₋₆ 알킬"의 치환체기와 동일한 기이다. 치환체기의 수는 1 내지 3 일 수 있다.

"아랄킬"로는 C₇₋₁₆ 아랄킬, 전형적으로, 벤질, 페네틸, 3-페닐프로필, 4-페닐부틸 등과 같은 페닐-C₁₋₆ 알킬 및 (1-나프틸)메틸, 2-(1-나프틸)에틸 등과 같은 나프틸-C₁₋₆ 알킬이 있다.

상기 "아랄킬"상에 치환될 수 있는 치환체기로는 (i) 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), (ii) C₁₋₄ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 등), (iii) C₂₋₆ 알케닐 (예를 들어 비닐, 알릴, 2-부테닐, 3-부테닐 등), (iv) C₁₋₃ 알카노일 (예를 들어 포르밀, 아세틸 등), (v) C₁₋₄ 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등), (vi) 니트로, (vii) 시아노, (viii) 히드록시, (ix) C₁₋₄ 알콕시-카르보닐 (예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐 등), (x) 카르바모일, (xi) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬-카르바모일 (예를 들어 N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일 등) 및 (xii) 모노- 또는 디-C₂₋₄ 알케닐-카르바모일 (예를 들어 N-비닐카르바모일 등) 이 있다. "아랄킬"은 아랄킬상의 치환가능한 위치에 상기 언급된 것들과 같은 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3) 개의 치환체기를 가질 수 있다.

"아릴"로는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 페난트릴, 안트릴 등과 같은 방향족 단일고리형, 이중고리형 또는

삼중고리형 C_{6-14} 아릴이 있다. 페닐이 바람직하다.

상기 "아릴"상에 치환될 수 있는 치환체기로는 (i) 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), (ii) C_{1-4} 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 등), (iii) C_{1-4} 할로알킬 (예를 들어 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 트리클로로메틸 등), (iv) C_{1-4} 할로알콕시 (예를 들어 트리플루오로메톡시, 트리클로로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시), (v) C_{1-4} 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등), (vi) C_{1-4} 알킬티오 (예를 들어 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오 등), (vii) 히드록시, (viii) 카르복시, (ix) 시아노, (x) 니트로, (xi) 아미노, (xii) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노 (예를 들어 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 등), (xiii) 포르밀, (xiv) 머캡토, (xv) C_{1-6} 알킬-카르보닐 (예를 들어 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 헥사노일 등), (xvi) C_{1-4} 알콕시카르보닐 (예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐 등), (xvii) 술포 (xviii) C_{1-4} 알킬술포닐 (예를 들어 메틸술포닐, 에틸술포닐 등), (xix) 카르바모일, (xx) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬-카르바모일 (예를 들어 N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일 등), (xxi) 옥소 및 (xxii) 티옥소가 있다. "아릴"은 아릴상의 치환가능한 위치에 상기 언급된 바와 같은 1 내지 4 (바람직하게는 1 또는 2) 개의 치환체를 가질 수 있다. 옥소기(들)을 갖는 아릴로는 벤조퀴놀닐, 나프토퀴놀닐, 안트라퀴놀닐 등이 있다.

본 명세서내의 용어 "아실"은 알콕시카르보닐, 알킬-카르바모일 및 알카노일과 같은 카르복실산으로부터 유래된 아실을 포함한다.

"알콕시-카르보닐"로는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐, 이소펜틸옥시카르보닐, 네오펜틸옥시카르보닐, t-펜틸옥시카르보닐 등과 같은 C_{1-6} 알콕시-카르보닐이 있다.

"알킬-카르바모일"로는 N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N-프로필카르바모일, N-부틸카르바모일 등과 같은 N-모노- C_{1-6} 알킬카르바모일; N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N,N-디프로필카르바모일, N,N-디부틸카르바모일, N-에틸-N-메틸카르바모일 등과 같은 N,N-디- C_{1-6} 알킬-카르바모일; 및 1-아제티디닐카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 1-피롤리디닐카르보닐, 1-피페리디노카르보닐, 1-피페라지닐카르보닐, (1피페라지닐카르보닐) 등과 같이 2 개의 알킬부에 의해 공동으로 형성된 4- 내지 6-원 고리형 카르바모일이 있다.

"알카노일"로는 포르밀 및 C_{1-9} 알킬-카르보닐 (예를 들어 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일 등) 과 같은 C_{1-10} 알카노일이 있다.

"아실기"는 상기 언급된 알킬기상의 치환체기와 같은 1 내지 3 개의 치환체에 의해 더 치환될 수 있다.

본 명세서중 용어 "임의치환된 2가 탄화수소기"의 "2가 탄화수소기"로는 C_{1-15} 알킬렌 (예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 헵타메틸렌, 옥타메틸렌 등), C_{2-16} 알케닐렌 (예를 들어 비닐렌, 프로페닐렌, 1-부테닐렌, 2-부테닐렌, 1-펜테닐렌, 2-펜테닐렌, 3-펜테닐렌 등) 및 C_{2-16} 알키닐렌 (예를 들어 에티닐렌, 프로피닐렌, 1-부티닐렌, 2-부티닐렌, 1-펜티닐렌, 2-펜티닐렌, 3-펜티닐렌 등) 과 같은 2가 아크릴계 탄화수소기, 페닐렌 및 상기 기의 다양한 조합이 있다. 2가 탄화수소기의 바람직한 예로는 C_{1-15} 알킬렌 (예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 헵타메틸렌, 옥타메틸렌 등) 및 C_{2-16} 알케닐렌 (예를 들어 비닐렌, 프로페닐렌, 1-부테닐렌, 2-부테닐렌, 1-펜테닐렌, 2-펜테닐렌, 3-펜테닐렌 등) 이 있다. "2가 탄화수소기"는 말단기 또는 차단기(interrupting group)로서 $-CO-$, $-CON(R^{4a})-$ 또는 $-N(R^{4a})-$ (R 은 수소 또는 임의치환된 탄화수소기를 나타낸다)을 함유할 수 있다.

상기 "2가 아크릴계 탄화수소기"상에 치환될 수 있는 치환체기로는 임의치환된 알킬기, 임의치환된 아랄킬기, 임의치환된 아릴기, 히드록시, 옥소, 아미노 및 할로겐이 있고, 그의 바람직한 예는 임의치환된 알킬기이다.

상기 "임의치환된 알킬기"의 "알킬", 상기 "임의치환된 아랄킬기"의 "아랄킬", 및 상기 "임의치환된 아릴기"의 "아릴"은 각각 앞에서 언급한 바와 동일한 기일 수 있다.

상기 "2가 아크릴계 탄화수소기"상의 치환체로 언급된 "알킬", "아랄킬" 및 "아릴"상에 치환될 수 있는 치환체기는 "임의치환된 탄화수소기"상의 치환체기의 예로 언급된 것들과 동일한 기일 수 있다. 치환체의 수는 1 내지 4 일 수 있다.

"페닐렌"은 치환될 수 있다. 페닐렌상에 치환될 수 있는 치환체기로는 (i) 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), (ii) C_{1-4} 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 등), (iii) C_{1-4} 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등), (iv) C_{1-4} 알킬티오 (예를 들어 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오 등), (v) 히드록시, (vi) 카르복시, (vii) 시아노, (viii) 니트로, (ix) 아미노, (x) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노 (예를 들어 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 등), (xi) 포르밀, (xii) 머캡토, (xiii) C_{1-4} 알킬-카르보닐 (예를 들어 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등), (xiv) C_{1-4} 알콕시-카르보닐 (예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐 등), (xv) 술포 (xvi) C_{1-4} 알킬술포닐 (예를 들어 메틸술포닐, 에틸술포닐, 프로필술포닐 등), (xvii) 카르바모일 및 (xviii) 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬카르바모일 (예를 들어 N-메틸카르바모일, N-에틸

카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일 등) 이 있다. 치환체의 수는 1 내지 4 일 수 있다.

본 명세서중 용어 "임의치환된 복소환기"의 "복소환기"로는, 예를 들어, 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4 개의 이종원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단일고리형 복소환기, 및, 예를 들어, 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 6 개의 이종원자를 함유하는 이중고리형 융합 복소환기가 있다.

상기 언급된 "복소환기"중, 단일고리형 복소환기는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4 개의 이종원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단일고리형 방향족 복소환기 및 포화 또는 불포화 단일고리형 비방향족 복소환기일 수 있다. 이들의 예로는 티에닐 (예를 들어 2-티에닐, 3-티에닐 등), 푸릴 (예를 들어 2-푸릴, 3-푸릴 등), 피라닐, 2H-피롤릴, 피롤릴 (예를 들어 2-피롤릴, 3-피롤릴 등), 이미다졸릴 (예를 들어 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 등), 피라졸릴 (예를 들어 3-피라졸릴, 4-피라졸릴 등), 이소티아졸릴 (예를 들어 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴 등), 이소옥사졸릴 (예를 들어 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴 등), 피리다닐 (예를 들어 2-피리다닐, 3-피리다닐, 4-피리다닐 등), 피라지닐, 피리미디닐 (예를 들어 2-피리미디닐, 4-피리미디닐 등) 및 피리다지닐 (예를 들어 3-피리다지닐, 4-피리다지닐 등) 이 있다. 상기 단일고리형 복소환기는 포화 또는 부분적으로 포화될 수 있으며, 이러한 포화 또는 부분적으로 포화된 단일고리형 복소환기는, 예를 들어, 피롤리디닐 (예를 들어 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐 등), 피롤리닐 (예를 들어 2-피롤리닐-3-일 등), 이미다졸리닐 (예를 들어 2-이미다졸리닐-4-일 등), 피페리딜 (예를 들어 2-피페리딜, 3-피페리딜 등), 피페라지닐 (예를 들어 2-피페라지닐 등) 및 모르폴리닐 (예를 들어 3-모르폴리닐 등) 일 수 있다.

상기 언급된 "복소환기"중, 이중고리형 융합 복소환기는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 6 개의 이종원자를 함유하는 이중고리형 융합 방향족 복소환기, 또는 포화 또는 불포화 이중고리형 융합 비방향족 복소환기일 수 있다. 상기의 전형적인 예로는 벤조디옥사닐 (예를 들어 1,4-벤조디옥산-2-일 등), 이소벤조푸라닐 (예를 들어 1-벤조푸라닐 등), 크로메닐 (예를 들어 2H-크로멘-3-일 등), 벤조티에닐 (예를 들어 2-벤조티에닐 등), 인돌리지닐 (예를 들어 2-인돌리지닐, 3-인돌리지닐 등), 이소인돌릴 (예를 들어 1-이소인돌릴 등), 3H-인돌릴 (예를 들어 3H-인돌-2-일 등), 인돌릴 (예를 들어 2-인돌릴 등), 1H-인다졸릴 (예를 들어 1H-인다졸-3-일 등), 퓨리닐 (예를 들어 8-퓨리닐 등), 이소퀴놀릴 (예를 들어 1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴 등), 퀴놀릴 (예를 들어 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴 등), 프탈라지닐 (예를 들어 1-프탈라지닐 등), 나프티리디닐 (예를 들어 1,8-나프티리디닐-2-일 등), 퀴놀살리닐 (예를 들어 2-퀴놀살리닐 등), 퀴나졸리닐 (예를 들어 2-퀴나졸리닐 등) 및 시놀리닐 (예를 들어 3-시놀리닐 등) 이 있다. 이중고리형 융합 복소환기는 부분적으로 포화될 수 있으며, 이러한 부분적으로 포화된 이중고리형 융합 복소환기로는 이소크로마닐 (예를 들어 3-이소크로마닐 등), 인돌리닐 (예를 들어 2-인돌리닐 등), 이소인돌리닐 (예를 들어 1-이소인돌리닐 등), 1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀릴 등이 있다.

상기 "복소환기"상에 치환될 수 있는 치환체기로는 상기 "임의치환된 탄화수소기"에서 "아릴"상에 치환될 수 있는 치환체기로 언급된 것들과 동일한 기가 있으며, 치환체의 수는 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3) 일 수 있다.

본 명세서중 "임의치환된 히드록시기"상의 치환체기로는 (i) C₁₋₆ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등), (ii) 페닐, (iii) C₇₋₁₀ 아랄킬 (예를 들어 벤질 등), (iv) 포르밀, (v) C₁₋₆ 알킬-카르보닐 (예를 들어 메틸카르보닐, 에틸카르보닐 등), (vi) 페닐옥시카르보닐, (vii) C₇₋₁₀ 아랄킬옥시카르보닐 (예를 들어 벤질옥시카르보닐 등), (viii) 피라닐, (ix) 푸라닐 및 (x) 실릴이 있으며, 각각은 치환될 수 있다. 상기 기상에 치환될 수 있는 치환체기로는 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), C₁₋₄ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등), 페닐, C₇₋₁₀ 아랄킬 (예를 들어 벤질 등), 니트로 등이 있으며, 치환체의 수는 1 내지 4 일 수 있다.

고리 Q 상의 "치환체"로는 (i) 니트로, (ii) 히드록시, (iii) 시아노, (iv) 카르바모일, (v) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬-카르바모일 (예를 들어 N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일 등), (vi) 카르복시, (vii) C₁₋₄ 알콕시-카르보닐 (예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐 등), (viii) 술포, (ix) 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), (x) C₁₋₄ 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등), (xi) 페녹시, 나프톡시, 벤질옥시, (xii) 할로페녹시 (예를 들어 o-, m- 또는 p-클로로페녹시, o-, m- 또는 p-브로모페녹시 등), (xiii) C₁₋₄ 알킬티오 (예를 들어 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, etc), (xiv) 머캅토, (xv) 페닐티오, (xvi) 피리디닐티오, (xvii) C₁₋₄ 알킬술피닐 (예를 들어 메틸술피닐, 에틸술피닐 등), 페닐술피닐, (xviii) C₁₋₄ 알킬술포닐 (예를 들어 메틸술포닐, 에틸술포닐 등), 페닐술포닐, (xix) 아미노, (xx) C₁₋₃ 아실아미노 (예를 들어 아세틸아미노, 프로피오닐아미노 등), (xxi) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노 (예를 들어 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 등), (xxii) C₁₋₄ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등) 및 (xxiii) C₁₋₄ 할로알킬 (예를 들어 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로메틸 등) 이 있다.

고리 Q 는 고리 Q 상의 치환가능한 위치에 1 내지 3 개의 상기 치환체를 가질 수 있으나, 바람직하게는 비치환이다.

본 명세서중 용어 "염기성기"는, 예를 들어, (1) (i) 임의치환된 아미노기 및/또는 (ii) 말단 및/또는 차단기로서 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 이종원자를 함유하는 1 내지 10 (바람직하게는 1 내지 5) 개의 복소환기(들)을 갖는 탄화수소기와 같은 분자량 1000 이하 (바람직하게는 300 이하) 의 기, 및 (2) 하기 식의 기가 있다:

Z-A-N-B-X-R



(식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다).

상기 언급된 "임의치환된 아미노기"로는 N-모노-치환 아미노 및 N,N-디-치환 아미노가 있다.

"N-모노-치환 아미노"는 하나의 치환체기를 갖는 아미노기를 의미하는 것으로, 여기에서 치환체기는, 예를 들어, 상기 언급된 알킬 (특히 C₁₋₁₅ 알킬 및 C₃₋₈ 시클로알킬), 아릴 (특히 C₆₋₁₄ 아릴), 복소환 (특히 5- 또는 6-원 단일고리형 방향족 복소환), 및 아랄킬 (특히 C₇₋₁₆ 아랄킬) 기일 수 있다.

"N,N-디-치환 아미노"는 2 개의 치환체기를 갖는 아미노기를 의미한다. 상기 2 개의 치환체기중 하나는 "N-모노-치환 아미노"에 대해 언급된 바와 동일한 치환체기이다. 나머지 치환체기는 상기 언급된 알킬 (특히 C₁₋₁₅ 알킬 및 C₃₋₈ 시클로알킬), 아릴 (특히 C₆₋₁₄ 아릴) 및 아랄킬 (특히 C₇₋₁₆ 아랄킬) 기이다. 아미노기상의 2 치환체는 인접 질소원자화 하나로 합쳐 고리형 아미노기를 형성할 수 있다. 고리형 아미노기의 예로는 4-위치에 상기 언급된 알킬 (특히 C₁₋₁₅ 알킬 또는 C₃₋₈ 시클로알킬), 아릴 (예를 들어 C₆₋₁₄ 아릴) 또는 아랄킬기 (예를 들어 C₇₋₁₆ 아랄킬) 를 갖는 1-아제티지닐, 1-피롤리디닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 1-피페라지닐 및 1-피페라지닐이 있다.

"질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 이종원자를 함유하는 복소환기"로는 (i) 이미다졸릴, 2H-피롤릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이소옥사졸릴, 푸라자닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피리달, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리닐 등과 같은 5- 또는 6-원 복소환기 및 (ii) 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, 0-카르보리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐 등과 같은 이중고리형 또는 삼중고리형 융합 복소환기가 있다.

용어 "말단 및/또는 차단기로서 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 이종원자를 함유하는 1 내지 10 (바람직하게는 1 내지 5) 개의 복소환기(들)을 갖는 탄화수소기"에서 탄화수소기는, 예를 들어, 상기 언급된 "임의치환된 탄화수소기"와 동일한 기일 수 있다.

"염기성기"는 직접 또는 산소 (-O-), 질소 [-N(R³)-], 카르보닐 (-CO-), 티오카르보닐 (-CS-), -S(O)_n- (식중, n 은 0, 1 또는 2 이다), 또는 그의 조합: -CO-N(R³)-, -CS-N(R³)-, -S(O)_n-N(R³)-, -COO-, -CS-O- (식중, R³ 는 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이다) 중 어느 하나를 통해서 Y⁰ 에 결합될 수 있다.

R³ 에 대해 언급된 "임의치환된 탄화수소기"의 탄화수소기상의 "탄화수소기" 및 "치환체"로는 앞에서 언급한 바와 같은 "임의치환된 탄화수소기"용의 동일한 기가 있다.

"임의치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 아랄킬 또는 아릴기"의 상기 기상의 용어 "알킬", "시클로알킬", "알케닐", "아랄킬", "아릴", 및 "치환체"는, 예를 들어, 상기 "임의치환된 탄화수소기"용으로 각각 언급된 것들과 동일한 기일 수 있다.

R⁴ 및 A 에 의해 공동으로 형성된 고리는, 예를 들어, 1 내지 4 개의 질소원자를 함유하는 임의치환된 복소환기 Q₁ 일 수 있다.

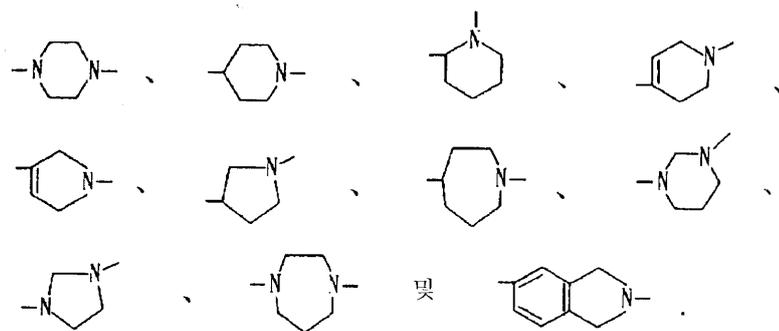
R⁴ 및 B 에 의해 공동으로 형성된 고리는, 예를 들어, 1 내지 4 개의 질소원자를 함유하는 임의치환된 복소환기 Q₂ 일 수 있다.

R³ 및 A 에 의해 공동으로 형성된 고리는, 예를 들어, 1 내지 4 개의 질소원자를 함유하는 임의치환된 복소환기 Q₃ 일 수 있다.

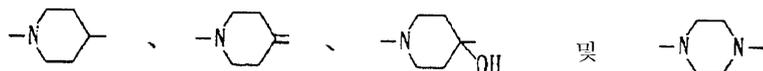
R⁴ 및 R⁵ 에 의해 공동으로 형성된 고리는, 예를 들어, 1 내지 4 개의 질소원자를 함유하는 임의치환된 복소환기 Q₄ 일 수 있다.

R⁴ 및 R 에 의해 공동으로 형성된 고리는, 예를 들어, 1 내지 4 개의 질소원자를 함유하는 임의치환된 복소환기 Q₅ 일 수 있다.

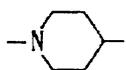
고리 Q₁ 로는 하기 식의 기가 있다:



고리 Q₂ 로는 하기 식의 기가 있다:



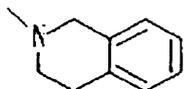
고리 Q₃ 으로는 하기 식의 기가 있다:



고리 Q₄ 로는 하기 식의 기가 있다:



고리 Q₅ 로는 하기 식의 기가 있다:



고리 Q₁, 고리 Q₂, 고리 Q₃, 고리 Q₄ 및 고리 Q₅ 상에 치환될 수 있는 치환체로는 상기 "임의치환된 복소환기"상의 치환체용으로 언급된 동일한 기가 있다. 치환체의 수는 1 내지 4 이다.

본 명세서중 "임의로 보호된 COOH 기"의 보호기로는 임의치환된 C₁₋₆ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등), 페닐, 트리틸 및 실릴기 등이 있으며, 각각은 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), 포르밀, C₁₋₆ 알킬-카르보닐 (예를 들어 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등) 및 니트로 등으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.

본 명세서중 "임의로 보호된 CH₂OH 기"의 보호기로는 임의치환된 C₁₋₆ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등), 페닐, C₇₋₁₀ 아랄킬 (예를 들어 벤질), 포르밀, C₁₋₆ 알킬-카르보닐 (예를 들어 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등), 페닐옥시카르보닐 (예를 들어 벤질옥시카르보닐 등), C₇₋₁₀ 아랄킬옥시-카르보닐 (예를 들어 벤질옥시카르보닐 등), 피라닐, 푸라닐, 실릴 등이 있으며, 각각은 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), C₁₋₆ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등), 페닐, C₇₋₁₀ 아랄킬 (예를 들어 벤질 등) 및 니트로 등으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.

본 명세서의 "임의로 보호된 CHO 기"로는 CHO, 디-C₁₋₆ 알킬 아세탈 (예를 들어 디메틸 아세탈, 디에틸 아세탈 등) 과 같은 아세탈 및 1,3-디옥소란이 있다.

고리 Q 는 바람직하게는 비치환 고리이다.

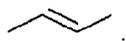
R 은 바람직하게는 임의치환된 C₆₋₁₄ 아랄기, 임의치환된 C₇₋₁₆ 아랄킬기 또는 임의치환된 이중고리형 방향족 복소환, 또는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 6 개의 이중원자를 함유하는 포화 또는 불포화 이중고리형 비방향족 복소환기이다.

상기 "C₆₋₁₄ 아랄", "이중고리형 방향족 복소환기" 또는 "포화 또는 불포화 이중고리형 비방향족 복소환기"상에 치환될 수 있는 치환체기로는 앞에서 언급한 바와 같은 상기 "임의치환된 탄화수소기"의 "탄화수소기"의 예인 아랄상의 "치환체"로 언급된 동일한 기가 있다. 상기 기들은 상기 언급된 바와 같은 1 내지 5 개의 치환체에 의해 치환가능한 위치에서 치환될 수 있다.

상기 "C₇₋₁₆ 아랄킬"상에 치환될 수 있는 치환체기로는 상기 "임의치환된 탄화수소기"의 "탄화수소기"의 예인 아랄킬상에 치환될 수 있는 "치환체"용으로 언급된 동일한 기들이 있으며, 상기 치환체중 1 내지 4 개는 치환가능한 위치에서 치환될 수 있다.

X 는 바람직하게는 결합, 산소 또는 황이다.

Y 는 바람직하게는 결합 또는 하기 식의 기이다:

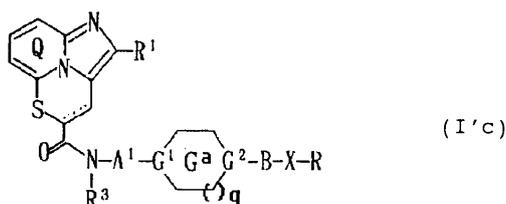


R^1 은 바람직하게는 수소, C_{1-6} 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등) 또는 페닐이다. R^2 및 R^3 각각은 바람직하게는 수소이다.

R^4 는 바람직하게는 C_{1-10} 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등) 이거나, 또는 R^4 및 A, R^4 및 B, 또는 R^3 및 R^4 각각은 인접 질소원자와 공동으로 결합하여 고리를 형성한다. 바람직한 고리로는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 등이 있다.

A 및 B 각각의 바람직한 예로는 C_{1-10} 알킬렌 (예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 헵타메틸렌, 옥타메틸렌 등) 또는 C_{2-8} 알케닐렌 (예를 들어 비닐렌, 프로페닐렌 등) 이 있다. 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 핵의 3- 및 4-위치 사이의 결합은 바람직하게는 이중결합이다.

본 발명의 바람직한 화합물로는 하기 식 (I'c) 의 화합물 또는 그의 염이 있다:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

A^1 은 결합 또는 $-CON(R^{4a})-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^{4a})-$ 를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

B 는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

X 는 결합, 산소, 황, $-N(R^5)CO-$, $-CON(R^5)-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^5)-$ 이고;

R^1 은 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R^3 , R^{4a} 및 R^5 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이고;

R 는 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

G^1 및 G^2 중 하나는 N 이고, 다른 하나는 CH 또는 N 이고;

고리 G^a 는 임의치환된 고리이고;

g 는 0, 1 또는 2 이고;

==== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

앞에서 언급한 바와 같이 식 (I'c) 에서, 바람직한 화합물은 고리 Q 가 비치환 피리딘 고리를 나타내고; R^1 및 R^3 모두는 수소를 나타내고; G^1 은 CH 를 나타내고; G^2 는 N 을 나타내고; g 는 1 을 나타내고; R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기 (둘 모두 앞에서 정의되어 있음) 를 나타내고; 기타 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는 것이다. 특히 바람직한 화합물은 고리 G^a 는 비치환 고리; A^1 은 결합 또는 C_{1-6} 알킬렌 (예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜타메틸렌 등) 을 나타내고; A^1 은 보다 바람직하게는 결합이고; B 는 C_{1-6} 알킬렌 (예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜타메틸렌 등) 을 나타내고; X 는 결합을 나타내는 것이다.

앞에서 언급한 식 (I'c) 에서, 바람직한 화합물은 고리 Q 가 비치환 피리딘 고리를 나타내고; R^1 및 R^3 는 모두 수소를 나타내고; A^1 은 결합을 나타내고; G^1 은 CH 를 나타내고; G^2 는 N 을 나타내고; B 는 C_{1-6} 알킬렌 (예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜타메틸렌 등) 을 나타내고; X 는 결합을 나타내고; R 은 임의치환된 페닐기 (페닐의 치환체기(들)은 상기 탄화수소기를 위한 아릴상에 치환될 수 있는 것들과 유사할 수 있다) 를 나타내는 것이다. 특히 바람직한 화합물은 고리 G^a 는 비치환 고리이고; R 은 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), 히드록시, C_{1-4} 알킬 (메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 등), C_{1-4} 할로알킬 (예를 들어 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 등), C_{1-4} 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시 등) 및 C_{1-4} 할로알콕시 (예를 들어 트리플루오로메톡시, 트리클로로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 등) 등으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 치환된 페닐기를 나타내는 것이다.

본 발명에 따른 화합물 (I) 의 염은 바람직하게는 생리학적으로 허용가능한 산부가염이다. 이러한 염중

에는 무기산 (예를 들어 염산, 인산, 황산 등)을 갖는 염 및 유기산 (예를 들어 아세트산, 포름산, 프로피온산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 타르타르산, 시트르산, 말산, 옥살산, 벤조산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 등)을 갖는 염이 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물 (1)이 카르복실과 같은 산 성기를 함유하는 경우, 화합물 (1)은 무기염기 (예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등과 같은 알칼리금속 또는 알칼리토금속 원소, 또는 암모니아) 또는 유기염기 (예를 들어 트리에틸아민과 같은 트리-C₁₋₃ 알킬아민)와 함께 생리학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다.

화합물 (1)의 합성을 위한 출발 화합물 또한 상기의 염과 같이 염의 형태로 사용될 수 있으나, 반응에 불리하지 않는 한 염의 종류는 제한되지 않는다.

화합물 (1)은 분자내에 이중결합을 함유할 수 있다. 화합물 (1)의 입체이성질체중 두 종류 (Z 및 E) 및 그의 혼합물이 본 발명의 범위내에 포함된다.

화합물 (1)은 또한 옥소기와 관련하여 에놀- 및 케토-형태를 취할 수 있으며, 각 형태 및 그의 혼합물이 본 발명의 범위내에 포함된다.

화합물 (1)중 어떤 종류는 분자내에 비대칭 탄소를 갖는다. 그리고, 화합물 (1)의 입체이성질체중 두 종류 (R 및 S) 및 그의 혼합물이 본 발명의 범위내에 포함된다.

화합물 (1)의 전형적인 화합물은 하기와 같다.

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(3-(2-플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(2-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(4-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(3-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(3-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-(1-(4-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[2-(1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-(1-페네틸피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-(1-페네틸피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[4-(4-벤질피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

(S)-N-(1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

(R)-N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 및 그의 산부가염.

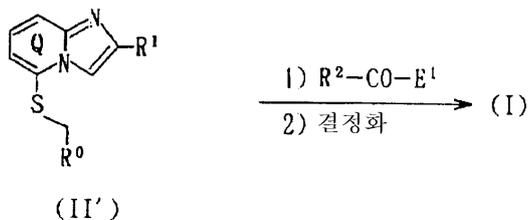
N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 및 그의 산부가염.

N-(1-페네틸피페리딘-4-일)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 및 그의 산부가염.

N-(1-페네틸피페리딘-4-일메틸)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 및 그의 산부가염.

산부가염.

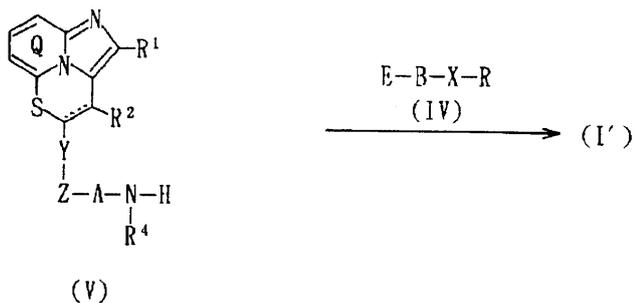
본 발명의 화합물 (I) 은, 예를 들어, 하기 방법에 의해 합성될 수 있다.



[식중, E¹ 은 할로겐 (예를 들어 염소) 또는 R²COO- (식중, R² 는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다)를 나타내고; 기타 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

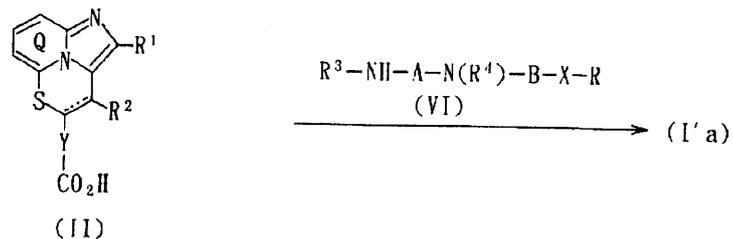
본 발명의 화합물 (I') 는, 예를 들어, 하기 방법에 의해 합성될 수 있다.

방법 (A):



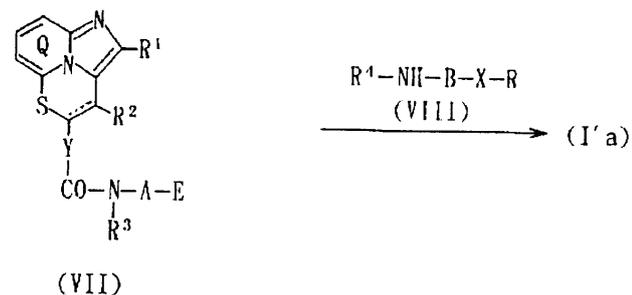
[식중, E 는, 예를 들어, 할로겐 (예를 들어 염소, 브롬, 또는 요오드), 메탄술폰닐옥시 또는 p-톨루엔술폰닐옥시와 같은 이탈기를 나타내고; 기타 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

방법 (B): Z=CON(R³)



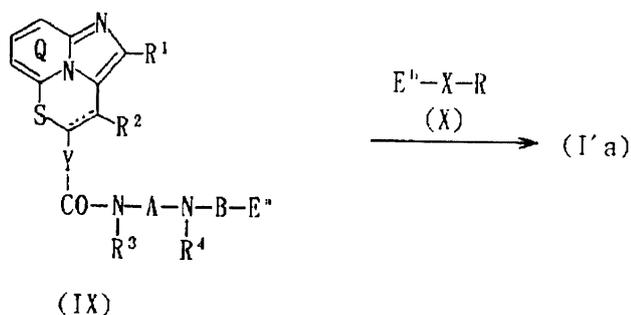
[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

방법 (C): Z=CON(R³)



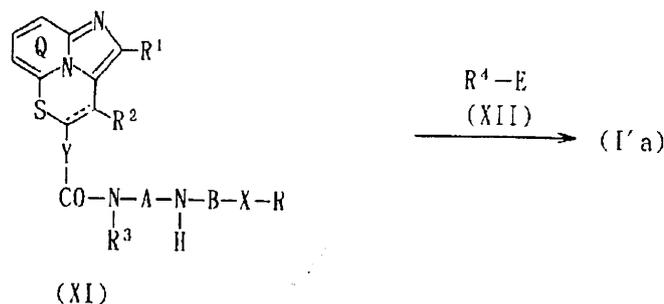
[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

방법 D: $Z=CON(R^3)$



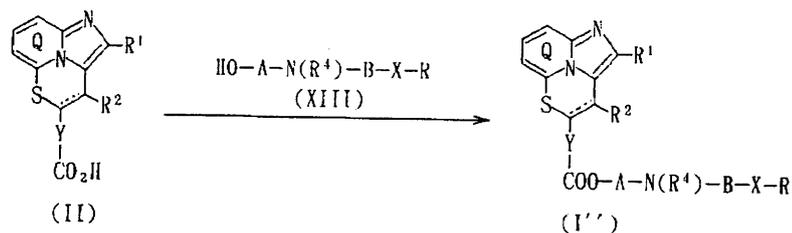
[식중, E^a 및 E^b 는 독립적으로 E^a 및 E^b 의 반응시에 이탈되는 이탈기를 나타내고; 따라서, 예를 들어, 하나가 수소를 나타내는 경우, 다른 하나는 할로겐 (예를 들어 염소, 브롬, 요오드), 메탄술폰닐옥시 또는 p-톨루엔술폰닐옥시를 나타내고; 기타 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

방법 (E): $Z=CON(R^3)$



[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

방법 (F): $Z=COO$



화합물 (I)의 합성에서, 화합물 (II') 및 화합물: R^2-CO-E^1 사이의 반응은 1 당량의 화합물 (II')에 대해 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 10 당량의 화합물 R^2-CO-E^1 를 사용하여 수행된다. 상기 반응은 1 내지 10 당량의 무기염기 (예를 들어 포타슘 카보네이트, 중탄산나트륨 등) 또는 유기염기 (예를 들어 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아닐린, 1,4-디아자비스피콜로[2.2.2]옥탄 (DABCO) 등)의 존재하에 수행될 수 있다.

반응온도는 -30 내지 $+100^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $+25$ 내지 80°C 일 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등), 에테르 (예를 들어 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등), 에스테르 (예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰, 아세토니트릴 등)가 있다. 반응시간은 일반적으로 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 6 시간일 수 있다.

결정화 반응은 아실 화합물을 용매 부재하에 100 내지 150°C 에서 가열할 경우 진행된다. 상기 반응은 1-10 당량의 무기염 (예를 들어 소듐 히드라이드, 리튬 디이소프로필아미드, 포타슘 카보네이트, 중탄산나트륨 등) 또는 유기염기 (예를 들어 4-N,N-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아닐린, 1,4-디아자비스피콜로[2.2.2]옥탄 등)를 사용하여 수행될 수 있다. 반응온도는 0 내지 150°C 일 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등), 에테르 (예를 들어 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등), 에스테르 (예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰, 아세토니트릴 등)가 있다. 반응시간은 일반적으로 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 6 시간일 수 있다.

이중결합의 환원에서는, 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 2 내지 10 당량의 환원제가 사용된다. 상기 반응에 사용될 수 있는 환원제로는 금속 히드라이드 복합 화합물 (예를 들어 디이소부틸알루미늄 히드라이드, 소듐 보로히드라이드, 소듐 시아노보로히드라이드, 리튬 알루미늄 히드라이드 등) 및 디보란이 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매는 환원제의 유형에 따라 선택될 수 있으며, 알코올 (예를 들어 메탄올, 에탄올 등), 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르 등), 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰

드 등) 가 있다. 반응시간은 0.5 내지 72 시간, 바람직하게는 1 내지 24 시간일 수 있다. 상기 반응은 -80. 내지 +100°C, 바람직하게는 -80. 내지 +30°C 에서 수행될 수 있다.

화합물 (I') 의 합성에서, 방법 (A) 에 따른 화합물 (V) 및 화합물 (IV) 사이의 반응은 화합물 (V) 에 대하여 1 당량 내지 과량 (1 내지 10 당량) 의 화합물을 사용하여 수행된다. 상기 반응은 1 내지 10 당량의 염기성 화합물, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 소듐 히드라이드, 포타슘 카보네이트, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등의 존재하에 수행될 수 있다. 상기 반응은 -20 내지 +200°C에서 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 저급 알코올 (예를 들어 메탄올, 에탄올, 프로판올 등), 케톤 (예를 들어 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등), 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰 등) 이 있다. 또한, 상기 반응은 1 당량 내지 과량 (1 내지 10 당량) 의 소듐 요오드를 반응 촉진제로 사용하여 수행될 수 있다. 반응시간은 일반적으로 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 0.5 내지 6 시간일 수 있다.

방법 (B) 에 따른 화합물 (II) 및 화합물 (VI) 사이의 탈수성 축합 반응은 통상적인 amid-형성 반응 과정에 의해 유리하게 수행될 수 있다. 상기 amid-형성 반응은 amid-형성 제제만을 사용하여 유리하게 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 amid-형성 제제로는 1-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디히드로퀴놀린, 디시클로헥실카르보디이미드, 1-시클로헥실-3-(2-모르폴리노에틸)카르보디이미드, 메소-p-톨루엔술포네이트, N,N'-카르보닐디이미다졸, 디페닐포스포라미드, 디에틸 시아노포스페이트 및 1-에틸-3-(3-디에틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로리드가 있다. amid-형성 제제는 일반적으로 화합물 (II) 1 당량당 1 내지 3 당량의 비율로 사용된다. 상기 축합반응은 화합물 (II) 에 페놀 화합물 (예를 들어 2,4,5-트리클로로페놀, 펜타클로로페놀, 펜타플루오로페놀, 2-니트로페놀, 4-니트로페놀 등) 또는 N-히드록시 화합물 (예를 들어 N-히드록시숙신아미드, 1-히드록시벤조트리아졸, N-히드록시피페리딘, N-히드록시-5-노르보르넨-2,3-디카르보디이미드 등) 중 어느 하나 및 디시클로헥실카르보디이미드를 첨가하여 활성 에스테르를 제조한 후, 화합물 (VI) 를 상기 활성 에스테르와 반응시켜 유리하게 수행될 수 있다. 상기 페놀 또는 N-히드록시 화합물의 비율은 일반적으로 화합물 (II) 1 당량당 1 내지 3 당량이다. 디시클로헥실카르보디이미드의 비율은 일반적으로 화합물 (II) 1 당량당 1 내지 3 당량이다. 또한, 상기 amid-형성 반응은 화합물 (II) 를 산 클로리드 (예를 들어 에틸 클로로카보네이트, 이소부틸 클로로카보네이트, 벤질 클로로카보네이트 등) 와 반응시켜 혼합 산 무수물로 전환시킨 후, 이를 화합물 (VI) 과 반응시켜 유리하게 수행될 수 있다. 상기 반응 또한 화합물 (II) 를 아실 클로리드 (예를 들어 옥살릴 클로리드 또는 티오닐 클로리드) 와 반응시켜 산 클로리드로 전환시키고, 이후, 이를 화합물 (VI) 과 반응시킴으로써 유리하게 수행될 수 있다. 아실 클로리드의 비율은 일반적으로 화합물 (II) 1 당량당 1 내지 3 당량이다. 상기 amid- 및 에스테르-형성 반응은 일반적으로 화합물 (II) 1 당량당 화합물 (VI) 1 내지 3 당량을 사용하여 수행될 수 있다. 더욱이, 필요한 경우, 제3 아민 (예를 들어 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸피리딘, N-메틸피페리딘 등) 과 같은 유기염기를 첨가하여 반응을 가속시킬 수 있다. 상기 반응 촉진제의 비율은 일반적으로 화합물 (II) 1 당량당 1 당량 내지 과량 (바람직하게는 1 내지 10 당량)이다. 반응은 일반적으로 -30°C 내지 +50°C 범위의 온도에서 수행된다. 상기 반응은 용매 부재하에 또는 용매내에서 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매는 반응의 종류에 따라 제한되지 않으며, 에테르, 톨루엔, 벤젠, 클로로포름, 염화메틸렌, 디옥산 및 테트라히드로푸란 등이 있다. 반응시간은 일반적으로 10 분 내지 48 시간, 바람직하게는 1 내지 24 시간일 수 있다.

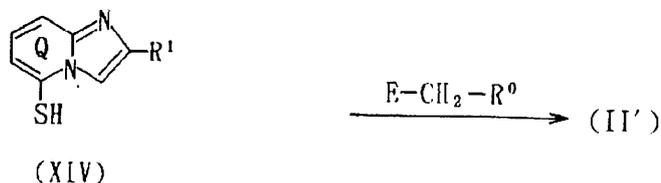
방법 (C) 에 따른 화합물 (VII) 및 화합물 (VIII) 사이의 반응은 전형적으로 방법 (A) 에 따른 화합물 (V) 및 화합물 (IV) 사이의 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다.

방법 (D) 에 따른 화합물 (IX) 및 화합물 (X) 사이의 반응은 전형적으로 방법 (A) 에 따른 화합물 (V) 및 화합물 (IV) 사이의 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다.

방법 (E) 에 따른 화합물 (XI) 및 화합물 (XII) 사이의 반응은 전형적으로 방법 (A) 에 따른 화합물 (V) 및 화합물 (IV) 사이의 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다.

방법 (F) 에 따른 화합물 (II) 및 화합물 (XIII) 사이의 탈수성 축합 반응은 전형적으로 방법 (B) 에 따른 화합물 (II) 및 화합물 (VI) 사이의 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다.

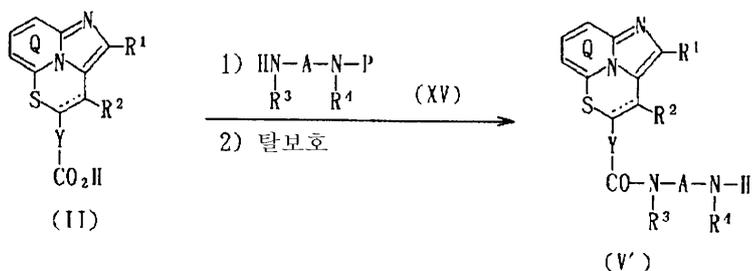
화합물 (II') 은, 예를 들어, 하기 방법에 의해 합성될 수 있다.



[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (XIV) 및 화합물: E-CH₂-R⁰ 사이의 반응은 전형적으로 방법 (A) 에 따른 화합물 (V) 및 화합물 (IV) 사이의 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다. 화합물 (V) 는, 예를 들어, 하기 방법에 의해 수행될 수 있다.

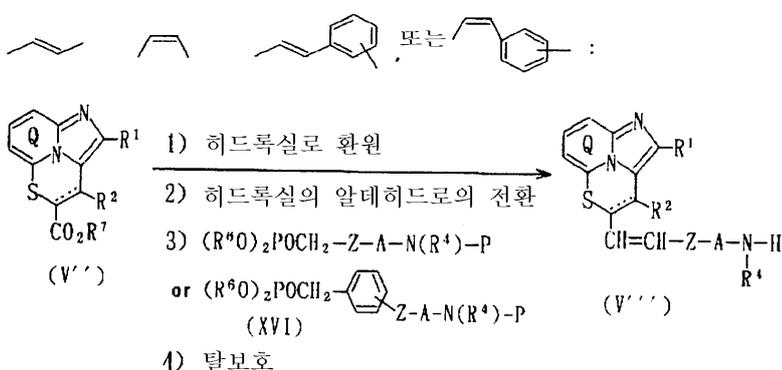
i) $Z = \text{CON}(\text{R}^3)$:



[식중, P 는 수소 또는 아미노-보호기를 나타내고; 기타 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (II) 및 화합물 (XV) 사이의 반응은 전형적으로 방법 (B) 에 따른 화합물 (II) 및 화합물 (VI) 사이의 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다. P 가 아미노-보호기를 나타내는 경우, 화합물 (V') 은 상기 축합 반응에 따라 보호기를 제거하여 수득될 수 있다. 아미노 탈보호 반응은 원래 공지된 반응이며, 관련 공정은 선택적으로 사용될 수 있다.

ii) Z 는 CO , $-\text{S}(\text{O})_n-$ ($n=0, 1, 2$) 또는 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ 를 나타내고, Y 는 하기를 나타낸다:

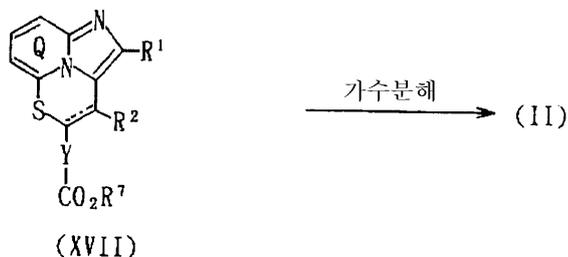


[식중, R^6 은 C_{1-6} 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등), C_{6-14} 아릴 (예를 들어 페닐 등) 또는 C_{7-16} 아릴알킬 (예를 들어 벤질 등) 을 나타내고; R^7 은 "의미로 보호된 COOH 기"를 위한 상기 보호기와 동일한 의미를 갖고; 기타 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (V'') 의 환원에서, 환원제는 화합물 (V'') 에 대해 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 2 내지 10 당량의 비율로 사용된다. 상기 반응에 사용될 수 있는 환원제로는 금속 히드ريد 복합 화합물 (예를 들어 디이소부틸알루미늄 히드ريد, 소듐 보로히드ريد, 소듐 시아노보로히드ريد, 리튬 알루미늄 히드ريد 등) 및 디보란이 있다. 용매는 사용되는 환원제의 종류에 따라 선택될 수 있다. 용매의 예로는 알코올 (예를 들어 메탄올, 에탄올 등), 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르 등), 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰 등) 가 있다. 반응시간은 0.5 내지 72 시간, 바람직하게는 1 내지 24 시간 일 수 있다. 상기 반응은 -80 내지 $+100^\circ\text{C}$, 바람직하게는 -80 내지 $+30^\circ\text{C}$ 에서 수행될 수 있다. 생성된 알코올 화합물의 해당 알데히드 화합물로의 산화는, 예를 들어, 알코올 화합물 1 당량당 1 내지 20 당량의 산화제를 사용하여 수행될 수 있다. 반응에 사용될 수 있는 산화제로는 산 (예를 들어 포스포르산, 트리플루오로아세트산, 디클로로아세트산 등) 의 존재하에 활성 이산화망간, 피리디늄 클로로크로메이트 (PCC), 피리디늄 디크로메이트 (PDC), 디메틸 술폰시드-산 무수물, (예를 들어 아세트산 무수물, 트리플루오로아세트산 무수물 등), 디메틸 술폰시드티오닐 클로리드, 디메틸 술폰시드-술폰릴 클로리드, 디메틸 술폰시드-옥살릴 클로리드, 디메틸 술폰시드염소 및 디메틸 술폰시드디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 가 있다. 용매는 사용된 산화제에 따라 선택될 수 있으며, 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르 등), 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름 등), 케톤 (예를 들어 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등), 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰시드 등) 등이 있다. 반응시간은 0.5 내지 48 시간, 바람직하게는 1 내지 24 시간일 수 있다. 반응온도는 산화제의 종류에 따라 선택되며, -80 내지 $+100^\circ\text{C}$, 바람직하게는 -70 내지 $+30^\circ\text{C}$ 일 수 있다.

알데히드 화합물 및 화합물 (XVI) 사이의 반응은 일반적으로 용매내에서 유리하게 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 염화메틸렌, 클로로포름 등과 같은 할로겐화 탄화수소, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디옥산 등과 같은 에테르, 벤젠, 톨루엔 등과 같은 방향족 탄화수소, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등과 같은 알코올, N,N-디메틸포름아미드 등과 같은 아미드, 술폰시드 (예를 들어 디메틸 술폰시드)와 같은 비양성자성 극성 용매, 상기 용매의 혼합물, 및 상기 반응에 역효과를 주지 않는 기타 용매가 있다. 일반적으로, 화합물 (XVI) 는 바람직하게는 알데히드 화합물 1 당량당 1 내지 3 당량의 비율로 사용된다. 소듐 히드ريد과 같은 염기성 화합물은 화합물 (XVI) 에 대해 1 당량, 바람직하게는 1 내지 2 당량의 비율로 사용된다. 반응온도는 0°C 내지 용매의 비점, 바람직하게는 0 내지 $+80^\circ\text{C}$ 일 수 있다. 반응시간은 약 0.5 내지 24 시간, 바람직하게는 0.5 내지 10 시간일 수 있다.

화합물 (II) 는, 예를 들어, 하기 방법에 의해 합성될 수 있다.

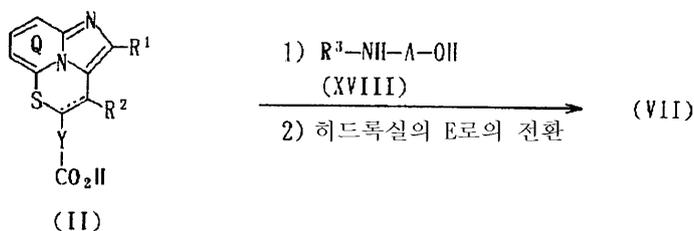


[식중, R⁷ 는 카르복시-보호기를 나타내고; 기타 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (III) 은 화합물 (II) 와 동일한 방법으로 제조될 수 있다. 식 (III) 및 (III-a) 에 관해서는, R' 가 임의보호된 CH₂OH 기 또는 임의보호된 CHO 기를 나타내는 화합물은 R' 가 카르복시를 나타내는 화합물에 원래 공지된 환원 반응을 실시하여 제조될 수 있다.

화합물 (XVII) 의 가수분해는 화합물 (XVII) 을 산 또는 염기로 처리하여 수행될 수 있다. 따라서, 화합물 (XVII) 는 물 또는 저급 알코올 (예를 들어 메탄올, 에탄올, 프로판올 등) 중 어느 하나중 산 (예를 들어 염산, 질산, 황산, 히드로브롬산, 요오드산 등) 또는 염기 (예를 들어 수산화나트륨, 포타슘 히드록시드, 바륨 히드록시드, 리튬 히드록시드 등) 의 용액내에서 0 내지 +100°C, 바람직하게는 +10 내지 50°C 에서, 0.5 내지 50 시간, 바람직하게는 1 내지 5 시간동안 처리된다. 산 또는 염기의 노르말 농도는 바람직하게는 1 내지 10 N, 보다 바람직하게는 2 내지 5 N 이다.

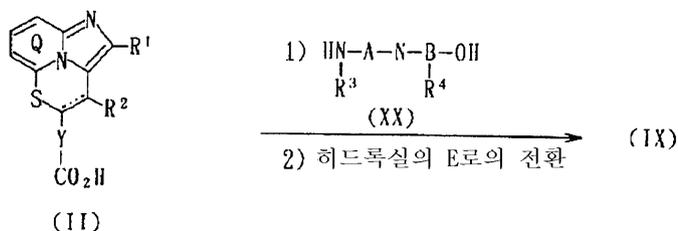
화합물 (VII) 은, 예를 들어, 하기 방법에 의해 합성될 수 있다.



[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (II) 및 화합물 (XVIII) 사이의 반응은 전형적으로 방법 (B) 에 따른 화합물 (II) 및 화합물 (VI) 사이의 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다. E 가 할로겐을 나타내는 경우, 히드록실의 E 로의 전환은 알코올 화합물 1 당량당 1 내지 10 당량, 바람직하게는 2 내지 5 당량의 할로겐화제, 예를 들어 포스포르스 할라이드 (예를 들어 포스포르스 트리클로리드, 포스포르스 옥시클로리드, 포스포르스 펜톡시드, 포스포르스 트리클로리드 등), 적색포스포르스-할로겐 또는 티오닐 클로리드를 사용하여 수행된다. E 가 톨루엔술포닐옥시 또는 메탄술포닐옥시인 경우, 1 내지 10 당량, 바람직하게는 2 내지 5 당량의 톨루엔술포닐 클로리드 또는 메탄술포닐 클로리드를 1 당량의 알코올 화합물과 반응시킨다. 상기 반응은 1 내지 10 당량의 무기염기 (예를 들어 포타슘 카보네이트, 중탄산나트륨 등) 또는 유기염기 (예를 들어 4-N,N-디메틸아미노피리딘, 트리메틸아민, 피리딘, 디메틸아닐린, 1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄 (DABCO) 등) 의 존재하에 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등), 에테르 (예를 들어 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등), 에스테르 (예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술포록시드, 아세토니트릴 등) 가 있다. 상기 반응온도는 0 내지 +100°C, 바람직하게는 0 내지 +50°C 일 수 있다. 반응시간은 10 분 내지 100 시간, 바람직하게는 3 내지 24 시간일 수 있다.

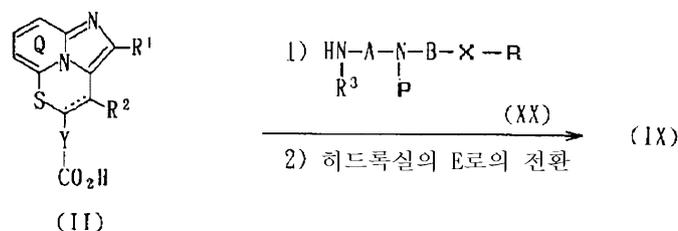
화합물 (IX) 는, 예를 들어, 하기 방법에 의해 합성될 수 있다.



[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (II) 의 화합물 (IX) 로의 전환을 위한 반응은 전형적으로 화합물 (II) 의 화합물 (VII) 로의 전환을 위한 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다.

화합물 (XI) 는, 예를 들어, 하기 방법에 의해 합성될 수 있다.

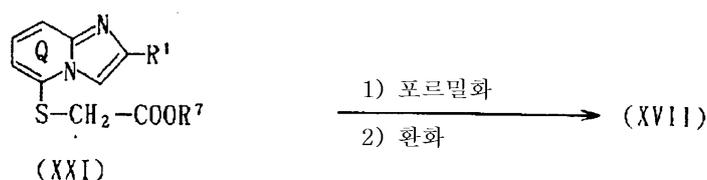


[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (II) 의 화합물 (XI) 로의 전환을 위한 반응은 전형적으로 화합물 (II) 의 화합물 (V') 로의 전환을 위한 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다.

화합물 (XVII) 은, 예를 들어, 하기 방법에 의해 합성될 수 있다.

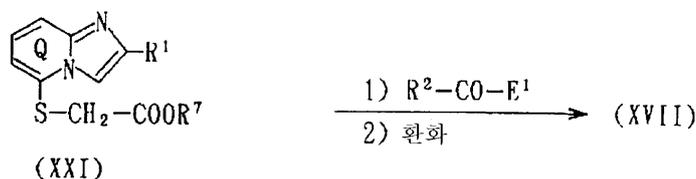
i) Y 가 결합을 나타내고 R² 는 수소를 나타내는 경우:



[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (XXI) 의 화합물 (XVII) 로의 전환을 위해서는, 포르밀화제가 화합물 (XXI) 1 당량당 1 내지 50 당량, 바람직하게는 1 내지 10 당량의 비율로 사용된다. 상기 반응에 사용될 수 있는 포르밀화제는, 예를 들어, N,N-디메틸포름아미드-포스포러스 옥시콜로리드 (Vilsmier 제제) 일 수 있다. 상기 방법에서, 환화반응이 야기되어 포르밀화 조건하에서 진행될 수 있다. 사용될 수 있는 용매로는 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르 등), 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름 등), 탄화수소 (예를 들어 헥산, 펜탄, 벤젠, 톨루엔 등), 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰 등) 등이 있다. 반응시간은 0.5 내지 48 시간, 바람직하게는 1 내지 24 시간일 수 있다. 반응은 -20 내지 +150°C, 바람직하게는 +80 내지 120°C 에서 수행될 수 있다. 화합물 (XXI) 의 포르밀화는 화합물 (XXI) 을 1 내지 3 당량의 염기, 예를 들어 소듐 히드라이드, 포타슘 히드라이드, 리튬 디이소프로필아미드와 반응시키고, 그후 1 내지 10 당량, 바람직하게는 2 내지 5 당량의 포름아미드 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 N-메틸포름아닐리드) 또는 포름산 에스테르 (예를 들어 메틸 포르메이트 또는 에틸 포르메이트)를 반응시켜서도 수행될 수 있다. 상기 포르밀화 반응에 사용될 수 있는 용매로는 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르 등), 탄화수소 (예를 들어 헥산, 펜탄, 벤젠, 톨루엔 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰 등) 가 있다. 반응시간은 0.5 내지 48 시간, 바람직하게는 1 내지 24 시간일 수 있다. 상기 반응은 -100 내지 +50°C (바람직하게는 -80 내지 +30°C) 에서 수행될 수 있다. 화합물 (XVII) 은 포르밀화 생성물을 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 50 당량의 산 (예를 들어 아세트산) 으로 처리하면서 0 내지 +150°C, 바람직하게는 +80 내지 130°C 에서, 1 내지 24 시간, 바람직하게는 10 내지 20 시간동안 폐환반응을 실시하여 수득될 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 카복실산 (예를 들어 아세트산, 포름산 등), 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르 등), 탄화수소 (예를 들어 헥산, 펜탄, 벤젠, 톨루엔 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰 등) 가 있다.

ii) Y 가 결합을 나타내고 R² 는 임의치환된 탄화수소기를 나타내는 경우:

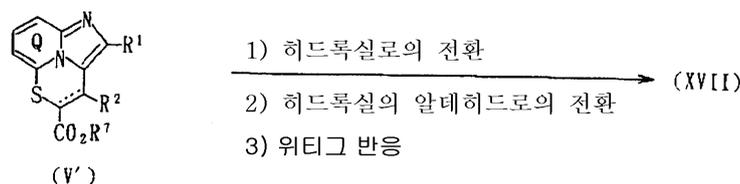
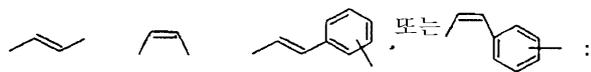


[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (XXI) 및 화합물: R²CO-E¹ 사이의 반응은 화합물 (XXI) 1 당량당 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 10 당량의 화합물: R²CO-E¹ 을 사용하여 수행된다. 상기 반응은 1 내지 10 당량의 무기염기 (예를 들어 포타슘 카보네이트, 중탄산나트륨 등) 또는 유기염기 (예를 들어 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아닐린, 1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄 (DABCO) 등) 의 존재하에 수행될 수 있다. 반응은 -30 내지 +100°C, 바람직하게는 +25 내지 80°C 에서 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등), 에테르 (예를 들어 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등), 에스테르 (예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰 등, 아세토니트릴 등). 반응시간은 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 6 시간일 수 있다. 폐환반응은 아실 화합물을 +100 내지 150°C 에서 용매부재하에 가열함으로써 가속화될 수 있다. 상기 반응은 1 내지 10 당량의 무기염 (예를 들어 소듐 히드라이드, 리튬

디이소프로필아미드, 포타슘 카보네이트, 중탄산나트륨 등) 또는 유기염기 (예를 들어 4-N,N-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아닐린, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 등)를 사용하여 수행될 수 있다. 상기 반응은 0 내지 +150°C 에서 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등), 에테르 (예를 들어 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등), 에스테르 (예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드, 아세토니트릴 등) 로부터 선택될 수 있다. 반응시간은 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 6 시간일 수 있다.

iii) Y 가 하기 식을 나타내는 경우:

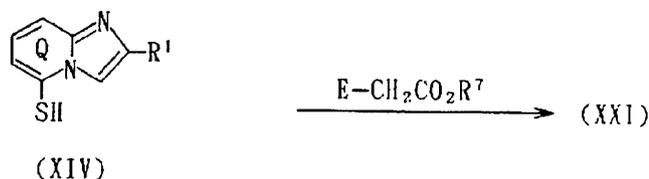


[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (V") 의 환원에서, 환원제는 화합물 (V") 에 대해 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 2 내지 10 당량의 비율로 사용된다. 상기 반응에 사용될 수 있는 환원제로는 금속 히드ريد 복합 화합물 (예를 들어 디이소부틸알루미늄 히드ريد, 소듐 보로히드ريد, 소듐 시아노보로히드ريد, 리튬 알루미늄 히드ريد 등) 및 디보란. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매는 사용되는 환원제의 종류에 따라, 예를 들어, 알코올 (예를 들어 메탄올, 에탄올 등), 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르 등), 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드 등) 등으로부터 선택될 수 있다. 반응시간은 0.5 내지 72 시간, 바람직하게는 1 내지 24 시간일 수 있다. 상기 반응은 -80 내지 +100°C, 바람직하게는 -80 내지 +30°C 에서 수행될 수 있다. 생성된 알코올 화합물의 알데히드 화합물로 산화는 전형적으로 알코올 화합물 1 당량당 1 내지 20 당량의 산화제를 사용하여 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 산화제로는 산 (예를 들어 포스포리산, 트리플루오로아세트산, 디클로로아세트산 등) 의 존재하에 활성 이산화망간, 피리디늄 클로로크로메이트 (PCC), 피리디늄 디크로메이트 (PDC), 디메틸 술폭시드-산 무수물 (예를 들어 아세트산 무수물, 트리플루오로아세트산 무수물 등), 디메틸 술폭시드-티오닐 클로리드, 디메틸 술폭시드-술폰릴 클로리드, 디메틸 술폭시드-옥살릴 클로리드, 디메틸 술폭시드-염소 및 디메틸 술폭시드-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 가 있다. 용매는 사용되는 산화제에 따라 선택될 수 있으며, 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르 등), 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름 등), 케톤 (예를 들어 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등), 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드 등) 등이 있다. 반응시간은 0.5 내지 48 시간, 바람직하게는 1 내지 24 시간일 수 있다. 반응온도는 산화제의 종류에 따라 선택되며, -80 내지 +100°C, 바람직하게는 -70 내지 +30°C 일 수 있다.

상기와 같이 수득된 알데히드와 포스포늄 이리드 또는 알킬리덴-포스포란과 같은 Wittig) 제제와의 반응은 용매내에서 수행되는 것이 유리하다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 할로겐화 탄화수소 염화메틸렌, 클로로포름 등), 에테르 (예를 들어 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디옥산 등), 방향족 탄화수소 (예를 들어 벤젠, 톨루엔 등), 알코올 (예를 들어 메탄올, 에탄올, 프로판올 등), 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 등과 같은 아미드), 술폭시드 (예를 들어 디메틸 술폭시드 등), 상기 용매의 혼합물, 및 상기 반응에 역효과를 미치지 않는 기타 용매가 있다. Wittig) 제제는 일반적으로 알데히드 화합물 1 당량당 1 내지 3 당량의 비율로 사용된다. 상기 반응은 0°C 내지 용매의 비점, 바람직하게는 0 내지 80°C 의 온도범위에서 수행된다. 반응시간은 일반적으로 1 내지 24 시간, 바람직하게는 0.5 내지 10 시간일 수 있다.

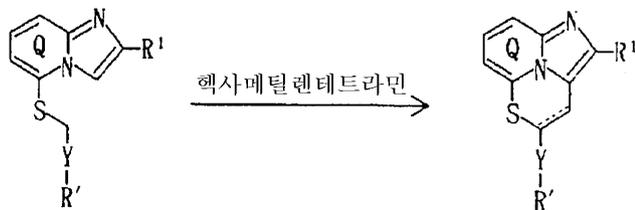
화합물 (XXI) 은, 예를 들어, 하기 방법에 의해 합성될 수 있다.



[식중, 각각의 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (XIV) 및 화합물: E-CH₂COOR⁷ 사이의 반응은 전형적으로 방법 (A) 에 따른 화합물 (V) 및 화합물 (IV) 사이의 반응과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다.

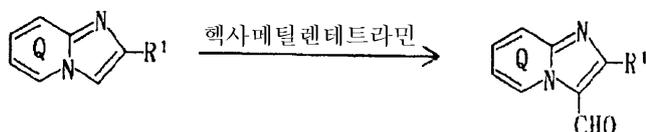
목적화합물 (I) 또는 그의 염의 유용한 제조 중간체인 목적화합물 (III-a) 또는 그의 염은, 예를 들어, 하기 방법에 의해 제조될 수 있다.



(XXI-a)

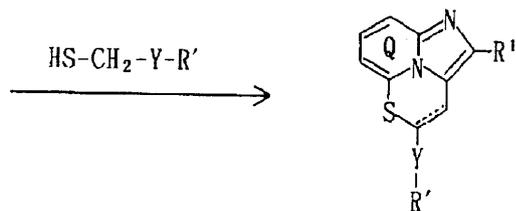
[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

상기 반응에서, 헥사메틸렌테트라민은 화합물 (XXI-a) 또는 그의 염에 대해 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 10 당량의 비율로 사용된다. 상기 반응에 사용될 수 있는 산으로는 무기산 (예를 들어 염산, 황산, 붕산 등) 또는 유기산 (예를 들어 아세트산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 메탄술폰산 등) 이 있다. 바람직한 산은 아세트산 또는 붕산이다. 상기 산은 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 50 당량의 비율로 사용된다. 반응온도는 약 0°C-200°C, 바람직하게는 약 50°C 내지 150°C 일 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등), 에테르 (예를 들어 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등), 에스테르 (예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등), 양성자성 용매 (예를 들어 메탄올, 에탄올 등) 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 아세토니트릴 등) 가 있다. 용매는 물을 함유할 수 있다. 산 및 용매량의 2 배가 되는 아세트산을 사용하는 것이 바람직하다. 반응시간은 일반적으로 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 15 시간일 수 있다.



(XIV-a) 특히, 위치에 할로겐 또는 이탈기 (앞에서 정의된)를 갖는 화합물

(XIV-b)



[식중, 모든 기호는 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

상기 반응에서, 헥사메틸렌테트라민은 화합물 (XIV-a) 또는 그의 염에 대해 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 10 당량의 비율로 사용된다. 산으로는, 무기산 (예를 들어 염산, 황산, 붕산 등) 또는 유기산 (예를 들어 아세트산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 메탄술폰산 등) 이 사용된다. 아세트산 또는 붕산이 바람직하다. 산의 비율은 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 50 당량일 수 있다. 반응온도는 약 0°C 내지 200°C, 바람직하게는 약 50°C 내지 150°C 일 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등), 에테르 (예를 들어 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등), 에스테르 (예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등), 양성자성 용매 (예를 들어 메탄올, 에탄올 등), 및 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 아세토니트릴 등) 가 있다. 용매는 물을 함유할 수 있다. 산 및 용매량의 2 배되는 아세트산을 사용하는 것이 바람직하다. 반응시간은 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 15 시간일 수 있다.

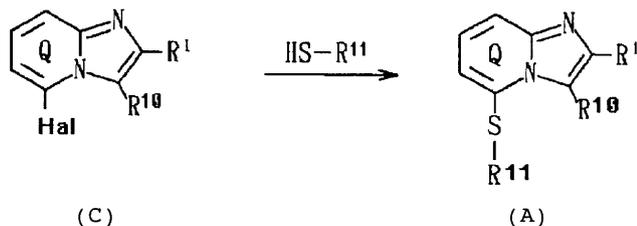
이후, 화합물 (XIV-b) 또는 그의 염에 대해, 식: HS-CH₂-Y-R1 의 화합물 또는 그의 염 (식중, 모든 기호 앞에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다; 바람직하게는 에틸 티오글리콜레이트 등) 을 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 10 당량의 비율로 반응시킨다. 상기 반응에 사용될 수 있는 염기는, 예를 들어, 무기염기 (예를 들어 포타슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 등), 유기염기 (예를 들어 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 등), 알칼레이트 (예를 들어 소듐 메톡시드, 소듐 에톡시드, 포타슘 t-부톡시드 등), 유기금속계 제제 (예를 들어 n-부틸리튬 등), 소듐 히드ريد, 또는 소듐 아마이드일 수 있다. 염기의 비율은 1 당량 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 5 당량일 수 있다. 반응온도는 약 0°C 내지 200°C, 바람직하게는 약 25°C 내지 100°C 일 수 있다. 상기 반응에 사용될 수 있는 용매로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로에탄 등), 에테르 (예를 들어 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등), 에스테르 (예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등), 양성자성 용매 (예를 들어 아세트산, 메탄올, 에탄올 등), 비양성자성 극성 용매 (예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰, 아세토니트릴 등) 가 있다. 반응시간은 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 10 시간일 수 있다.

화합물 (XXI-a) 또는 그의 염은 화합물 (XXI) 또는 그의 염과 동일한 방법으로 제조될 수 있다.

화합물 (XIV-a) 또는 그의 염은 원래 공지된 기술 또는 화합물 (XIV) 또는 그의 염과 동일한 방법으로 제

조될 수 있다.

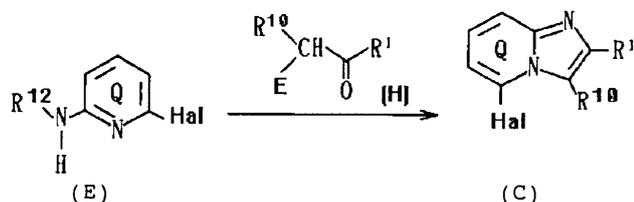
본 발명의 화합물 (11) 의 제조에 유용한 중간체인 식 (A) 로 나타내어지는 화합물 또는 그의 염은, 예를 들어, 하기 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.



[식중, R¹⁰ 은 수소, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고; Hal 는 할로겐원자이고; R¹¹ 은 임의치환된 알킬기이고; 기타 기호는 상기 정의된 바와 동일하다. R¹⁰ 은 R¹ 에서 정의된 기와 동일한 의미를 갖는다. R¹¹ 은 COOR¹⁵ (R¹⁵ 는 저급 알킬기임) 로 치환될 수 있는 C₁₋₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 등) 인 것이 바람직하다].

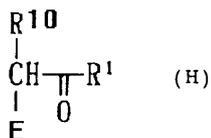
상기 언급된 화합물 (A) 또는 그의 염의 합성용 반응에서, 식: HS-R¹¹ (R¹¹ 는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다) 로 나타내어지는 화합물, 바람직하게는, 예를 들어, 티오글리콜산 에틸 에스테르는 화합물 (C) 또는 그의 염에 대해 1 내지 5 당량의 양으로 사용된다. 상기 반응은 염기의 존재 또는 부재하에, 바람직하게는 염기의 존재하에 수행된다. 염기의 예로는 무기염기 (예를 들어, 포타슘 카보네이트 및 소듐 카보네이트), 유기염기 (예를 들어, 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센), 알콜레이트 (예를 들어, 소듐 메탈레이트, 소듐 에틸레이트 및 t-부톡시 포타슘), 유기금속계 제제 (예를 들어, n-부틸 리튬), 소듐 히드라이드 및 소듐 아마이드가 있다. 상기 반응에서 염기의 양은 1 내지 5 당량일 수 있다. 반응온도는 0 내지 100℃, 바람직하게는 0 내지 50℃ 일 수 있다. 상기 반응에서 용매의 예로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어, 염화메틸렌, 클로로포름 및 디클로로에탄), 에테르 (예를 들어, 디에틸 에테르 및 테트라히드로푸란), 에스테르 (예를 들어, 메틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트), 비양성자성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰사이드, 아세토니트릴, 아세톤 및 톨루엔) 가 있다. 반응시간은 대개 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 10 시간이다.

화합물 (C) 또는 그의 염은 하기와 같이 화합물 (E) 또는 그의 염을 화합물 (H) 또는 그의 염과 반응시켜 제조될 수 있다.



[식중, R¹² 는 수소 또는 아미노의 보호기이고; 기타 기호는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

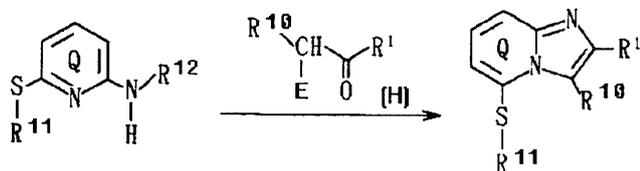
상기 언급된 화합물 (C) 또는 그의 염의 합성용 반응에서, 하기 식으로 나타내어지는 α-케토 유도체:



[식중, 모든 기호는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다],

바람직하게는 클로로아세트알데히드는 화합물 (E) 또는 그의 염에 대해 1 내지 5 당량, 바람직하게는 1 내지 5 당량으로 사용된다. 반응온도는 0 내지 150℃, 바람직하게는 25 내지 80℃ 이다. 상기 반응에서 용매의 예로는 양성자성 용매 (예를 들어, 물, 메탄올, 에탄올 및 n-부탄올) 및 비양성자성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰사이드, 아세토니트릴 및 아세톤) 가 있다. 반응시간은 대개 10 분 내지 10 시간, 바람직하게는 1 내지 4 시간이다.

화합물 (A) 또는 그의 염은 화합물 (D) 또는 그의 염을 하기와 같은 화합물 (H) 또는 그의 염과 반응시켜 제조될 수 있다.

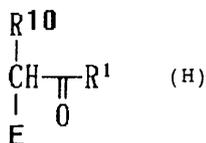


(D)

(A)

[식중, 모든 기호는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

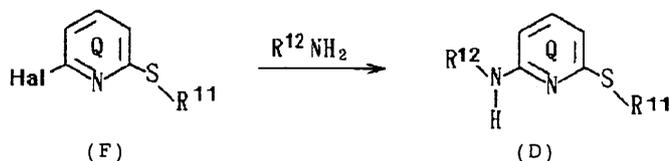
상기 언급된 반응에서, 하기 식으로 나타내어지는 α -케토 유도체:



[식중, 모든 기호는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

는 화합물 (D) 또는 그의 염에 대해 1 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 5 당량의 양으로 사용된다. 반응 온도는 0 내지 150°C, 바람직하게는 25 내지 80°C 이다. 용매의 예로는 양성자성 용매 (예를 들어, 메탄올, 에탄올 및 n-부탄올) 및 비양성자성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드, 아세토니트릴 및 아세톤) 가 있다. 반응시간은 10 분 내지 10 시간, 바람직하게는 1 내지 4 시간이다.

화합물 (D) 또는 그의 염은 하기 반응과 같이 화합물 (F) 또는 그의 염을 R^{12}NH_2 와 반응시켜 제조될 수 있다.



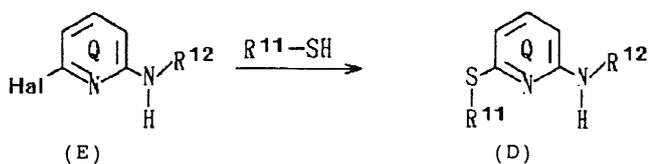
(F)

(D)

[식중, 모든 기호는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

상기 반응에서, 식: R^{12}NH_2 (식중, R^2 는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다) 로 나타내어지는 1 내지 과량의 화합물은 화합물 (F) 또는 그의 염에 대해 1 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 10 당량의 양으로 사용된다. 화합물: R^{12}NH_2 의 바람직한 예로는 암모니아 및 포름아미드가 있다. 상기 반응은 용매의 부재 또는 존재하에 수행될 수 있다. 상기 반응에서 용매의 예로는 양성자성 용매 (예를 들어, 물, 메탄올, 에탄올 및 n-부탄올) 및 비양성자성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드, 아세토니트릴 및 아세톤) 가 있다. 반응온도는 1 내지 250°C, 바람직하게는 100 내지 180°C 이다. 반응용기 내부의 압력은 정상압 내지 40 kg/cm^2 , 바람직하게는 정상압 내지 20 kg/cm^2 이다. 반응시간은 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 8 시간이다.

또한, 화합물 (D) 또는 그의 염은 하기와 같이 화합물 (E) 또는 그의 염을 화합물: $\text{R}^{11}\text{-SH}$ 과 반응시켜 제조될 수 있다.



(E)

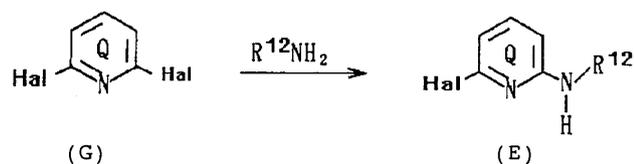
(D)

[식중, 모든 기호는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

상기 반응에서, 식 $\text{R}^{11}\text{-SH}$ 로 나타내어지는 화합물 (식중, R^{11} 은 상기 정의된바와 동일한 의미를 가지며, 바람직하게는, 티오글리콜산 에틸 에스테르이다) 은 화합물 (E) 또는 그의 염에 대해 1 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 5 당량의 양으로 사용된다. 상기 반응은 염기의 존재 또는 부재하에 수행된다. 사용되는 염기의 예로는 무기염기 (예를 들어, 포타슘 카보네이트 및 소듐 카보네이트), 유기염기 (예를 들어, 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아민 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]-7-운데센), 알콜레이트 (예를 들어, 소듐 메틸레이트, 소듐 에틸레이트 및 t-부톡시 포타슘), 유기금속계 제제 (예를 들어, n-부틸 리튬), 소듐 히드라이드 및 소듐 아미드가 있다. 상기 반응에서 염기의 양은 1 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 5 당량이다.

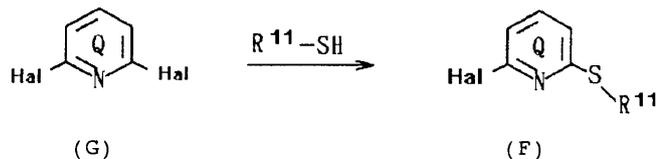
반응온도는 0 내지 100°C, 바람직하게는 30 내지 80°C 이다. 상기 반응에서 용매의 예로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어, 염화메틸렌, 클로로포름 및 디클로로에탄), 에테르 (예를 들어, 디에틸 에테르 및 테트라히드로푸란), 에스테르 (예를 들어, 메틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트), 비양성자성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드, 아세토니트릴, 아세톤 및 톨루엔) 가 있다. 반응시간은 대개 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 10 시간이다.

화합물 (E) 및 (F), 또는 그의 염들은 하기 반응에 의해 화합물 (G)로부터 제조될 수 있다.



[식중, 모든 기호는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

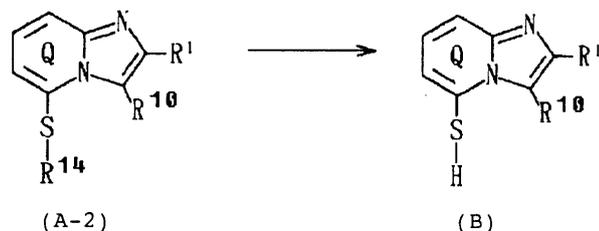
상기 반응에서, 화합물: R^{12}NH_2 (R^{12} 는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 가지며, 바람직하게는 암모니아 및 포름아미드이다) 는 화합물 (G) 또는 그의 염에 대해 1 내지 과량의 양으로 사용된다. 상기 반응은 용매의 부재 또는 존재하에 수행된다. 사용되는 용매의 예로는 양성자성 용매 (예를 들어, 물, 메탄올, 에탄올 및 n-부탄올), 비양성자성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰, 아세트니트릴 및 아세톤) 가 있다. 반응온도는 1 내지 250°C, 바람직하게는 100 내지 150°C 이다. 반응용기 내부의 압력은 정상압 50 kgcm², 바람직하게는 정상압 내지 20 kgcm² 이다. 반응시간은 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 1 내지 8 시간이다.



[식중, 모든 기호는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

상기 반응에서, 화합물: $\text{R}^{11}\text{-SH}$ (식중, R^{11} 는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 가지며, 바람직하게는, 예를 들어, 티오글리콜산 에틸 에스테르이다) 는 화합물 (G) 또는 그의 염에 대해 1 내지 과량의 양으로 사용된다. 상기 반응은 염기의 존재 또는 부재하에 사용된다. 사용되는 염기의 예로는 무기염기 (예를 들어, 포타슘 카보네이트 및 소듐 카보네이트), 유기염기 (예를 들어, 트리 에틸아민, 피리딘, 디메틸아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센), 알칼레이드 (예를 들어, 소듐 메틸레이트, 소듐 에틸레이트 및 t-부톡시 포타슘), 유기금속계 제제 (예를 들어, n-부틸 리튬), 소듐 히드라이드 및 소듐 아미드가 있다. 상기 반응에서 염기의 양은 1 내지 과량, 바람직하게는 1 내지 2 당량이다. 반응온도는 0 내지 100°C, 바람직하게는 0 내지 50°C 이다. 상기 반응에서 용매의 예로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어, 염화메틸렌, 클로로포름 및 디클로로에탄), 에테르 (예를 들어, 디에틸 에테르 및 테트라히드로푸란), 에스테르 (예를 들어, 메틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트), 비양성자성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰, 아세트니트릴, 아세톤 및 톨루엔) 가 있다. 반응시간은 대개 10 분 24 시간, 바람직하게는 1 내지 10 시간이다.

화합물 (B) 는 R^{11} 이 R^{14} (R^{14} 는 알킬기임) 인 화합물 (A) 인 화합물 (A-2) 또는 그의 염으로부터 탈알킬화에 의해 유도될 수 있다.

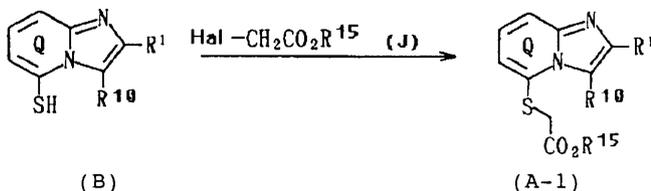


[식중, R^{14} 는 알킬이다].

R^{14} 의 "알킬"로는 메틸, 에틸, 프로필과 같은 C₁₋₆ 알킬이 있다.

상기 반응에서, 염기는 화합물 (A-2) 또는 그의 염에 대해 1 내지 과량의 양으로 사용된다. 사용되는 염기의 예로는 무기염기 (예를 들어, 포타슘 카보네이트 및 소듐 카보네이트), 유기염기 (예를 들어, 트리 에틸아민, 피리딘, 디메틸아민 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센), 알칼레이드 (예를 들어, 소듐 메틸레이트, 소듐 에틸레이트 및 t-부톡시 포타슘), 유기금속계 제제 (예를 들어, n-부틸 리튬), 소듐 히드라이드 및 소듐 아미드, 바람직하게는 소듐 히드라이드, n-부틸 리튬, t-부톡시 포타슘 및 소듐 아미드가 있다. 반응온도는 50 내지 200°C, 바람직하게는 100 내지 180°C 이다. 상기 반응에서 용매의 예로는 할로겐화 탄화수소 (예를 들어, 클로로포름 및 디클로로에탄), 에테르 (예를 들어, 테트라히드로푸란), 에스테르 (예를 들어, 에틸 아세테이트), 비양성자성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰, 아세트니트릴, 톨루엔 및 크실렌) 가 있다. 반응시간은 대개 10 분 내지 10 시간, 바람직하게는 1 내지 3 시간이다.

추가적으로 언급하자면, 화합물 (11) 는, 예를 들어 하기에 나타난 방법에 의해 화합물 (1) 에 포함되는 화합물 (1-1) 로 전환될 수 있다.



[식중, R¹⁵는 메틸, 에틸과 같은 저급 알킬기이고; 기타 기호는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

화합물 (B) 또는 그의 염에 대해 1 당량 내지 과량 (1 내지 10 당량)의 화합물: Hal-CH₂COOR¹⁵가 사용된다. 또한, 경우에 따라 1 내지 10 당량의 염기성 화합물, 예를 들어 수산화나트륨, 포타슘 히드록시드, 소듐 히드라이드, 포타슘 카보네이트, 트리에틸아민, 디이소프로필 에틸아민 및 1,8-디아자비시클로 [5.4.0]-7-운데센이 사용될 수 있다. 상기 반응은 -20 내지 +200°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 상기 반응에서 용매의 예로는 물, 저급 알코올 (예를 들어, 메탄올, 에탄올 및 프로판올), 케톤 (예를 들어, 아세톤 및 메틸 에틸 케톤), 에테르 (예를 들어, 테트라히드로푸란) 및 비양성자성 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 및 디메틸 술폭시드)가 있다. 상기 반응을 위해, 경우에 따라 1 당량 내지 과량 (1 내지 10 당량)의 소듐 요오드가 상기 반응의 촉진제로 사용될 수 있다. 반응시간은 대개 10 분 내지 24 시간, 바람직하게는 0.5 내지 6 시간이다.

본 발명에 따른 상기의 반응 및 거기에 사용되는 출발 화합물의 합성을 위한 반응에서, 임의의 출발 물질 화합물이 치환체로서 아미노기, 카르복실기 및/또는 히드록실기를 갖는 경우, 상기 관능기(들)은 펩티드 화학에서 통상적으로 사용되는 보호기를 사용하여 미리 블로킹 또는 마스크될 수 있으며, 이후 상기 목적 화합물은 계획된 반응후에 보호기(들)를 제거함으로써 수득될 수 있다.

아미노관능성을 위해 사용될 수 있는 보호기로는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐 (예를 들어 포르밀, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐 등), 페닐카르보닐, C₁₋₆ 알킬 옥시카르보닐 (예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 등), 페닐옥시카르보닐 (예를 들어 벤즈옥시카르보닐 등), C₇₋₁₀ 아랄킬(옥시)카르보닐 (예를 들어 벤질옥시카르보닐 등), 트리틸, 프탈로일 등이 있으며, 각각은 치환될 수 있다. 치환체기로는 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), C₁₋₆ 알킬-카르보닐 (예를 들어 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, 부틸카르보닐 등), 니트로 등이 있다. 치환체의 수는 1 내지 약 3 일 수 있다.

카르복실 관능성을 위해 사용될 수 있는 보호기로는 C₁₋₆ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등), 페닐, 트리틸, 실릴 등이 있으며, 각각은 치환될 수 있다. 치환체기로는 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), C₁₋₆ 알킬-카르보닐 (예를 들어 포르밀, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, 부틸카르보닐 등), 니트로 등이 있다. 치환체의 수는 1 내지 약 3 일 수 있다.

히드록실 관능성을 위해 사용될 수 있는 보호기로는 C₁₋₆ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등), 페닐, C₇₋₁₀ 아랄킬 (예를 들어 벤질 등), C₁₋₆ 알킬카르보닐 (예를 들어 포르밀, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐 등), 페닐옥시카르보닐, C₇₋₁₀-아랄킬옥시-카르보닐 (예를 들어 벤질옥시카르보닐 등), 피라닐, 푸라닐, 실릴 등이 있으며, 각각은 치환될 수 있다. 제안되는 치환체기로는 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), C₁₋₆ 알킬, 페닐, C₇₋₁₀ 아랄킬, 니트로 등이 있다. 치환체의 수는 1 내지 약 4 일 수 있다.

상기 보호기의 제거는 원래 공지된 기술 또는 공지된 기술과 유사한 기술중 어느 하나에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 산 또는 염기를 이용한 방법, 환원성 탈보호반응, 및 자외선, 히드라진, 페닐히드라진, 소듐 N-메틸디티오카르바메이트, 테트라부틸암모늄 플루오리드, 팔라듐 아세테이트 등중 어느 하나를 이용한 기술을 들 수 있다.

상기 방법중 어느 하나에 의해 수득된 화합물 (I)은 재결정화, 증류, 크로마토그래피 등과 같은 통상적인 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다. 상기 수득된 화합물 (I)이 유리 화합물인 경우, 이는 원래 공지된 방법 또는 유사한 방법 (예를 들어 중성화)에 의해 염으로 전환될 수 있다. 역으로, 생성물 화합물이 염인 경우, 이는 원래 공지된 방법 또는 유사한 방법에 의해 유리 화합물 또는 상이한 염중 어느 하나로 전환될 수 있다.

더욱이, 화합물 (I)이 광학적으로 활성인 화합물인 경우, 이는 통상적인 광학적 분할 기술에 의해 S- 및 R-화합물로 분획화될 수 있다.

본 발명의 화합물 (I) 또는 염용 출발 화합물염일 수 있으며, 포함된 반응이 연속적으로 진행되는 경우에만 염의 종류가 중요하지 않다. 예를 들어, 화합물 (I) 용으로 언급된 종류의 염들이 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물 (I) 및 그의 염은 탁월한 LDL 수용체 상호조절 지질-저하 및 혈당-저하작용, 및 낮은 독성을 갖는다. 따라서, 화합물 (I) 또는 그의 염은 동맥경화성 질환, 과지방혈증 (hyperlipidemia), 당뇨병 및 당뇨병 복합증의 예방 및 치료제로서 포유동물 (예를 들어 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 고양이, 개, 소, 말, 양, 원숭이, 사람 등)에서 안전하게 사용될 수 있다.

화합물 (I) 또는 그의 염은 벌크형 또는 약제학적 조성물 형태중 어느 하나로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 부형제 (예를 들어 칼슘카보네이트, 카올린, 중탄산나트륨, 락토스, 전분, 결정 셀룰로스, 탈크, 과립당, 다공성 물질 등), 결합제 (예를 들어 덱스트린, 고무, 스타치 알코올, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 플루란 등), 분해제 (예를 들어 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 부분적 덱스트린화 스타치 등), 윤활제 (예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 탈크, 스타치, 소듐 벤조에

이트 등), 착색제 (예를 들어 타르 칼라, 카라멜, 아이언 세스퀴옥사이드, 티타늄 옥사이드, 리보플라빈 등), 교정약 (矯正藥) (예를 들어 감미제, 방향제 등), 안정화제 (예를 들어 소듐 솔피트 등), 방부제 (예를 들어 파라벤, 소르브 산 등) 로부터 선택된 통상적인 담체 및 첨가제를 적절한 비율로 사용하는 확립된 약제학적 방법에 의해 제공될 수 있다. 본 발명의 예방 및 치료제 또는 조성물은 치료학적으로 또는 예방학적으로 유효한 양의 화합물 (1) 또는 그의 염을 함유하여야만 한다. 총 조성물중 화합물 (1) 또는 그의 염의 비율은 일반적으로 0.1 내지 100 중량% 이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 화합물 (1) 또는 그의 염에 첨가하여 하나 이상의 다른 의학적 활성물질을 함유할 수 있으며, 본 발명의 목적이 달성되는 한 사용될 수 있는 활성물질의 종류에는 제한이 없다. 따라서, 상기 활성물질은 적당한 양으로 제형화될 수 있다. 사용될 수 있는 구체적인 투약형태로는 정제 (당-피복 정제 및 필름-피복 정제), 환약, 캡슐, 과립, 미세과립, 분말, 시럽, 유화액, 현탁액, 주사액, 흡입제, 연고가 있다. 상기 투약형태는 각각 공지된 약제학적 방법 [예를 들어 일본 약전 (Japanese Pharmacopoeia) 에 지시된 방법] 에 의해 제조될 수 있다.

구체적으로, 정제는 적절한 방법에 따라 화합물 (1) 또는 그의 염을 그대로 과립화시키거나, 또는 이와 부형제, 결합제, 분해제 또는 기타 적당한 첨가제와 균일한 혼합물을 과립화시키고, 이후 윤활제 등을 첨가하고, 성형을 위해 상기 혼합물을 압축함으로써 제조될 수 있다. 선택적으로, 정제는 화합물 (1) 또는 그의 염을 그대로, 또는 이와 부형제, 결합제, 분해제 또는 기타 적당한 첨가제의 균일한 혼합물을 압축 시킴으로써 직접 제조될 수 있다. 더욱이, 정제는 또한 원래 미리 제조된 과립 또는 이와 적당한 첨가제와의 균일 혼합물을 압축하여서도 제조될 수 있다. 필요한 경우, 조성물은 착색제, 교정약 등을 함유할 수 있다. 또한, 조성물은 적당한 피복제로 코팅될 수 있다. 주사액은 수성 용매를 사용하는 경우 주사용 물, 생리식염수, 링거액에, 또는 비수성 용매를 사용하는 경우 식물성 기름에 적절한 양의 화합물 (1) 또는 그의 염을 채워 적당한 양의 현탁액 또는 유화액을 만들고, 또한 적당한 양의 화합물 (1) 또는 그의 염을 주사용 바이알에 밀봉하여 제조될 수 있다.

경구적 조성물용 담체의 예로는 스타치, 마니트(mannit), 결정 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 등과 같이 물질 약제학에서 통상적으로 사용되는 물질이 있다. 주사액용 담체의 예로는 증류수, 생리식염수, 글루코스 용액, 수액 등이 있다. 또한, 약제학에서 일반적으로 사용되는 첨가제가 적절하게 첨가될 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 그의 낮은 독성잠재력 및 탁월한 LDL 수용체 상향조절, 지질-저하 및 혈당-저하작용으로 인하여 약품으로 유용하다. 따라서, 본 발명의 조성물은 상기 약학적 특성에 의해 야기된 질환의 예방 및 치료에 유용하다.

구체적으로, 본 조성물은 아테롬성 동맥경화증, 과지방혈증, 당뇨병, 당뇨병 복합증, 당뇨병성 신장장애, 당뇨병성 신경장애, 당뇨병성 망막장애, 부정맥, 말초혈관 질환, 혈전증, 체장의 장애, 심근경색증 후유증, 심장판막증, 및 기타 질환의 치료 또는 방지에 사용될 수 있다.

화합물 (1) 및 그의 염은 콜레스테롤 및 트리글리세리드 저하작용을 갖고 있다. 상기 생물학적 특성은 화합물 (1) 및 그의 염이 과지방혈증 (특히 과트리글리세리드혈증, 과지질단백질혈증, 콜레스테롤과잉혈증) 및 관련 동맥경화성 혈관상해 및 2차 질환 (예를 들어 관상동맥질환, 뇌의 허혈성 질환, 동맥류, 대뇌동맥경화, 말초동맥경화, 간헐성 파행, 회저(gangrene)) 의 치료 및 예방에 특히 적합함을 시사한다.

상기 질환의 치료에서, 본 발명의 화합물 (1) 또는 염은, 독립적으로 또는 기타 지질-저하 또는 콜레스테롤 저하제와 병합하여, 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 사용될 수 있다. 상기의 경우, 활성물질은 경구적 투약형태로 투여되는 것이 바람직하며, 필요한 경우, 좌약형태로 직장으로 투여될 수 있다. 다중-약물 양생법에 사용될 수 있는 활성물질로는 (1) 파이브레이트 (fibrates) [예를 들어 클로피라이브레이트 (clofibrate), 벤자피라이브레이트 (bezafibrate), 겐피프로질 (gemfibrozil) 등], 니코틴산 및 그의 유도체 및 아날로그 [예를 들어 아시피목스 (acipimox), 프로부콜 (probucol) 등], (2) 담즙염 결합수지 [예를 들어 콜레스티라민 (colestyramin), 콜레스티폴 (colestipol) 등], 콜레스테롤 흡수 저해제 (예를 들어 시토스테롤, 네오마이신 등), (3) 콜레스테롤 생합성 저해제 (예를 들어 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴 등과 같은 HMG-CoA 리덕타제 저해제), 및 스쿠알렌 에폭시사이드 저해제 (예를 들어 NB-598 및 그의 아날로그 등).

화합물 (1) 또는 염과 병합하여 사용될 수 있는 기타 활성물질중에 스쿠알렌-라노스테롤 시클라제가 있다 (예를 들어 데칼린 유도체, 아자데칼린 유도체, 인단 유도체 등).

더욱이, 화합물 (1) 및 그의 염은 당뇨병성 비만 래트에서 지질-저하작용 및 혈당-저하작용을 갖고 있기 때문에, 이들은 인슐린 저항성을 개선할 것으로 기대된다. 상기 생물학적 특성들을 고려할 때, 화합물 (1) 및 그의 염은 과혈당증 및 당뇨병성 신장병, 당뇨병성 신경장애, 당뇨병성 망막장애, 당뇨병성 혈관 질환 등과 같은 그의 2차 질환 또는 인슐린 저항성 및 고혈압 및 손상된 글루코스 내성과 같은 그의 관련 질환, 및 심지어 심장질환, 뇌의 허혈성 질환, 간헐성 파행, 회저 등과 같은 2차 질환의 치료 또는 방지에 특히 적합하다.

상기 질환의 예방 및 치료에서, 화합물 (1) 또는 그의 염은 독립적으로 또는 기타 혈당저하제 또는 고혈압방지제와 병합하여 사용될 수 있다. 상기 적용분야에서, 상기 화합물은 경구적 투약형태로 투여되는 것이 바람직하며, 특정 경우에는, 좌약형태로 직장에 투여될 수 있다. 병합하여 사용될 수 있는 활성물질로는 (1) 인슐린 제제 (예를 들어 인간 인슐린 등), (2) 숄포닐우레아 (예를 들어 글리벤킴라미드, 글리클라지드 등), (3) α -글루코시다제 저해제 (예를 들어 보그리보스, 아카르보스 등), (4) 인슐린 증감제 (예를 들어 피오글리타존, 트로글리타존 등), (5) 알도스 리덕타제 저해제 (예를 들어 에팔레스타트, 툴레스타트 등), 및 글리코실화 저해제 (예를 들어 아미노구아니딘 등) 이 있다.

본 발명의 화합물 (1) 또는 염은 (1) 이노제 (예를 들어 푸로세미드, 스피로놀락톤 등), (2) 교감신경 차단제 (예를 들어 아테놀롤 등), (3) 안지오텐신 II 수용체 길항제 (예를 들어 로사르톤, 칸데사르탄 등), (4) 안지오텐신 I 전환효소 저해제 (예를 들어 에날라프릴 말리에이트, 델라프릴 히드로클로리드 등), 및 (5) 칼슘 채널 블로커 (예를 들어 니페디핀, 마니디핀 히드로클로리드 등) 과 같은 공지된 고혈압방지제

와 병합하여 사용될 수도 있다.

본 발명의 화합물 (1) 또는 염은 급성 췌장염과 같은 고카일로마이크로혈증과 관련된 질환의 예방 및 치료에 적합하다. 췌장염 개시의 기작으로는, 카일로마이크로에 기인하여 췌장 모세혈관내에 미세혈전이 형성된다는 것과 또는, 고카일로마이크로혈증때문에, 췌장 리파제에 의해 분해된 트리글리세리드가 유리 지방산을 증가시켜 해당 위치를 강하게 자극한다는 것이 제시되어 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 (1) 또는 염이 갖는 트리글리세리드 저하작용을 저하시킬수록, 이는 췌장염의 방지 및 치료에서 단독으로 또는 공지된 치료법과 병합하여 독립적으로 사용될 수 있다. 상기 질환의 예방 및 치료에서, 화합물 (1) 또는 그의 염은 독립적으로 또는 아프로티닌, 가박세이트 메탄술포네이트, 나팜스타트 메탄술포네이트, 시티콜린, 유리나스타틴 등과 같은 공지된 활성 화합물과 병합하여 경구적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다.

화합물 (1) 또는 그의 염을 위한 기타 주목할 만한 지시로는 2차 과지방혈증이 있다. 여기에는 당뇨병, 인슐린 저항성 (증후군 X), 뇌하수체기능저하증, 신장병 증상 및 만성 신부전증이 있다. 과지방혈증이 상기 질환으로부터 야기되는 반면에, 많은 경우 과지방혈증이 상기 질환을 악화시키고, 따라서 약순환이 반복된다는 것이 일반적으로 알려져 있다. 그의 지질 저하작용의 관점에서, 화합물 (1) 및 그의 염은 상기 질환들의 진행의 치료 및 방지에 적합하다. 상기 지시에서, 화합물 (1) 또는 그의 염은 신장질환용 치료약을 사용하는 병합치료에서 독립적으로, 또는 공지된 활성 화합물 (예를 들어 건조 감상선제, 레보 티록신 소듐, 리오타이로닌 소듐 등) 과 병합하거나, 또는 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 숙시네이트 소듐, 푸로세미드, 부메타니드, 아조세미드 등과 병합하여 투여될 수 있다. 상기 약물치료는 경구적 경로를 통해 수행되는 것이 바람직하다.

본 발명의 화합물 (1) 또는 염의 다른 가능한 용도는 혈전형성의 억제이다. 혈중 트리글리세리드 및 응고인자 VII 의 농도는 서로 긍정적으로 연관되어 있으며, ω -3 지방산이 풍부한 음식물에 기인하여 트리글리세리드 농도가 낮은 경우 혈액응고가 억제되며, 이는 과트리글리세리드혈증이 혈전형성을 촉진한다는 것을 시사한다. 더욱이, 과지방혈증 환자에서는 VLDL 이, 정상지방혈증 환자에서 VLDL 이 증가시키는 것보다 현저하게, 혈관 내배엽세포로부터 플라스미노겐 활성화제 저해제의 분비를 증가시킨다고 알려져 있기 때문에, 트리글리세리드가 섬유소원분해 (fibrinogenolysis)를 감소시킬 수 있다고 생각되어진다. 따라서, 그의 트리글리세리드-저하작용을 고려할 때, 화합물 (1) 또는 그의 염은 혈전증의 방지 및 치료에 적합하다고 생각되어진다. 상기 용도에서, 화합물 (1) 또는 그의 염은 독립적으로 또는 디피리다몰, 딜라젤 히드로클로리드, 혈전용해제 (예를 들어 헤파린 소듐, 유로키나제 등) 및/또는 항트롬빈 (예를 들어 아스피린, 스펀피라존, 티클로피딘 히드로클로리드, 킬로스타졸 등) 과 같은 공지된 치료약과 병합하여, 바람직하게는 경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 투여경로, 환자의 임상적 상태, 연령 및 체중, 및 기타 인자에 달려있으나, 예를 들어 동맥경화 치료제, 혈당저하제, 또는 당뇨병 복합증 치료제와 같이 성인환자에 경구적으로 투여되는 경우, 화합물 (1) 또는 그의 염의 권장 일일투여량은 0.2 내지 50 mg/kg, 바람직하게는 0.5 내지 30 mg/kg 으로, 상기 투여량은 1 내지 수회의 나뉘어진 투여량으로 투여된다. 투여경로는 경구 경로 및 비경구경로 어느 것이든지 좋다.

[발명을 실시하기 위한 최량의 양식]

화합물 (1) 및 그의 염의 약학적 효과를 나타내는 실험결과를 하기와 같다.

실험예 1: HepG2 세포에 LDL-결합의 증가

LDL-결합은 J.L. Goldstein 의 방법에 따라 측정되었다. HepG2 세포는 ATCC (American type culture collection) 에서 구입하고, 콜라겐이 코팅된 6-웰 플레이트 (Sumitomo Bakelite) 에 접종하여, 10%-소태아 혈청을 함유하는 이글의 최소 필수배지 [Eagle's minimum essential medium (MEM)] 에서 37°C, 4 일간 배양하였다. 세정후, 세포를 10 μ M 농도의 시험화합물의 존재하에 10%-LPDS를 함유하는 MEM 으로 20 시간동안 배양하였다. 2.3 μ M 농도의 25-히드록시콜레스테롤을 음성 대조군으로 사용하였다. 포스페이 트 생리완충액으로 세정후, 세포를 인간 [¹²⁵I]LDL (4 μ g/ml) 의 존재하에 25 mM-HEPES 및 1%-소 혈청 알부민 (지방산 없음)을 함유하는 MEM 으로 6°C 에서 2 시간동안 항온배양시켰다. 세정후, 세포에 결합된 [¹²⁵I]LDL 을 덱스트란 술페이트로 분리시키고, 방사능을 측정하였다 (총 결합량). 비특이적 결합 (NSB) 으로서 LDL (300 μ g/ml) 의 존재하에 세포에 대한 [¹²⁵I]LDL 결합 또한 측정하였다.

총 결합량에서 NSB를 빼서 특이적 [¹²⁵I]LDL-결합을 계산하였으며, 라우리 방법으로 측정된 단백질 함량을 표준화하였다. 결과를 대조군에 대한 백분율로 나타내었다.

결과를 표 1 에 나타내었다.

[표 1]

실시에 No.	LDL 결합 (대조군의 백분율)
1	202.6
2	172.5
3	194.2
9	247.4
10	169.3
22	125.5
26	189.1

27	167.6
28	193.7
36	218.5
46	165.8
52	183.1
67	162.0
76	281.5
77	168.3
80	248.3
113	140.4
117	136.8

실험예 2: 골든 햄스터에서 콜레스테롤 저하활성

수컷 골든 시리안 햄스터 (110-130 g) 을 물 및 실험용 음식물 (CE-2, Clea Japan Inc. 사제, Tokyo)을 자유롭게 먹여 유지하였다. 시험화합물을 일일 1회 20 mg/kg/d 의 투여량으로 4 일간 경구적으로 투여하였다. 안와 시누스로부터 혈액을 채취하고, 혈장 총 콜레스테롤 및 트리글리세리드를 상업용 키트 (Wako Pure Chemical Industries 사제, Osaka)를 사용하는 자동분석기(Hitachi 7070, Hitachi Ltd. 사제, Tokyo)로 측정하고, 및 화합물 처리 전후에 상업용 키트 (Kyowa Medex Co., Ltd. 사제, Tokyo)를 사용하여 혈장 HDL-콜레스테롤을 측정하였다. 총 콜레스테롤로부터 HDL-콜레스테롤을 빼서 비-HDL 콜레스테롤을 계산하였다.

결과를 표 2 에 나타낸다.

[표 2]

실시에 번호	비-HDL-C (대조군에 대한 백분율)	TG (대조군에 대한 백분율)
1	68.6	78.4
2	65.1	102.2
3	69.5	91.3
9	62.3	67.0
10	61.0	70.8
22	58.8	62.3
26	66.4	82.0
27	73.9	83.9
28	62.9	61.3
29	68.1	73.9
32	76.6	76.5
33	77.1	85.6
34	72.2	74.7
36	61.9	74.7
39	62.7	62.6
46	69.6	72.4
58	74.0	71.2
67	62.0	67.9
68	58.5	74.3
70	47.9	71.2
74	73.5	67.9
76	74.0	58.1
비-HDL-C (비-HDL-콜레스테롤) : [총 콜레스테롤]-[HDL-콜레스테롤]		
TG : 트리글리세리드		

표 2 로부터, 혈중 총 콜레스테롤 (TC) 은 대조군에서 점차로 증가되는 반면에, 시험군에서는 혈중 콜레스테롤의 증가가 약 15-30% 억제되었음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 화합물 (1) 또는 염으로 처리된 군에서는, 비-HDL-콜레스테롤 농도가 대조군과 비교하여 억제되었다. 화합물 (1) 및 그의 염이 혈중 LDL- 및 VLDL-콜레스테롤 농도를 모두 저하시키기 때문에, 이들은 아테롬성 동맥경화증 및 과지방혈증과 같은 심장혈관성 질환의 치료에 유용하다.

실험예 3: 위스타 비만 래트에서의 지질-저하 효과

수컷 위스타 비만 래트를 정상적인 음식물 (CE-2, Clea Japan) 및 물에 자유롭게 접근시켜 유지하였다.

10주령에서 체중을 측정하고, 안와 시누스로부터 혈액을 채취하고, 자동분석기(Hitachi 7070)를 사용하여 와코 퓨어 케미칼사 및 교와 메덱스 사의 키트로 혈장 총 콜레스테롤 (TC), 트리글리세리드 (TG), 글루코스, 및 HDL-콜레스테롤 (HDL-C)을 측정하였다. 총 콜레스테롤로부터 HDL-콜레스테롤을 빼서 비-HDL-콜레스테롤 (비-HDL-C) 을 계산하였다.

래트를 2 개의 군으로 나누고 (n=6), 한 군에 위 튜브를 통해 일일 1 회 0.5% 메틸셀룰로스 용액중 30 mg/kg/일의 시험화합물 (실시에 22)을 2 주간 투여하였다 (시험군). 다른 군에는 0.5% 메틸셀룰로스 용액만을 투여하였다 (대조군). 14일째에, 다시 체중을 측정하고, 안와 시누스로부터 혈액을 채취하고, 이전과 동일한 방식으로 혈장 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 트리글리세리드, 및 글루코스를 결정하였다.

결과를 표 3 에 나타낸다.

[표 3]

	비-HDL-C (mg/dl)	글루코스 (mg/dl)	TG (mg/dl)
대조군	39.9±3.7	366.8±72.0	324.7±74.2
시험군 (실시에22)	30.0±5.2**	268.2±81.9*	258.3±38.4*
평균±표준편차 (n=6)			
* 위스타 비만 래트 대조군과 비교하여 P<0.05 에서 현저함			
** 위스타 비만 래트 대조군과 비교하여 P<0.01 에서 현저함			

표 3 으로부터, 본 발명의 화합물은 글루코스를 낮출 뿐만 아니라 혈장내 비-HDL-콜레스테롤 및 트리글리세리드도 현저하게 낮춘다는 것이 명백하다. 따라서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 과혈당증 또는 아테롬성 동맥경화증의 방지 및 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물이 글루코스를 현저하게 낮추기 때문에, 이는 당뇨병 또는 당뇨병 복합증의 치료약으로 유용하다.

하기 실시예 및 참조예는 단지 본 발명을 자세히 기술하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 상기 참조예 및 실시예에서, 용어 "실온"은 0 내지 +30℃를 의미하며, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제방법의 기재에서 나타난 용매의 비율은 부피에 대한 것이고 (v/v), NMR 데이터의 기재에서 사용된 기호는 하기의 의미를 갖는다.

s : 단일피크

d : 이중피크

t : 삼중피크

quint : 사중피크

m : 다중피크

br : 광폭

Hz : 헤르쯔

CDCl₃ : 중수소화 클로로포름

CD₃OD : 중수소화 메탄올

DMSO-d₆ : 중수소화 디메틸 술폭시드

참조예 1

N-[2-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일리덴]에틸]프탈이미드의 합성

1) t-부틸 4-(2-히드록시에틸리덴)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

톨루엔 100 ml 중 t-부틸 4-(에톡시카르보닐메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트 19.901 g (73.888 mM) 의 용액에 123 ml (185 mM) 의 1.5 M 디이소부틸알루미늄 히드라이드-톨루엔을 -78℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 -78℃ 에서 1 시간동안 교반시켰다. 그후, 메탄올을 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간동안 교반시켜 과량의 디이소부틸알루미늄 히드라이드를 분해시켰다. 그후, 빙냉하에 물을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반시켰다. 생성된 침전물을 셀라이트를 이용하여 여과시키고, 에틸 아세테이트로 셀라이트를 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1) 에 의해 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 15.292 g (91%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.469 (9H, s), 1.735 (1H, br s), 2.174 (2H, s, 5.9 Hz), 2.260 (2H, t, 5.9 Hz), 3.383-3.462 (4H, m), 4.172 (2H, d, 7.0 Hz), 5.493 (1H, t, 7.0 Hz).

2) t-부틸 4-(2-브로모에틸리덴)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

아세트니트릴 150 ml 중 t-부틸 4-(2-히드록시에틸리덴)피페리딘-1-카르복실레이트 15.292 g (67.277 mM) 및 탄소 테트라브로마이드 24.5 g (74.0 mM) 의 용액에 19.4 g (74.0 mM) 의 트리페닐포스핀을 -78℃ 에서 첨가하였다. 그후, 실온에서, 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 감압하에 증류시켜 용매를 제거하였다. 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가한 후, 교반시키고, 생성된 침전물을 여과시키고 디

에틸 에테르로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 30/1 내지 9/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 11.283 g (58%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.471 (9H, s), 2.203 (2H, t, 6.0 Hz), 2.297 (2H, t, 5.7 Hz), 3.405-3.478 (4H, m), 4.007 (2H, d, a.4 Hz), 5.621 (1H, t, 8.4 Hz).

3) N-[2-(1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일리덴)에틸]프탈이미드의 합성

N,N-디메틸포름아미드 100 ml 중 t-부틸 4-(2-브로모에틸리덴)피페리딘-1-카르복실레이트 5.775 g (19-900 mM) 및 포타슘 프탈이미드 4.05 g (21.9 mM) 의 용액을 100°C 에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 무수 마그네슘 술페이트 (MgSO_4) 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 6/1 내지 3/1) 에 의해 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

담황색 고형물. 수율 5.473 g (77%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz), δ : 1.469 (9H, s), 2.143 (2H, t, 5.2 Hz), 2.458 (2H, t, 5.6 Hz), 3.401 (2H, t, 5.9 Hz), 3.480 (2H, t, 5.7 Hz), 4.294 (2H, d, 7.4 Hz), 5.367 (1H, t, 7.3 Hz), 7.693-7.759 (2H, m), 7.801-7.885 (2H, m).

참조예 2

N-[2-(1-(t-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)에틸]프탈이미드의 합성

1) t-부틸 4-(2-히드록시에틸)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트의 합성

디에틸 에테르 100 ml 중 리튬 알루미늄 히드라이드 0.66 g (17.5 mM) 의 현탁액에 테트라히드로푸란 50 ml 중 t-부틸 4-(에톡시카르보닐에틸)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 4.719 g (17.521 mM) 의 용액을 빙냉하에 적가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에틸 아세테이트를 빙냉하에 첨가하여 과량의 리튬 알루미늄 히드라이드를 분해시켰다. 그후, 백색 침전물이 형성될 때까지 물을 첨가하였다. 셀라이트를 이용하여 침전물을 여과하고, 셀라이트를 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 3.259 g (82%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.467 (9H, s), 1.663 (1H, br s), 2.086 (2H, br s), 2.282 (2H, t, 6.0 Hz), 3.502 (2H, t, 5.7 Hz), 3.709 (2H, t, 6.4 Hz), 3.879 (2H, br s), 5.480 (1H, br s).

2) t-부틸 4-(2-브로모에틸)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트의 합성

일반적으로 참조예 1-2) 의 방법을 수행하여 담황색 액체 형태로 표제화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.469 (9H, s), 2.071 (2H, br s), 2.573 (2H, t, 7.3 Hz), 3.443 (2H, t, 7.3 Hz), 3.500 (2H, t, 5.8 Hz), 3.884 (2H, br s), 5.476 (1H, br s).

3) N-[2-(1-(t-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)에틸]프탈이미드의 합성

일반적으로 참조예 1-3) 의 방법을 수행하여 담황색 액체 형태로 표제화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.456 (9H, s), 2.152 (2H, br s), 2.376 (2H, t, 6.8 Hz), 3.475 (2H, t, 5.7 Hz), 3.757 (2H, s), 3.793 (2H, t, 7.0 Hz), 5.347 (1H, br s), 7.689-7.755 (2H, m), 7.796-7.895 (2H, m).

참조예 3

t-부틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트의 합성

1) N-(1-벤질피페리딘-4-일)트리플루오로아세트아미드의 합성

테트라히드로푸란 250 ml 중 4-아미노-1-벤질피페리딘 25.94 g (136.3 mM) 및 피리딘 22.1 ml (27.3 mM) 의 용액에 테트라히드로푸란 100 ml 중 트리플루오로아세트산 무수물 21.2 ml (43.9 mM) 의 용액을 빙냉하에 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 그후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1) 로 정제하고, 정제된 고형물을 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 39.23 g (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 2.045-2.330 (4H, m), 2.6752.804 (2H, m), 3.515-3.573 (2H, m), 3.987-4.074 (1H, m), 4.150 (2H, s), 7.371-7.479 (5H, m), 7.957-7.806 (1H, m).

2) t-부틸 4-트리플루오로아세트아미드-1-피페리딘카르복실레이트의 합성

4 g 의 10% 팔라듐-상-탄소 (50% 수화물)를 촉매로 사용하여, 11.431 g (39.927 mM) 의 N-(1-벤질피페리딘-4-일)트리플루오로아세트아미드를 메탄올 100 ml 중에 실온 및 대기압에서 출발화합물이 사라질 때까지

지 (즉 2 시간동안) 수소화시켰다. 반응혼합물내 촉매를 셀라이트를 이용하여 여과시키고 메탄올로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켜 조 N-(피페리딘-4-일)트리플루오로아세트아미드를 수득하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 그대로 다이후의 반응에 사용하였다. 테트라히드로푸란 (50 ml)-메탄올 (20 ml) 중 조 N-(피페리딘-4-일)트리플루오로아세트아미드 및 트리에틸아민 6.68 ml (47.9 mM)의 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 9.59 g (43.9 mM)을 실온에서 적가하고, 혼합물을 보통의 온도에서 밤새 교반시켰다. 그후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 8.505 g (72%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.321-1.555 (2H, m), 1.456 (9H, s), 1.921-1.995 (2H, m), 2.786-2.923 (2H, m), 3.890-4.140 (3H, m), 6.528 (1H, br d, 7.0 Hz).

3) t-부틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트의 합성

메탄올 50 ml 중 t-부틸 4-트리플루오로아세트아미도-1-피페리딘카르복실레이트 7.35 g (24.8 mM) 및 포타슘 카보네이트 5.71 g (41.3 mM)의 용액을 60°C 에서 8 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액내에 부어넣고, 혼합물을 염화나트륨으로 포화시키고, 에틸 아세테이트로 10회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 담황색 액체 형태로 표제화합물을 회수하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz), δ : 1.076-1.358 (4H, m), 1.456 (9H, s), 1.725-1.822 (2H, m), 2.703-2.855 (3H, m), 3.993-4.077 (2H, m).

참조예 4

N-[2-[1-(t-부톡시카르보닐)-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일]에틸]프탈이미드의 합성

1) t-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성

테트라히드로푸란 (150 ml)-메탄올 (50 ml) 중 3-피롤리딘올 25.63 g (0.2942 M)의 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 70.6 g (0.324 M)을 실온에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 그후, 용매를 감압하에 증류시켜 조 t-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. 테트라히드로푸란 400 ml 중 옥살릴 클로리드 56.0 g (0.441 M)의 용액에 디에틸 술폭시드 62.6 ml (0.883 M)을 78°C 에서 적가하고, 혼합물을 5 분동안 교반시켰다. 그후, 테트라히드로푸란 150 ml 중 상기 조 t-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트의 용액을 적가하고, 혼합물을 -78°C 에서 15 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 트리에틸아민 246 ml (1.77 M)을 첨가하고, 실온으로 재설정 후, 혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 상기 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 6/1 내지 3/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 50.44 g (93%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.487 (9H, s), 2.588 (2H, t, 7.9 Hz), 3.756 (2H, s), 3.777 (2H, t, 7.8 Hz).

2) t-부틸 3-(에톡시카르보닐메틸)-2,5-디히드로피롤-1-카르복실레이트의 합성

액체 파라핀중 60% 소듐 히드라이드의 현탁액, 3.41 g (85.2 mM)을 3 배의 헥산으로 세정하고, 50 ml의 톨루엔내에 현탁시켰다. 상기 현탁액에 톨루엔 50 ml 중 에틸 디에틸포스포노아세트레이트 33.8 g (151 mM)의 용액을 빙냉하에 적가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 톨루엔 200 ml 중 1-(t-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-온 25.42 g (137.2 mM)의 용액에 실온에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 물로 세정하고, 수성층을 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 6/1 내지 3/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 8.201 g (23%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.280 (3H, t, 7.1 Hz), 1.472 (9H, s), 3.146 (2H, s), 4.119-4.226 (6H, m), 5.613-5.651 (1H, m).

3) t-부틸 3-(2-히드록시에틸)-2,5-디히드로피롤-1-카르복실레이트의 합성

테트라히드로푸란 150 ml 중 리튬 알루미늄 히드라이드 1.22 g (32.1 mM)의 현탁액에 테트라히드로푸란 50 ml 중 t-부틸 3-(에톡시카르보닐메틸)-2,5-디히드로피롤-1-카르복실레이트 8.201 g (32.122 mM)의 용액을 빙냉하에 적가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 빙냉하에 에틸 아세테이트를 첨가하여 과량의 리튬 알루미늄 히드라이드를 분해시키고, 백색 침전물이 형성될 때까지 물을 첨가하였다. 침전물을 셀라이트를 이용하여 여과하고 셀라이트를 에틸 아세테이트 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 4.826 g (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.473 (9H, s), 1.767 (1H, br s), 2.387 (2H, br t, 6.2 Hz), 3.769 (2H,

t, 6.3 Hz), 4.083-4.139 (4H, m), 5.499-5.537 (1H, m).

4) N-[2-[1-(t-부톡시카르보닐)-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일]에틸]프탈이미드의 합성

디에틸 에테르 100 ml 중 t-부틸 3-(2-히드록시에틸)-2,5-디히드로피롤-1-카르복실레이트 4.818 g (22.590 mM) 및 트리에틸아민 4.72 ml (33.9 mM)의 용액에 메탄술폰닐 클로리드 2.10 ml (27.1 mM)을 빙냉하에 적가하고, 혼합물을 0°C에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 100 ml의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, 4.60 g (24.8 mM)의 포타슘 프탈이미드를 첨가한 후, 혼합물을 100°C에서 5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 교반시키고, 형성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 물로 린스하고, 건조시켜 표제화합물을 수득하였다. 담갈색 고형물. 수율 5.522 g (71%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.482 (9H, s), 2.498 (2H, t, 6.9 Hz), 3.848 (2H, t, 7.1 Hz), 4.075 (4H, s), 5.504 (1H, s), 7.702-7.744 (2H, m), 7.832-7.874 (2H, m).

참조예 5

1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸아민 디히드로클로리드의 합성

1) N-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸]프탈이미드의 합성

아세트니트릴 150 ml 중 3-피페리딘메탄올 10.07 g (87.43 mM) 및 1-브로모-3-페닐프로판 19.1 g (96.2 mM)의 용액에 포타슘 카보네이트 18.1 g (131 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 일간 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 조 1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-메탄올을 수득하였다. 상기 조 생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다. 테트라히드로푸란 150 ml 중 상기 조 1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-메탄올 및 트리에틸아민 14.6 ml (105 mM)의 용액에 테트라히드로푸란 50 ml 중 메탄술폰닐 클로리드 11.0 g (96.2 mM)의 용액을 빙냉하에 적가하고, 혼합물을 보통온도에서 0.5 시간동안 더 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 500 ml의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, 포타슘 프탈이미드 17.8 g (96.2 mM)을 첨가한 후, 혼합물을 100°C에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/1 내지 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 25.905 g (82%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 0.954-1.123 (1H, m), 1.437-1.153 (8H, m), 2.336 (2H, t, 7.9 Hz), 2.595 (2H, t, 7.7 Hz), 2.752-2.807 (2H, m), 3.542 (1H, dd, 7.0 Hz, 13.6 Hz), 3.624 (1H, dd, 6.9 Hz, 13.7 Hz), 7.105-7.295 (5H, m), 7.666-7.769 (2H, m), 7.804-7.871 (2H, m).

2) N-t-부톡시카르보닐-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸]아민의 합성

에탄올 50 ml 중 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸]프탈이미드 10.770 g (29.713 mM)의 용액에 히드라진 모노히드레이트 1.44 ml (29.7 mM)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 디-t-부틸 디카보네이트 7.78 g (35.7 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 수산화나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/1 내지 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

담황색 액체. 수율 8.914 g (90%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 0.846-1.117 (1H, m), 1.434 (9H, s), 1.568-1.960 (8H, m), 2.339 (2H, t, 7.5 Hz), 2.616 (2H, t, 7.9 Hz), 2.757-2.835 (2H, m), 3.009 (2H, br s), 4.607 (1H, br s), 7.133-7.318 (5H, m).

3) 1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸아민 디히드로클로리드의 합성

메탄올 50 ml 중에 N-t-부톡시카르보닐-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸]아민 8.902 g을 용해시키고, 농축 염산 10 ml을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 농축시켜 표제화합물을 수득하였다.

담황색 거품. 수율 8.200 g (100%)

¹H-NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ: 1.212-1.434 (1H, m), 1.785-2.438 (6H, m), 2.728 (2H, t, 7.6 Hz), 2.776-3.032 (4H, m), 3-.153 (2H, t, 8.6 Hz), 3.538-3.690 (2H, m), 7.161-7.347 (5H, m).

참조예 6

1-(3-페닐프로판-1-일)-4,4'-비피페리딘 디히드로클로리드의 합성

1) 1-t-부톡시카르보닐-1'-(3-페닐프로판-1-일)-4,4'-비피페리딘의 합성

에탄올 150 ml 중 4,4'-비피페리딘 10.98 g (45-52 mM) 및 1-브로모-3-페닐프로판 9.06 g (45.5 mM)의 용액에 포타슘 카보네이트 18.9 g (137 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 일간 교반시켰다. 상기 반

응혼합물을 여과하고, 여액으로부터 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 100 ml 의 테트라히드로푸란 중에 용해시키고, 디-t-부틸 디카보네이트 11.9 g (54.6 mM) 을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 6 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 수산화나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1 에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 고형물. 수율 3.597 g (20%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.009-1.381 (6H, m), 1.451 (9H, s), 1.628-1.683 (4H, m), 1.744-1.896 (4H, m), 2.333 (2H, t, 7.7 Hz), 2.575-2.689 (4H, m), 2.946 (2H, br d, 11.8 Hz), 4.064-4.169 (2H, m), 7.127-7.305 (5H, m).

2) 1-(3-페닐프로판-1-일)-4,4'-비피페리딘 디히드로클로리드의 합성

메탄올 20 ml 중에 1-t-부톡시카르보닐-1'-(3-페닐프로판-1-일)-4,4'-비피페리딘 3.425 g (8-860 mM) 을 용해시키고, 농축 염산 5 ml 을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 6 시간동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고 메탄올-디에틸 에테르로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

담황색 고형물. 수율 2.965 g (93%)

¹H-NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ: 1.413-1.659 (6H, m), 1.9452.170 (6H, m), 2.715 (2H, t, 7.5 Hz), 2.860-3.131 (6H, m), 3.413 (2H, br di 12.6 Hz), 3.595 (2H, br di 12.4 Hz), 7.157-7.335 (5H, m).

참조예 7

N-[2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메틸]프탈이미드의 합성

1) (7,7-디메틸-5,9-디히드로-6,8-디옥사벤조시클로헥텐-2-일)메탄올의 합성

테트라히드로푸란 1300 ml 중 리튬 알루미늄 히드라이드 25.1 g (661 mM) 의 현탁액에 1,3-디옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-5-카르복실산 (트리멜리틱 무수물) 50.77 g (264.2 mM) 을 소량으로 나누어 병냉하에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 일간 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 병냉하에 에틸 아세테이트를 첨가하여 과량의 리튬 알루미늄 히드라이드를 분해시키고, 백색 침전물이 형성될 때까지 물을 첨가하였다. 침전물을 셀라이트를 이용하여 여과하고 셀라이트를 에틸 아세테이트 및 에탄올로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 수득된 조 [2,4-비스(히드록시메틸)페닐]메탄올을 N,N-디메틸포름아미드 100 ml 중에 용해시켰다. 그후, 아세톤 100 ml, 2,2-디메톡시프로판 70 ml, 및 DL-10 캄포르 술폰산 5 g 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 수산화나트륨 수용액으로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 20.20 g (37%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.502 (6H, s), 1.654 (1H, br s), 4.630 (2H, s), 4.839 (4H, s), 7.044 (1H, d, 7.8 Hz), 7.063 (1H, s), 7.152 (1H, d, 7.8 Hz).

2) t-부틸-(7,7-디메틸-5,9-디히드로-6,8-디옥사벤조시클로헥텐-2-일)메톡시디페닐실란의 합성

N,N-디메틸포름아미드 20 ml 중 (7,7-디메틸-5,9-디히드로-6,8-디옥사벤조시클로헥텐-2-일)메탄올 3.227 g (15.495 mM) 및 이미다졸 1.27 g (18.6 mM) 의 용액에 t-부틸클로로디페닐실란 4.69 g (17.0 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 및 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 30/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 6.504 g (94%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.079 (9H, s), 1.511 (6H, s), 4.720 (2H, s), 4.837 (2H, s), 4.853 (2H, s), 7.011 (1H, s), 7.031 (1H, d, 8.0 Hz), 7.157 (1H, d, 7.8 Hz), 7.326 (6H, m), 7.659-7.718 (4H, M).

3) [4-(t-부틸디페닐실록시메틸)-2-히드록시메틸페닐]메탄올의 합성

테트라히드로푸란-물 (4:1) 50 ml 중 t-부틸-(7,7-디메틸-5,9-디히드로-6,8-디옥사벤조시클로헥텐-2-일)메톡시디페닐실란 6.175 g (13-825 mM) 의 용액에 트리플루오로아세트산 2 ml 을 병냉하에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 5.720 g (100%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.090 (9H, s), 2.973 (2H, br s), 4.663 (4H, s), 4.749 (2H, s), 7.257-7.459 (14H, m), 7.656-7.702 (4H, m).

4) 5-(t-부틸디페닐실록시메틸)-2(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌의 합성

아세토니트릴 100 ml 중 (4-(t-부틸디페닐실록시메틸)-2-히드록시메틸페닐]메탄올 5.867 g (14.429 mM) 및

N,N-디이소프로필에틸아민 12.6 ml (72.1 mM) 의 용액에 아세트니트릴 10 ml 중 메탄술폰일 클로리드 3.47 g (30.3 mM) 의 용액을 병병하에 적가하고, 혼합물을 0°C 에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 3-페닐프로필아민 2.15 g (15.9 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 80°C 에서 밤새 교반시켰다. 그 후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 중탄산나트륨 수용액으로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 상에서 건조시키고 MgSO₄ 및 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 6/1 내지 3/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

갈색 액체. 수율 3.710 g (51%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.080 (9H, s), 1.845-1.995 (2H, m), 2.739 (2H, t, 7.7 Hz), 2.754 (2H, t, 7.3 Hz), 3.919 (4H, s), 4.747 (2H, s), 7.155-7.469 (14H, m), 7.668-7.727 (4H, m).

5) 2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메탄올의 합성

테트라히드로푸란 50 ml 중 5-(t-부틸디페닐실록시메틸)-2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌 3.699 g (7.316 mM) 의 용액에 1.0N-테트라부틸암모늄 플루오리드-테트라히드로푸란 8.78 ml (8.78 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/1 내지 에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

갈색 액체. 수율 1.840 g (94%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.846-1.998 (2H, m), 2.414 (1H, br s), 2.720 (2H, t, 7.7 Hz), 2.736 (2H, t, 7.5 Hz), 3.854 (2H, s), 3.894 (2H, s), 4.597 (2H, s), 7.078 (1H, s), 7.123 (2H, s), 7.154-7.336 (5H, M).

6) N-[2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메틸]프탈이미드의 합성

테트라히드로푸란 50 ml 중 2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메탄올 1.835 g (6.863 mM) 및 트리에틸아민 1.43 ml (10.3 mM) 용액에 메탄술폰일 클로리드 0.64 ml (8.24 mM) 을 병병하에 적가하고, 혼합물을 0°C 에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 수득된 조 2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메틸 메탄술폰네이트를 N,N-디메틸포름아미드 60 ml 에 용해시키고, 포타슘 프탈이미드 1.40 g (7.55 mM) 을 첨가한 후, 혼합물을 100°C 에서 4 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모은 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 2/1) 로 정제하여 목적화합물 및 프탈이미드의 혼합물을 수득하였다. 상기 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 수산화나트륨 수용액 및 염화나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세정하였다. 이후, 무수 소듐 술페이트 (Na₂SO₄) 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 0.401 g (15%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.806-1.953 (2H, m), 2.705 (4H, t, 7.6 Hz), 3.876 (4H, s), 4.817 (2H, s), 7.112-7.319 (8H, m), 7.673-7.755 (2H, m), 7.794-7.873 (2H, m).

참조에 8

N-[4-[4-(2-클로로벤질리덴)피페리디노]-부틸]프탈이미드의 합성

1) 1-(t-부톡시카르보닐)-4-(2-클로로벤질리덴)피페리딘의 합성

메탄올 50 ml 중 1-(t-부톡시카르보닐)-4-피페리딘 9.199 g (46.168 mM) 및 2-클로로벤질트리페닐포스포늄 클로리드 19.5 g (46.2 mM) 의 용액에 28% 소듐 메톡시드-메탄올 8.91 g (46.2 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 36 시간동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 침전물 (트리페닐포스핀 옥시드) 을 여과하고, 디에틸 에테르로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 9/1 내지 6/1) 로 정제하고, 냉각 헥산으로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 1.473 g (10%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.474 (9H, s), 2.277-2.396 (4H, m), 3.405 (2H, t, 5.8 Hz), 3.531 (2H, t, 5.7 Hz), 6.356 (1H, s), 7.193 (3H, s), 7.354-7.402 (1H, m).

2) N-[4-[4-(2-클로로벤질리덴)피페리디노]부틸]프탈이미드의 합성

메탄올 20 ml 중 1-(t-부톡시카르보닐)-4-(2-클로로벤질리덴)피페리딘 1.428 g (4.639 mM) 의 용액에 농축 염산 3 ml 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50°C 에서 2 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 조 4-(2-클로로벤질리덴)피페리딘 히드로클로리드를 회수하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

상기 조 4-(2-클로로벤질리덴)피페리딘 히드로클로리드, 4-브로모부틸프탈이미드 1.31 g (4.64 mM), 및 포타슘 카보네이트 1.28 g (9.28 mM) 를 N,N-디메틸포름아미드 20 ml 중에 100°C 에서 밤새 함께 교반시

켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 1.560 g (82%)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 1.477-1.799 (4H, m), 2.341-2.438 (8H, m), 2.537 (2H, t, 5.5 Hz), 3.715 (2H, t, 6.8 Hz), 6.265 (1H, s), 7.098-7.197 (3H, m), 7.345-7.378 (1H, m), 7.682-7.748 (2H, m), 7.796-7.862 (2H, m).

참조예 9

N-[4-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)부틸]-프탈이미드의 합성

4-히드록시-4-페닐피페리딘 2.501 g (14.110 mM), 4-브로모부틸프탈이미드 3.98 g (14.1 mM), 및 포타슘 카보네이트 3.90 g (28.2 mM) 의 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 30 ml 중에 100°C 에서 1 일간 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 물을 첨가하고, 교반시킨 후, 생성된 침전물을 수집하고, 물로 린스하고, 건조시켜 표제화합물을 수득하였다.

담황색 고형물. 수율 3.835 g (72%)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 1.507-1.768 (7H, m), 2.137 (2H, dt, 4.3 Hz, 13.0 Hz), 2.361-2.476 (4H, m), 2.773-2.830 (2H, m), 3.727 (2H, t, 6.9 Hz), 7.209-7.389 (3H, m), 7.488-7.532 (2H, m), 7.686-7.748 (2H, m), 7.801-7.863 (2H, m).

참조예 10

N-[2-히드록시-3-(4-페닐피페리디노)프로판-1-일]프탈이미드의 합성

에탄올 50 ml 중 N-(2,3-에폭시프로판-1-일)프탈이미드 1.980 g (9.744 mM) 및 4-페닐피페리딘 1.73 g (10.7 mM) 의 용액을 1 시간동안 환류시키고, 끝날 무렵 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1 내지 1/1)로 정제하고, 디에틸 에테르-헥산으로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 2.113 g (60%)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 1.560-1.835 (4H, m), 2.083 (1H, dt, 2.8 Hz, 11.6 Hz), 2.335-2.579 (4H, m), 2.910-3.088 (2H, m), 3.730 (1H, dd, 5.0 Hz, 13.8 Hz), 3.841 (1H, dd, 6.7 Hz, 13.7 Hz), 4.004-4.130 (1H, m), 7.149-7.332 (5H, m), 7.700-7.763 (2H, m), 7.830-7.911 (2H, m).

참조예 11

N-[2-[(4-페닐피페리디노)메틸]벤질]프탈이미드의 합성

1) 2-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)벤질 알코올의 합성

1,2-디메톡시에탄 100 ml 중 1,2-벤젠디메탄올 14.074 g (101.86 mM) 의 용액에 60% 소듐 히드라이드의 액체 파라핀 현탁액 4.07 g (102 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 1,2-디메톡시에탄 50 ml 중 t-부틸클로로디메틸실란 15.4 g (102 mM) 의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 9/1 내지 3/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 22.792 g (89%)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 0.127 (6H, s), 0.921 (9H, s), 3.219 (1H, br t, 5.9 Hz), 4.681 (2H, d, 5.2 Hz), 4.807 (2H, s), 7.258-7.405 (4H, m).

2) N-[2-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)벤질]프탈이미드의 합성

디에틸 에테르 150 ml 중 2-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)벤질 알코올 1.413 g (45.213 mM) 및 트리에틸아민 7.56 ml (54.3 mM) 의 용액에 메탄술포닐 클로리드 5.70 g (49.7 mM) 을 빙냉하에 적가하고, 혼합물을 0°C 에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 150 ml 중에 용해시키고, 포타슘 프탈이미드 9.21 g (49.7 mM)을 첨가한 후, 혼합물을 100°C 에서 3 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 9/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 15.021 g (87%)

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 0.112 (6H, s), 0.938 (9H, s), 4.929 (2H, s), 4.971 (2H, s), 7.189-7.426 (4H, m), 7.693-7.755 (2H, m), 7.818-7.880 (2H, m).

3) N-[2-(히드록시메틸)벤질]프탈이미드의 합성

메탄올 50 ml 중 N-(2-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)벤질)프탈이미드 15.021 g (39.368 mM) 의 용액에 농축 염산 5 ml 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 10 분간 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물-디에틸 에테르에 부어넣고, 생성된 침전물을 회수하고, 물 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하고, 건조시켜 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 8.743 g (83%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 3.033 (1H, br s), 4.891 (2H, s), 5.004 (2H, s), 7.219-7.310 (2H, m), 7.1362-7.418 (2H, m), 7.699-7.761 (2H, m), 7.809-7.871 (2H, m).

4) N-[2-[(4-페닐피페리디노)메틸]벤질]프탈이미드의 합성

테트라히드로푸란 50 ml 중 N-[2-(히드록시메틸)벤질]프탈이미드 2.704 g (10.117 mM) 및 트리에틸아민 1.69 ml (12.1 mM) 의 용액에 메탄술폰닐 클로리드 0.86 ml (11.1 mM) 을 빙냉하에 첨가하고, 혼합물을 0 °C 에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 50 ml 중에 용해시키고, 4-페닐피페리딘 1.79 g (11.1 mM) 및 포타슘 카보네이트 2.80 g (20.2 mM) 을 첨가한 후, 혼합물을 100 °C 에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 6/1 내지 3/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 2.722 g (66%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.506-1.791 (4H, m), 2.080 (2H, dt, 2.3 Hz, 11.5 Hz), 2.482 (1H, tt, 3.9 Hz, 11.9 Hz), 2.989 (2H, br d, 11.4 Hz), 3.716 (2H, s), 5.123 (2H, s), 7.134-7.376 (9H, m), 7.671-7.759 (2H, m), 7.819-7.882 (2H, m).

참조에 12

4-(4-페닐피페리디노메틸)피페리딘 디히드로클로리드의 합성

1) t-부틸 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

디클로로메탄 150 ml 중 4-피페리딜메탄올 5.792 g (50.287 mM) 의 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 12.1 g (55.3 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 밤새 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 조 t-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 회수하였다. 상기 조 생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다. 아세트니트릴 100 ml 중 상기 조 t-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 및 탄소 테트라브로미드 18.3 g (55.3 mM) 의 용액에 트리페닐포스핀 14.5 g (55.3 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 3 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고, 교반후, 생성된 침전물 (트리페닐포스핀 옥사이드)을 여과하고, 디에틸 에테르로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 30/1 내지 15/1 내지 9/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 12.126 g (82%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.075-1.284 (2H, m), 1.454 (9H, s), 1.702-1.854 (3H, m), 2.693 (2H, br t, 12.5 Hz), 3.294 (2H, d, 5.8 Hz), 4.135 (2H, br d, 12.8 Hz).

2) t-부틸 4-(4-페닐피페리디노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

t-부틸 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 3.081 g (11.075 mM), 4-페닐피페리딘 1.96 g (12.2 mM), 및 포타슘 카보네이트 3.06 g (22.2 mM) 의 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 20 ml 중에 110 °C 에서 4 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 3/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 3.550 g (89%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 0.989-1.189 (2H, m), 1.460 (9H, s), 1.557-1.830 (7H, m), 1.949-2.077 (2H, m), 2.193 (2H, d, 6.6 Hz), 2.403-2.559 (1H, m), 2.696 (2H, br t, 11.9 Hz), 2.970 (2H, br d, 11.2 Hz), 4.068-4.174 (2H, m), 7.153-7.339 (5H, m).

3) 4-(4-페닐피페리디노메틸)피페리딘 디히드로클로리드의 합성

메탄올 30 ml 중 t-부틸 4-(4-페닐피페리디노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 3.550 g (9.902 mM) 의 용액에 농축 염산 5 ml 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 증류시키고, 잔류물을 에탄올-디에틸 에테르로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

담황색 고형물. 수율 2.972 g (91%)

¹H-NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ : 1.478-1.692 (2H, m), 2.051-2.390 (7H, m), 2.835-3.233 (7H, m), 3.455 (2H, br d, 12.8 Hz), 3.752 (2H, br d, 12.8 Hz), 7.180-7.369 (5H, m).

참조에 13

N-[4-(4-페닐피페리디노)시클로헥실]메틸]프탈이미드의 합성

1) 1,5-디브로모-3-페닐펜탄의 합성

테트라히드로푸란 (500 ml)-디에틸 에테르 (200 ml) 중 리튬 알루미늄 하이드리드 9.10 g (240 mM) 의 현탁액에 테트라히드로푸란 100 ml 중 3-페닐글루타르산 24.960 g (119.9 mM) 의 용액을 병냉하에 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 침전물이 형성될 때까지 병냉하에 물을 점진적으로 적가하였다. 침전물을 쉐라이트를 이용하여 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켜 조 3-페닐펜탄-1,5-디올을 수득하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다. (갈색 액체, 수율 19.19 g).

아세트니트릴 300 ml 중 조 3-페닐펜탄-1,5-디올 및 탄소 테트라브로미드 74.2 g (224 mM) 의 용액에 트리페닐포스핀 58.7 g (224 mM) 을 병냉하에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 희석하고, 교반시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 헥산을 첨가하고, 교반시킨 후, 침전물을 여과하고, 헥산으로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 20/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 25-963 g (71%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 2.119-2.223 (4H, m), 2.983-3.337 (5H, m), 7.176-7.386 (5H, m).

2) 메틸 4-아미노시클로헥산카르복실레이트 히드로클로리드의 합성

4-아미노시클로헥산카르복실산 5.109 g (35.680 mM) 에 10% HCl/메탄올 50 ml 을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 메탄올-디에틸 에테르로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 6.624 g (96%)

¹H-NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ : 1.460-1.936 (6H, m), 2.073-2.187 (3H, m), 2.639-2.702 (1H, m), 3.187 (1H, br s), 3.696 (3H, s).

3) 메틸 4-(4-페닐피페리디노)시클로헥산카르복실레이트의 합성

아세트니트릴 100 ml 중 메틸 4-아미노시클로헥산카르복실레이트 히드로클로리드 3.896 g (20.117 mM), 1,5-디브로모-3-페닐펜탄 6.77 g (22.1 mM), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 14.0 ml (80.5 mM) 의 용액을 1 일간 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 3/1 내지 1/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 2.825 g (47%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.294-1.811 (10H, m), 2.046-2.609 (7H, m), 3.034 (2H, d, 11.4 Hz), 3.668 (0.6H, s), 3.691 (2.4H, s), 7.150-7.336 (5H, m).

4) 4-(4-페닐피페리디노)시클로헥실메탄올의 합성

테트라히드로푸란 50 ml 중 리튬 알루미늄 하이드리드 0.36 g (9-37 mM) 의 현탁액에 테트라히드로푸란 50 ml 중 메틸 4-(4-페닐피페리디노)시클로헥산카르복실레이트 2.825 g (9.372 mM) 의 용액을 병냉하에 적가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 병냉하에 에틸 아세테이트를 첨가하여 과량의 리튬 알루미늄 하이드리드를 분해시켰다. 그 후, 백색 침전물이 형성될 때까지 물을 첨가하였다. 침전물을 쉐라이트를 이용하여 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 고형물 잔류물을 디에틸 에테르-헥산으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 2.160 g (84%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 0.885-2.007 (15H, m), 2.108-2.553 (4H, m), 3.013-3.123 (2H, m), 3.460 (0.4H, d, 6.2 Hz), 3.611 (1.6H, d, 6.6 Hz), 7.140-7.341 (5H, m).

5) N-[4-(4-페닐피페리디노)시클로헥실]메틸]프탈이미드의 합성

테트라히드로푸란 50 ml 중 4-(4-페닐피페리디노)시클로헥실메탄올 1.986 g (7.264 mM) 및 트리에틸아민 1.21 ml (8.72 mM) 의 용액에 메탄술포닐 클로리드 0.62 ml (7.99 mM) 을 병냉하에 적가하고, 혼합물을 0 °C 에서 5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 50 ml 의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, 1.48 g (7.99 mM) 의 포타슘 프탈이미드를 첨가한 후, 혼합물을 100 °C 에서 밤새 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 교반시키고, 생성된 침전물 여과에 의해 수집하고, 물로 린스하고, 건조시켜 표제화합물을 수득하였다.

담갈색 고형물. 수율 0.567 g (19%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.000-1.368 (2H, m), 1.669-1.958 (12H, m), 2.238-2.517 (3H, m), 2.885-3.150 (2H, m), 3.545 (1.6H, d, 6.6 Hz), 3.699 (0.4H, d, 7.6 Hz), 7.140-7.325 (5H, m), 7.695-7.757

(2H, m), 7.808-7.873 (2H, m).

참조예 14

N-(1-벤즈히드릴피페리딘-4-일메틸)프탈이미드의 합성

1) 1-벤즈히드릴피페리딘-4-일메탄올의 합성

N,N-디메틸포름아미드 20 ml 중에, 4-피페리딜메탄올 히드로클로리드 2.291 g (15.108 mM), 브로모디페닐메탄 4.48 g (18.1 mM), 및 포타슘 카보네이트 6.26 g (45.3 mM) 을 100°C 에서 3.5 일간, 이후 150°C 에서 2 시간동안 함께 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = @/1 내지 2/1 내지 1/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 0.347 g (8.2%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.209-1.696 (6H, m) , 1.841 (2H, t, 11.7 Hz), 2.910 (2H, d, 12.2 Hz), 3.500 (2H, br s), 4.235 (1H, s), 7.127-7.305 (6H, m), 7.385-7.426 (4H, m).

2) N-(1-벤즈히드릴피페리딘-4-일메틸)-프탈이미드의 합성

테트라히드로푸란 30 ml 중 1-벤즈히드릴피페리딘-4-일메탄올 0.450 g (1.599 mM) 및 트리에틸아민 0.33 ml (2.40 mM) 의 용액에 메탄술폰닐 클로리드 0.15 ml (1.92 mM) 을 빙냉하에 적가하고, 혼합물을 0°C 에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 25 ml 중에 용해시키고, 포타슘 프탈이미드 0.36 g (1.92 mM) 을 첨가한 후, 혼합물을 100°C 에서 밤새 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 6/1 내지 3/1) 로 정제하고, 디에틸 에테르-헥산으로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물.- 수율 0.178 g (27%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.291-1.496 (2H, m) , 1.596 (2H, br d, 13.0 Hz), 1.683-1.846 (3H, m), 2.868 (2H, d, 11.8 Hz), 3.595 (2H, d, 7.0 Hz), 4.222 (1H, s), 7.101-7.286 (6H, m), 7.345-7.456 (4H, m), 7.643-7.735 (2H, m), 7.782-7.867 (2H, M).

참조예 15

1-(4-아미노부탄-1-일)-4-페닐피페리딘의 합성

1) 4-(4-페닐피페리딘-1-일)부탄-1-일프탈이미드의 합성

아세트니트릴 (30 ml) 중 4-페닐피페리딘 5.00 g (31 mM), N-(4브로모부틸)프탈이미드 8.75 g (31 mM), 및 트리에틸아민 6.5 ml (46.6 mM) 의 용액을 질소하에서 62 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올-에틸 아세테이트 5-10%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

백색 고형물. 수율 10.38 g (92%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.49-1.88 (m, 8H), 1.95-2.14 (m, 2H), 2.32-2.57 (m, 3H), 3.04 (br d, J=11.4 Hz, 2H), 3.73 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.11-7.35 (m, 5H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.78-7.90 (m, 2H).

2) 1-(4-아미노부탄-1-일)-4-페닐피페리딘의 합성

에탄올 (160 ml) 중 4-(4-페닐피페리딘-1-일)부탄-1-일프탈이미드 10.38 g (28.64 mM) 의 용액에 히드라진 모노히드레이트 4.2 ml (86-58 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1.5 시간동안 환류시켰다. 형성된 백색 고형물을 여과하고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 수산화나트륨 수용액으로 희석시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

담황색 고형물. 수율 6.49 g (98%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.39-1.63 (m, 4H) , 1.72-1.90 (m, 6H), 2.35-2.58 (m, 3H), 2.73 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.07 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 7.15-7.35 (m, 5H).

참조예 16

1-(3-아미노프로판-1-일)-4-페닐피페리딘의 합성

1) 일반적으로 참조예 15-1) 의 방법을 수행하여 백색 고형물 형태로 3-(4-페닐피페리딘-1-일)프로판-1-일프탈이미드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.40-1.79 (m, 4H), 1.83-2.04 (m, 4H), 2.30-2.51 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.79 (t, J=7.0 Hz, 2H), 7.03-7.32 (m, 5H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.80-

7.90 (m, 2H).

2) 일반적으로 참조예 15-2)의 방법을 수행하여 백색 고형물 형태로 1-(3-아미노프로판-1-일)-4-페닐피페리딘을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.61-1.90 (m, 6H), 1.94-2.12 (m, 2H), 2.29-2.59 (m, 5H), 2.81 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.00-3.15 (m, 2H), 7.07-7.38 (m, 5H).

참조예 17

1-(4-아미노부탄-1-일)-4-벤질피페리딘 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 참조예 15-1)의 방법을 수행하여 황색 오일 형태로 4-(4-벤질피페리딘-1-일)부탄-1-일프탈이미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.17-1.96 (m, 11H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.51 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.70 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.10-7.31 (m, 5H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.78-7.86 (m, 2H).

2) 1-(4-아미노부탄-1-일)-4-벤질피페리딘 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (30 ml) 중 4-(4-벤질피페리딘-1-일)부탄-1-일프탈이미드 9.66 g (25.7 mM)의 용액에 히드라진 모노히드레이트 1.9 ml (39.2 mM)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 형성된 백색 고형물을 여과하고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 수산화나트륨 수용액으로 희석시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물 (유리 화합물)을 수득하였다. 에탄올 (30 ml) 상기 유리 화합물 (6.39 g)의 용액에 12N-염산 (10 ml)을 실온에서 첨가하고, 수분후, 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 디에틸 에테르를 첨가하였다. 형성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

백색 결정. 수율 5.84 g (71%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-1.88 (m, 9H), 2.68-3.50 (m, 10H), 7.14-7.36 (m, 5H), 7.92-8.24 (m, 2H).

참조예 18

1-(3-아미노프로판-1-일)-4-벤질피페리딘 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 참조예 15-1)의 방법을 수행하여 백색 고형물 형태로 3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로판-1-일프탈이미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.94-1.19 (m, 2H), 1.29-1.95 (m, 7H), 2.30-2.47 (m, 4H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.74 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.04-7.32 (m, 5H), 7.65-7.77 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H).

2) 1-(3-아미노프로판-1-일)-4-벤질피페리딘 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (50 ml) 중 3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로판-1-일프탈이미드 9.22 g (25.4 mM)의 용액에 히드라진 모노히드레이트 1.8 ml (37.1 mM)를 실온에서 3 시간 동안 첨가하였다. 형성된 백색 고형물을 여과한 후, 디-t-부틸 디카보네이트 12.0 ml (52.2 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석시키고, 클로로포름으로 세정하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올-에틸 아세테이트 10-20%)로 정제하였다. 상기 유리 화합물에, 12N-염산 (8 ml)을 실온에서 첨가하고, 수분후, 교반시켰다. 상기 반응혼합물에, 에탄올을 첨가하고, 이후 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 처리하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

백색 결정. 수율 3.11 g (40%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.44-1.85 (m, 4H), 1.93-2.11 (m, 2H), 2.70-2.96 (m, 4H), 3.01-3.47 (m, 6H), 7.13-7.37 (m, 5H), 8.02-8.36 (m, 2H).

참조예 19

1-(4-아미노부탄-1-일)-4-페닐피페라진 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 참조예 15-1)의 방법을 수행하여 녹황색 결정 형태로 4-(4-페닐피페라진-1-일)부탄-1-일프탈이미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.83 (m, 4H), 2.44 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 4H), 3.73 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.81-6.97 (m, 3H), 7.18-7.32 (m, 2H), 7.66-7.78 (m, 2H), 7.78-7.90 (m, 2H).

2) 일반적으로 참조예 17-2)의 방법을 수행하여 백색 결정 형태로 1-(4-아미노부탄-1-일)-4-페닐피페라진 트리히드로클로리드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.54-1.95 (m, 4H), 2.70-2.91 (m, 2H), 2.98-3.31 (m, 6H), 3.45-3.60

(m, 2H), 3.69-3.1 (m, 2H), 5.65-6.03 (m, 3H), 6.84-6.91 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H).

참조예 20

1-(3-아미노프로판-1-일)-4-페닐피페라진 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 참조예 15-1)의 방법을 수행하여 백색 결정 형태로 3-(4-페닐피페라진-1-일)-프로판-1-일프탈이미드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.82-1.98 (m, 2H), 2.43-2.59 (m, 6H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.80 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.78-6.91 (m, 3H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.79-7.90 (m, 2H).

2) 일반적으로 참조예 17-2)의 방법을 수행하여 백색 결정 형태로 1-(3-아미노프로판-1-일)-4-페닐피페라진 트리히드로클로리드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.00-2.21 (m, 2H), 2.82-3.02 (m, 2H), 3.02-3.35 (m, 6H), 3.44-3.61 (m, 2H), 3.72-3.90 (m, 2H), 5.86-6.25 (m, 3H), 6.81-6.93 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 8.12-8.38 (m, 2H).

참조예 21

1-(4-아미노부탄-1-일)-4-벤질피페라진 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 참조예 15-1)의 방법을 수행하여 황갈색 오일 형태로 4-(4-벤질피페라진-1-일)-부탄-1-일프탈이미드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.45-1.79 (m, 4H), 2.31-2.57 (m, 10H), 3.49 (s, 2H), 3.70 (t, J=6.9 Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 2H).

2) 일반적으로 참조예 17-2)의 방법을 수행하여 백색 결정 형태로 1-(4-아미노부탄-1-일)-4-벤질피페라진 트리히드로클로리드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.50-1.88 (m, 4H), 2.66-2.87 (m, 2H), 2.95-3.77 (m, 10H), 4.17-4.52 (m, 2H), 7.35-7.51 (m, 3H), 7.55-7.72 (m, 2H), 7.92-8.25 (m, 2H).

참조예 22

1-(3-아미노프로판-1-일)-4-벤질피페라진 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 참조예 15-1)의 방법을 수행하여 황갈색 오일 형태로 3-(4-벤질피페라진-1-일)-프로판-1-일프탈이미드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.78-1.93 (m, 2H), 2.23-2.53 (m, 10H), 3.40 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.78-7.88 (m, 2H).

2) 일반적으로 참조예 17-2)의 방법을 수행하여 백색 결정 형태로 1-(3-아미노프로판-1-일)-4-벤질피페라진 트리히드로클로리드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.93-2.13 (m, 2H), 2.80-3.01 (m, 2H), 3.11-3.93 (m, 10H), 4.29-4.52 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.59-7.73 (m, 2H), 8.00-8.28 (m, 2H).

참조예 23

2-(4-아미노부탄-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 참조예 15-1)의 방법을 수행하여 황색 고형물 형태로 4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-부탄-1-일프탈이미드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.54-1.93 (m, 4H), 2.54 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.69-2.74 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.70 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.94-7.14 (m, 4H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.78-7.89 (m, 2H).

2) 일반적으로 참조예 17-2)의 방법을 수행하여 백색 결정 형태로 2-(4-아미노부탄-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 디히드로클로리드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.52-1.75 (m, 2H), 1.79-2.01 (m, 2H), 2.71-3.75 (m, 8H), 4.17-4.35 (m, 1H), 4.40-4.58 (m, 1H), 7.13-7.32 (m, 4H), 7.98-8.29 (m, 3H), 11.10-11.32 (m, 1H).

참조예 24

2-(3-아미노프로판-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 의 방법을 수행하여 형태로 를 수득하였다

1) 일반적으로 참조예 15-1)의 방법을 수행하여 백색 결정 형태로 3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-프로판-1-일프탈이미드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.88-2.05 (m, 2H), 2.60 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.73-2.83 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.82 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.927.12 (m, 4H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 2H).

2) 일반적으로 참조예 17-2) 의 방법을 수행하여 형태로 2-(3-아미노프로판-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로 이소퀴놀린 디히드로클로리드를 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.03-2.26 (m, 2H), 2.82-3.13 (m, 2H), 3.17-3.75 (m, 6H), 4.18-4.36 (m, 1H), 4.44-4.61 (m, 1H), 7.12-7.38 (m, 4H), 8.02-8.45 (m, 3H).

참조예 25

3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-1-프로필아민의 합성

1) 3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-1-프로판올의 합성

에탄올 500 ml 중 3-(4-피페리딜)-1-프로판올 35.8 g (250 mM) 의 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 54.6 g (250 mM) 을 적가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산 = 1/1 에틸 아세테이트) 로 정제하여 담황색 오일 (50.2 g, 82%) 형태로 표제화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.96-1.41 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.49-1.78 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.62 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.04-4.10 (m, 2H).

2) 3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-1-프로필프탈이미드의 합성

디에틸 에테르 50 ml 중 3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-1-프로판올 4.87 g (20.0 mM) 및 트리에틸아민 5.6 ml (40.0 mM) 의 용액에 메탄술포닐 클로리드 1.86 ml (24.0 mM) 을 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 30 분동안 교반시켰다. 이후, 상기 반응혼합물을 빙냉수에 부어넣고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-1-프로필 메실레이트를 수득하였다. N,N-디메틸포름아미드 100 ml 중 상기 메실레이트의 용액에 포타슘 프탈이미드 3.70 g (20.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 100°C 에서 90 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응혼합물을 빙냉수에 부어넣고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 린스하고, 진공상태에서 건조시켜 백색 고형물 (20.24 g, 90%) 형태로 표제화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.94-1.37 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.57-1.80 (m, 4H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.68 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.04-4.10 (m, 2H), 7.70-7.87 (m, 4H).

3) 3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-1-프로필아민의 합성

에탄올 350 ml 중 3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-1-프로필프탈이미드 20.24 g (54.34 mM) 의 용액에 히드라진 모노히드레이트 7.9 ml (163 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 침전물 (프탈리드) 을 여과하고, 소량의 에탄올로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

담황색 오일. 수율 13.08 g (99%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.96-1.95 (m, 18H), 2.61-2.72 (m, 4H), 4.04-4.10 (m, 2H).

참조예 26

t-부틸 4-[(메틸아미노)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

1) N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)트리플루오로아세트아미드의 합성

아세트니트릴 (40 ml) 중 t-부틸 4-아미노메틸피페리딘-1-카르복실레이트 5.07 g (23.7 mM) 및 트리에틸아민 5.0 ml (35.9 mM) 의 용액에 에틸 트리플루오로아세트레이트 5.6 ml (47.1 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하였다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 담황색 고형물 (6.40 g, 87%) 형태로 표제화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.04-1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.60-1.82 (m, 3H), 2.62-2.76 (m, 2H), 2.78 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.07-4.18 (m, 2H), 6.33-6.48 (m, 1H).

2) N-메틸-N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)트리플루오로아세트아미드의 합성

질소하에서, 60% 소듐 히드라이드-액체 파라핀 0.21 g (5.25 mM) 을 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml) 중 N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)트리플루오로아세트아미드 1.51 g (4.87 mM) 의 용액에 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 40 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 메틸 메탄술포네이트 0.5 ml (5.90 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 112 시간동안 교반시켰다. 혼합물을 100°C 에서 2.5 시간 동안 더 교반시키고, 끝날 무렵에 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 이후, 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 수득된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산 40%) 으로 정제하여

표제화합물을 수득하였다.

무색 오일. 수율 1.32 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.30 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.96 (m, 3H), 2.56-2.77 (m, 2H), 3.04 (s, 0.78 H), 3.15 (s, 2.22H), 3.26-3.40 (m, 2H), 4.04-4.25 (m, 2H).

3) t-부틸 4-[(메틸아미노)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

에탄올중 N-메틸-N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)트리플루오로아세트아미드 1.32 g (4.07 mM)의 용액에 소듐 보로히드라이드 0.23 g (6.08 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 소듐 보로히드라이드 0.27 g (7.1 mM)을 더 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 시간동안 교반시켰다. 이후, 혼합물을 60°C에서 1.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 물을 첨가하여 반응을 정지시키고, 추출용으로 염화메틸렌을 첨가하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 증류시켜 무색 오일 (1.00 g, 정량) 형태로 표제화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.96-1.24 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.78 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.63-2.76 (m, 2H), 3.98-4.21 (m, 2H).

참조에 27

t-부틸 4-[(벤질아미노)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

1) 일반적으로 참조에 26-2)의 방법을 수행하여 무색 오일 형태로 N-벤질-N-[1-(t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)트리플루오로아세트아미드]를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.02-1.30 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.63 (m, 2H), 1.69-1.99 (m, 1H), 2.52-2.74 (m, 2H), 3.98-4.24 (m, 2H), 4.59-4.72 (m, 2H), 7.16-7.42 (m, 5H).

2) 일반적으로 참조에 26-3)의 방법을 수행하여 무색 오일 형태로 t-부틸 4(벤질아미노)메틸피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.96-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.47-1.78 (m, 3H), 2.51 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.54-2.78 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.95-4.18 (m, 2H), 7.19-7.44 (m, 5H).

참조에 28

2-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노에틸아민의 합성

1) 2-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노에탄올의 합성

아세트니트릴 (100 ml) 중 3-브로모-1-페닐프로판 7.6 ml (50 mM) 및 2-아미노에탄올 17.1 g (280 mM)의 용액을 16 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 클로로포름으로 희석시키고, 물 및 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 세정하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다.

잔류물을 클로로포름 (100 ml) 중에 용해시키고, 디-t-부틸 디카보네이트 11.5 ml (50 mM)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산 50%)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

수율 14.07 g (정량)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.73-1.95 (m, 2H), 2.61 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.15-3.44 (m, 4H), 3.67-3.80 (m, 2H), 7.12-7.35 (m, 5H).

2) 2-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노에틸프탈이미드의 합성

테트라히드로푸란 (100 ml) 중 2-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노에탄올 14.07 g (50 mM), 트리페닐포스핀 26.23 g (100 mM), 및 프탈이미드 14.71 g (100 mM)의 현탁액에 디에틸 아조디카르복실레이트 15.8 ml (100 mM)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 4.5 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가한 후, 냉각시켰다. 생성된 결정을 여과하고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산 20-30%)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

수율 13.34 g (65%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.30 (s, 9H), 1.74-1.95 (m, 2H), 2.59 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.13-3.36 (m, 2H), 3.41-3.55 (m, 2H), 3.76-3.90 (m, 2H), 7.09-7.32 (m, 5H), 7.63-7.92 (m, 4H).

3) 2-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노에틸아민의 합성

에탄올 (200 ml) 중 2-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노에틸프탈이미드 13.34 g (32.5 mM)의 용액에 히드라진 모노히드레이트 4.8 ml (99 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1.5 시간동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 여과하고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하였다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 담황색 오일의 조추출물 형태로 표제화합물을 수득하였다.

수율 9.84 g (정량)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.74-1.94 (m, 2H), 2.60 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.11-3.35 (m, 4H), 7.13-7.35 (m, 5H).

참조예 29

3-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노프로필아민의 합성

1) 일반적으로 참조예 28-1)의 방법을 수행하여 3-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노프로판올을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.55-1.94 (m, 4H), 2.54-2.66 (m, 2H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.29-3.43 (m, 2H), 3.46-3.62 (m, 2H), 7.12-7.33 (m, 5H).

2) 일반적으로 참조예 28-2)의 방법을 수행하여 3-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노프로필프탈이미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 9H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.55-2.63 (m, 2H), 3.13-3.31 (m, 4H), 3.68 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.12-7.31 (m, 5H), 7.68-7.87 (m, 4H).

3) 일반적으로 참조예 28-3)의 방법을 수행하여 담황색 오일 형태로 3-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노프로필아민을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.52-1.95 (m, 4H), 2.56-2.72 (m, 4H), 3.10-3.35 (m, 4H), 7.14-7.35 (m, 5H).

참조예 30

4-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노부틸아민의 합성

1) 일반적으로 참조예 28-1)의 방법을 수행하여 4-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노부탄올을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.47-1.65 (m, 4H), 1.74-1.95 (m, 2H), 2.60 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.11-3.29 (m, 4H), 3.60-3.72 (m, 2H), 7.12-7.33 (m, 5H).

2) 일반적으로 참조예 28-2)의 방법을 사용하여 4-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노부틸프탈이미드를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 9H), 1.47-1.92 (m, 6H), 2.54-2.62 (m, 2H), 3.09-3.27 (m, 4H), 3.70 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.10-7.32 (m, 5H), 7.68-7.89 (m, 4H).

3) 일반적으로 참조예 28-3)의 방법을 수행하여 담황색 오일 형태로 4-[N-t-부톡시카르보닐-N-(3-페닐프로판-1-일)]아미노부틸아민을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (s, 9H), 1.35-1.62 (m, 4H), 1.72-1.90 (m, 2H), 2.20-2.93 (m, 4H), 3.08-3.31 (m, 4H), 7.13-7.34 (m, 5H).

참조예 31

3-[N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)아미노]-프로판-1-일아민의 합성

1) N-(3-페닐프로판-1-일)트리플루오로아세트아미드의 합성

아세트니트릴 (70 ml) 중 3-페닐프로필아민 9.37 g (69.3 mM) 및 트리에틸아민 14 ml (100.4 mM)의 용액에 에틸 트리플루오로아세트레이트 16.4 ml (122.7 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이후, 용매를 증류시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하여 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

백색 결정. 수율 15.95 g (정량)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.86-2.04 (m, 2H), 2.69 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J=6.6, 6.6$ Hz, 2H), 6.16-6.43 (m, 1H), 7.09-7.41 (m, 5H).

2) N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)트리플루오로아세트아미드의 합성

질소하에서, 액체 파라핀중 소듐 히드라이드의 60% 현탁액 1.5 g (37.5 mM)을 0°C 에서 N,N-디메틸포름아미드 (70 ml) 중 N-(3-페닐프로판-1-일)트리플루오로아세트아미드 8.0 g (34.6 mM)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 40 분 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 메틸 메탄술포네이트 3.5 ml (41.3 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반시켰다. 그 후, 반응 시스템에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산 15%)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

담황색 오일. 수율 7.48 g (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.83-2.02 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 2H), 3.00 (s, 1.17H), 3.09 (s, 1.83H), 3.35-3.52 (m, 2H), 7.14-7.37 (m, 5H).

3) 3-[N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)아미노]프로판-1-일프탈이미드의 합성

에탄올 (30 ml) 중 N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)트리플루오로아세트아미드 4.0 g (16.3 mM) 의 용액에 소듐 보로하이드리드 1.23 g (32.5 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 15 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 담황색 오일 형태로 조 (3-페닐프로판-1-일)메틸아민 (2.5 g) 을 수득하였다. 상기 (3-페닐프로판-1-일)메틸아민 2.6 g (<16.3 mM), N-(3-브로모프로필)프탈이미드 4.81 g (17.9 mM), 및 트리에틸아민 3.0 ml (21.5 mM) 의 용액을 20 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올-에틸 아세테이트 20%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 오일. 수율 3.49 g (64%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.07-1.96 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.37-2.47 (m, 4H), 2.62 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.12-7.33 (m, 5H), 7.66-7.77 (m, 2H), 7.79-7.88 (m, 2H).

4) 3-[N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)아미노]프로판-1-일아민의 합성

에탄올 (50 ml) 중 3-[N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)아미노]프로판-1-일프탈이미드 3.49 (10.37 mM) 의 용액에 히드라진 모노하이드레이트 1.5 ml (30.92 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 40 분동안 환류시켰다. 형성된 고형물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 수산화나트륨을 사용하여 강염기성으로 만든 후, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

무색 오일. 수율 2.09 g (98%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.87 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.34-2.43 (m, 4H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.75 (s, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.13-7.36 (m, 5H).

참조예 32

4-[(3-페닐프로판-1-일)아미노메틸]-피페리딘의 합성

1) N-(3-페닐프로판-1-일)-N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)트리플루오로아세트아미드의 합성

질소하에서, 액체 파라핀중 소듐 하이드리드 60% 현탁액 0.25 g (6.25 mM) 을 N,N-디메틸포름아미드 (20 ml) 중 N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)트리플루오로아세트아미드 1.73 g (5.57 mM) 의 용액에 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 30 분동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 1-브로모-3-페닐프로판 1.0 ml (6.58 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5 시간, 이후 60°C 에서 1 시간동안 교반시켰다. 물을 첨가하여 반응을 정지시키고, 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을동안 교반시키고 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산 30%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 1.49 g (62%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.99-1.33 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.67 (m, 3H), 1.82-2.03 (m, 2H), 2.51-2.72 (m, 4H), 3.17-3.46 (m, 4H), 4.00-4.22 (m, 2H), 7.12-7.37 (m, 5H).

2) 4-((3-페닐프로판-1-일)아미노메틸)피페리딘의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-(3-페닐프로판-1-일)-N-[1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸]트리플루오로아세트아미드 1.49 g (3-48 mM) 의 용액에 12N-염산 1.0 ml (12 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 20 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 12N-염산 3 ml (36 mM) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올을 첨가하고, 용매를 감압하에 증류시켜 백색 고형물 형태로 조생성물 1.29 g (정량)을 수득하였다. 에탄올 (4 ml) 중 상기 조생성물 0.33 g (0.90 mM) 의 용액에 1N-수산화나트륨 수용액 4 ml (4 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 30 분동안 교반시켰다. 이후, 에탄올을 감압하에 증류시키고, 잔류물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 이후 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 0.1858 g (89%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.96-1.24 (m, 2H), 1.45-4.92 (m, 5H), 2.46 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.50-2.72 (m, 6H), 2.98-3.16 (m, 2H), 7.10-7.33 (m, 5H).

참조예 33

에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트의 합성

아세트산 (120 ml) 중 에틸 (이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오)아세테이트 (11.8 g) 의 용액에 헥사메틸렌

테트라민 (14.0 g) 을 첨가하고, 혼합물을 90°C 에서 10 시간동안 반응시켰다. 상기 반응혼합물을 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 (360 ml)를 첨가하고, 혼합물을 물로 세정하였다. 유기층을 빙냉하에 수산화나트륨 30% 수용액으로 중화시키고, 물로 다시 세정하였다. 유기층을 농축시키고, 결정 잔류물에 n-헥산 (100 ml) 을 첨가한 후, 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제화합물을 수득하였다 (9.6 g, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.70 (m, 1H), 6.55–6.64 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.01 (s, 1H).

참조예 34

5-클로로-3-포르밀이미다조[1,2-a]피리딘의 합성

아세트산 (10 ml) 중 5-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 (997 mg) 및 헥사메틸렌테트라민 (1.8 g) 의 용액을 90°C 에서 5 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트테트라히드로푸란 (4/1; 200 ml)을 첨가하고, 혼합물을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하였다. 유기층을 2N-수산화나트륨 수용액으로 중화시키고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 결정을 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다 (440 mg, 37%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=7.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

참조예 35

에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트의 합성

에탄올 (10 ml) 중 이미다조[1,2-a]피리딘-5-티올 (448 mg), 에틸 티오글리콜레이트 (0.36 ml), 및 소듐 에톡사이드 (210 mg) 의 용액을 교반시키면서 3 시간동안 환류시켰다. 이후, 혼합물을 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 ml) 로 희석하고 1N-염산으로 추출하였다. 수성층을 1N-NaOH/물로 중성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물로 세정하고, 농축시켰다. 생성된 결정을 수집하고, 디이소프로필 에테르 (20 ml) 로 린스하고, 건조시켜 표제화합물을 수득하였다 (430 mg, 65%).

참조예 36

6-t-부틸디메틸실록시-2-(2-히드록시에틸)-2,5,7,8-테트라메틸크로만의 합성

1) 메틸 6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-아세테이트의 합성

메탄올 (50 ml) 중 6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-아세트산 10.0 g (37.83 mM) 의 현탁액에 농축 황산 0.5 ml (6 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 3 일동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 중탄산나트륨 포화 수용액을 0°C 에서 pH 가 5-7 이 될 때까지 첨가한 후, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 황갈색 오일 형태로 표제화합물을 수득하였다.

수율 7.69 g (75%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 3H), 1.82–2.06 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.60–2.68 (4H), 3.69 (s, 3H).

IR(neat): 3494, 2933, 1730, 1450, 1329, 1252, 1165, 1092, 1028, 924 cm^{-1}

2) 메틸 6-t-부틸디메틸실록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-아세테이트의 합성

질소하에서, t-부틸디메틸실릴 클로리드 5.41 g (35.9 mM) 을 DMF (54 ml) 중 메틸 6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-아세테이트 7.69 g (27.63 mM) 및 이미다졸 2.82 g (41.4 mM) 의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 20 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 격렬하게 진탕시키면서 중탄산나트륨-디에틸 에테르 포화 수용액에 부어넣어 반응을 정지시킨 후, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산: 10%) 로 정제하여 황색 오일 형태로 표제화합물을 수득하였다.

수율 11.35 g (정량)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.85–2.03 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.55–2.64 (m, 4H), 3.69 (s, 3H).

IR(neat): 2937, 2858, 1740, 1460, 1254, 1092, 941, 887, 837, 779 cm^{-1}

3) 6-t-부틸디메틸실록시-2-(2-히드록시에틸)-2,5,7,8-테트라메틸크로만의 합성

질소하에서, 디에틸 에테르 (10 ml) 중 메틸 6-t-부틸디메틸실록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-아세테이트 11.35 g (28.91 mM) 의 용액을 디에틸 에테르 (50 ml) 중 리튬 알루미늄 하이드리드 1.1 g (28.99 mM) 의 현탁액에 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 1 시간동안 교반시켰다. 그후, 물 (1.1 ml), 15% NaOH 수용액 (1.1 ml), 및 물 (1.1 ml) 을 순서대로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 마그네슘 술페이트를 첨가하고, 침전물을 여과한 후, 용매를 감압하에 증류시켜 조

생성물을 수득하였다. 상기 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산: 20-30%) 로 정제하여 담황색 오일 (9.65 g, 92%) 형태로 표제화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.12 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.70-2.02 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.50-2.67 (m, 2H), 3.83-4.03 (m, 2H).

참조예 37

1-(트랜스-4-아미노메틸-1-시클로헥실메틸)-4-페닐피페리딘 디히드로클로리드의 합성

1) 트랜스-4-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노메틸]시클로헥산-1-카르복실산의 합성

정제수 (300 ml)-THF (300 ml) 중 트랜스-4-아미노메틸시클로헥산-1-카르복실산 47.16 g (300 mM) 의 현탁액에 트리에틸아민 41.8 ml (300 mM) 및 디-t-부틸 디카보네이트 65.48 g (300 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 그후, 수성층이 pH 2 가 될 때까지 12N-염산을 첨가하고, 이후 혼합물을 200 ml 의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액 300 ml 로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 백색 고형물 형태로 조생성물 67.3 g (수율 87.2%) 을 수득하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 이후의 반응에 그대로 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.74-0.98 (m, 2H), 1.09-1.47 (m, 12H), 1.61-1.79 (m, 2H), 1.79-1.98 (m, 2H), 1.98-2.19 (m, 1H), 2.76 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 6.78 (t, 1H, $J=5.4$ Hz).

IR (KBr): 3375, 1694, 1529 cm^{-1} .

2) 트랜스-4-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노메틸]시클로헥산-1-메탄올의 합성

1.0M 보란-THF 400 ml 에 트랜스-4-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노메틸]시클로헥산-1-카르복실산 51.7 g (200 mM)을 소량으로 나누어 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 이후, 상기 반응혼합물을 빙냉수에 부어넣고, 완전히 교반시킨 후, 200 ml 의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액 250 ml 로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 백색 고형물 형태로 조생성물 47.06 g (수율 96.7%) 을 수득하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.74-0.96 (m, 4H), 1.14-1.45 (m, 11H), 1.62-1.81 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.20 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 4.31 (t, 1H, 0H, $J=6.0$ Hz), 6.72 (t, 1H, $J=5.4$ Hz).

IR (KBr): 3376, 1698, 1533 cm^{-1}

3) N-(트랜스-4-브로모메틸-1-시클로헥실메틸)-N-(t-부톡시카르보닐)아민의 합성

염화메틸렌 (30 ml) 중 트랜스-4-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노메틸]시클로헥산-1-메탄올 5.00 g (20.55 mM) 및 트리페닐포스핀 6.42 g (24.48 mM) 의 용액에 탄소 테트라브로미드 13.63 g (41.1 mM) 을 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산: 10%) 로 정제하여 백색 고형물 형태로 표제화합물을 수득하였다.

수율 2.53 g (40%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.83-1.14 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.49-1.70 (m, 2H), 1.71-2.01 (m, 4H), 2.98 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.474.66 (m, 1H).

IR (KBr): 3390, 2921, 1685, 1524, 1257, 11741, 613 cm^{-1} .

4) 1-[트랜스-4-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노메틸]-1-시클로헥실메틸]-4-페닐피페리딘의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-(트랜스-4-브로모메틸-1-시클로헥실메틸)-N-(t-부톡시카르보닐)아민 2.51 g (8.20 mM), 4-페닐피페리딘 1.32 g (8.19 mM), 및 트리에틸아민 2.3 ml (16.5 mM) 의 용액을 질소하에서 64 시간동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 상기 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올-에틸 아세테이트: 10%) 로 정제하여 담황색 고형물 형태로 표제화합물을 수득하였다.

수율 1.02 g (32%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.85-0.99 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.61-2.15 (m, 12H), 2.22 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.39-2.56 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 4H), 4.51-4.64 (m, 1H), 7.13-7.39 (m, 5H).

IR (KBr): 3386, 2937, 1691, 1522, 1443, 1279, 1250, 1171, 698 cm^{-1}

5) 1-(트랜스-4-아미노메틸-1-시클로헥실메틸)-4-페닐피페리딘 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 1-(트랜스-4-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노메틸]-1-시클로헥실메틸)-4-페닐피페리딘 1.02 g (2.64 mM) 의 용액에 12N-염산 10 ml (120 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 감압하에 농축시키고(결정이 분리됨), 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 담자색 결정 형태로 표제화합물을 수득하였다.

수율 0.81 g (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.85-1.11 (m, 4H), 1.68-2.08 (m, 6H), 2.14-2.40 (m, 2H), 2.55-3.17 (m, 7H), 3.40-3.64 (m, 4H), 7.18-7.41 (m, 5H), 7.92-8.16 (m, 3H), 10.17-10.44 (m, 1H).

IR (neat): 1603, 1504, 1433, 9985, 945, 754, 702 cm^{-1} .

참조예 38

1-[4-(아미노메틸)벤질]-4-페닐피페리딘 디히드로클로리드의 합성

1) 4-[N-(*t*-부톡시카르보닐)아미노메틸]벤조산의 합성

THF (100 ml) 중 4-(아미노메틸)벤조산 15 g (99.2 mM) 의 현탁액에 1N- NaOH 수용액 100 ml (100 mM) 을 실온에서 첨가하고, 디-*t*-부틸 디카보네이트 23.8 g (109 mM) 을 첨가한 후, 혼합물을 20 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 6N 염산을 첨가하여 pH 를 4 로 하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시키고 결정 잔류물에 핵산을 첨가하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 핵산으로 린스하여 백색 결정 형태로 표제화합물을 수득하였다. 수율 22.23 g (89%)

m.p. 161-162 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40 (9H, s), 4.19 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.39-7.50 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J=8.2$ Hz).

IR(KBr): 3357, 2982, 1686, 1510, 1431, 1292, 1246, 1171 cm^{-1} .

2) 4-[N-(*t*-부톡시카르보닐)아미노메틸]-1-페닐메탄올의 합성

1M 보란-THF 복합물 100 ml (100 mM) 에 4-[N-(*t*-부톡시카르보닐)아미노메틸]벤조산 25.13 g (100 mM) 을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반시켰다. 빙냉수를 첨가하여 반응을 정지시키고, 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 핵산으로 린스하여 백색 결정 형태로 표제화합물을 수득하였다.

수율 11.07 g (47%)

m.p. 88-90 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.31 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.68 (2H, s), 4.76-5.06 (1H, s), 7.23-7.38 (m, 4H).

IR (KBr): 3347, 2980, 1686, 1514, 1248, 1171 cm^{-1} .

3) 1-[4-[N-(*t*-부톡시카르보닐)아미노메틸]벤질]-4-페닐피페리딘의 합성

THF (42 ml) 중 4-[N-(*t*-부톡시카르보닐)아미노메틸]-1-페닐메탄올 5.0 g (21.07 mM) 및 트리에틸아민 5.9 ml (42.33 mM) 의 용액에 메탄술포닐 클로리드 2.5 ml (32.3 mM) 을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 1 시간동안 교반시켰다. 이후, 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응을 정지시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 담갈색 고형물 형태로 조생성물 6.72 g (21.07 mM) 을 수득하였다. 에탄올 (42 ml) 중 상기 조 메실레이트 6.72 g (21.07 mM) 에 트리에틸아민 5.9 ml (42.33 mM) 및 4-페닐피페리딘 3.40 g (21.09 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 18 시간동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:핵산 = 50%) 로 정제하여 담갈색 고형물 형태로 표제화합물을 수득하였다.

수율 5.77 g (72%)

m.p. 73-74 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.73-1.88 (4H, m), 1.99-2.19 (1H, m), 2.94-3.08 (2H, m), 3.54 (2H, s), 4.31 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.73-4.96 (1H, m), 7.13-7.36 (4H, m).

IR (KBr): 3389, 1690, 1518, 1269, 1171 cm^{-1}

4) 1-[4-(아미노메틸)벤질]-4-페닐피페리딘 디히드로클로리드의 합성

1-[4-(*N*-(*t*-부톡시카르보닐)아미노메틸)벤질]-4-페닐피페리딘 5.77 g (15.16 mM) 에 12N-염산 10 ml (120 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하였다. 상기 결정 수확물을 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 백색 결정 형태로 표제화합물을 수득하였다.

수율 4.72 g (88%)

m.p. 257-260°C (dec.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.82-2.01 (2H, m), 2.05-2.32 (2H, m), 2.68-2.88 (1H, m), 2.91-3.15 (2H, m), 3.28-3.56 (2H, m), 3.99-4.12 (2H, m), 4.32 (2H, d, J=5.0 Hz), 7.12-7.44 (5H, m), 7.59 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.34-8.74 (3H, m), 11.25-11.50 (1H, m).

IR (KBr): 2091, 1601, 1530, 1450, 1533, 1422, 1399, 939, 746, 700 cm⁻¹

참조에 39

1-[4-(아미노메틸)벤질]-4-벤질피페리딘-디히드로클로리드 의 합성

1) 1-[4-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노메틸]벤질]-4-벤질피페리딘의 합성

THF (42 ml) 중 4-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노메틸]-1-페닐에탄올 5.0 g (21.07 mM) 및 트리에틸아민 5.9 ml (42.33 mM) 의 용액에 메탄술포닐 클로리드 2.5 ml (32.3 mM) 을 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 1 시간동안 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응을 정지시키고, 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 담갈색 고형물 형태로 조생성물 7.21 g (21.07 mM) 을 수득하였다. 에탄올 (42 ml) 중 상기 조 메실레이트 7.21 g (21.07 mM) 의 용액에 트리에틸아민 5.9 g (42.33 mM) 및 4-페닐피페리딘 3.69 g (21.05 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 18 시간동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-헥산: 50%) 로 정제하여 담황색 오일 형태로 표제화합물을 수득하였다. 수율 5.77 g (69%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.85-2.01 (2H, m), 2.53 (2H, d, J=6.2 Hz), 2.78-2.93 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.29 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 7.07-7.34 (9H, m).

IR (neat): 3350, 2924, 1709, 1508, 1452, 1365, 1252, 1173 cm⁻¹.

2) 1-[4-(아미노메틸)벤질]-4-벤질피페리딘 디히드로클로리드의 합성

1-[4-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노메틸]벤질]-4-벤질피페리딘 5.77 g (14.6 mM) 에 12N-염산 10 ml (120 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 1 시간동안 교반시켰다. 에탄올을 첨가한 후, 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 백색 결정 형태로 표제화합물을 수득하였다. 수율 4.25 g (79%)

m.p. 245-250°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.50-1.88 (5H, m), 2.65-2.98 (2H, m), 3.16-3.41 (4H, m), 3.98-4.14 (2H, m), 4.17-4.28 (2H, m), 7.12-7.36 (5H, m), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.29-8.62 (3H, m), 10.70-10.98 (1H, m).

IR (KBr): 3395, 2980, 2500, 1593, 1512, 1454, 1078, 881, 860, 748, 700 cm⁻¹.

참조에 40

t-부틸 4-[(디메톡시포스포릴)아세틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

1) 에틸 1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성

테트라히드로푸란 150 ml 중 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 16.377 g (104.17 mM) 의 용액에 테트라히드로푸란 50 ml 중 디-t-부틸 디카보네이트 25.0 g (115 mM) 의 용액을 실온에서 적가하고, 혼합물을 보통온도에서 3 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 : 9/1 내지 6/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 26-631 g (99%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.258 (3H, t, 7.1 Hz), 1.456 (9H, s), 1.518-1.718 (2H, m), 1.880 (2H, br d, 13.3 Hz), 2.434 (1H, tt, 4.0 Hz, 11.0 Hz), 2.832 (2H, br t, 13.9 Hz), 4.031 (2H, br d, 13.4 Hz), 4.145 (2H, q, 7.1 Hz).

IR (neat): 2976, 1732, 1695, 1421, 1367, 1313, 1240, 1167, 1041 cm⁻¹.

2) t-부틸 4-[(디메톡시포스포릴)-아세틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

테트라히드로푸란 100 ml 중 디메틸 메틸포스포네이트 10.1 g (81.3 mM) 의 용액에 1.6M n-부틸리튬-헥산 53.2 ml (85.2 mM) 을 -78°C 에서 적가하고, 혼합물을 보통온도에서 10 분동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 테트라히드로푸란 50 ml 중 에틸 1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실레이트 9.964 g (38.721 mM) 의 용액을 -78°C 에서 첨가하고, 온도가 실온으로 회복될 때까지 혼합물을 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 암모늄 클로리드 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트

트 : 1/1 내지 에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 11.487 g (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.453 (9H, s), 1.299–1.700 (2H, m), 1.865 (2H, br d, 11.0 Hz), 2.661–2.850 (3H, m), 3.147 (2H, d, 22.8 Hz), 3.793 (6H, d, 11.4 Hz), 4.109 (2H, br d, 12.8 Hz).

IR (neat): 3475, 2931, 1691, 1423, 1242, 1169, 1030, 810 cm^{-1} .

참조예 41

t-부틸 4-[4-(디메톡시포스포릴)-3-옥소부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

1) t-부틸 (E)-4-(2-에톡시카르보닐비닐)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

테트라히드로푸란 100 ml 중 옥살릴 클로리드 10.7 g (84.4 mM) 의 용액에 디메틸 술폭시드 12.0 ml (169 mM) -78°C 에서 적가하고, 혼합물을 5 분동안 교반시켰다. 그후, 테트라히드로푸란 100 ml 중 t-부틸 4 (히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 []g (mM) 의 용액을 적가하고, 혼합물을 -78°C 에서 15 분동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 트리에틸아민 47.0 ml (338 mM) 을 -78°C 에서 첨가하고, 온도를 실온으로 상승시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 조 t-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트를 정제하지 않고 이후의 반응에 그대로 사용하였다.

액체 파라핀중 소듐 히드라이드 60% 현탁액, 2.48 g (61.9 mM) 을 헥산으로 2회 세정하고, 톨루엔 50 ml 중 에 현탁하였다. 그후, 빙냉하에, 톨루엔 50 ml 중 에틸 디에틸포스포노아세테이트 15.1 g (67.5 mM) 의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 상기 수득된 톨루엔 100 ml 중 조-t-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트의 용액을 실온에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. (고무-유사 침전물이 형성되기 때문에 교반은 약 1 시간마다 중단되어야 한다). 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 상기 수득된 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 : 6/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 14.281 g (90%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.236–1.420 (2H, m), 1.293 (3H, t, 7.0 Hz), 1.460 (9H, s), 1.737 (2H, br d, 13.8 z), 2.205–2.383 (1H, m), 2.762 (2H, br t, 11.9 Hz), 4.121 (2H, br d, 12.4 Hz), 4.193 (2H, q, 7.1 Hz), 5.801 (1H, dd, 1.2 Hz, 16.0 Hz), 6.897 (1H, dd, 6.6 Hz, 15.8 Hz).

IR (neat): 2978, 1718, 1693, 1421, 1275, 1169 cm^{-1} .

2) t-부틸 (E)-4-[4-(디메톡시포스포릴)-3-옥소-1-부테닐]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

테트라히드로푸란 100 ml 중 디메틸 메틸포스포네이트 13.1 g (106 mM) 의 용액에 1.6M n-부틸리튬-헥산 69.2 ml (111 mM) 을 -78°C 에서 적가하고, 혼합물을 보통온도에서 10 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 첨가하 테트라히드로푸란 100 ml 중 t-부틸 (E)-4-(2-에톡시카르보닐비닐)피페리딘-1-카르복실레이트 14.271 g (50.362 mM) 의 용액을 -78°C 에서 첨가하고, 온도가 실온으로 회복될 때까지 혼합물을 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 암모늄 클로리드 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산에틸 아세테이트 : 1/1 내지 에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 11.768 g (65%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.115–1.403 (2H, m), 1.462 (9H, s), 1.559–1.832 (2H, m), 2.271–2.394 (1H, m), 2.769 (2H, br t, 12.1 Hz), 3.228 (2H, d, 22.6 Hz), 3.786 (6H, d, 11.4 Hz), 3.962–4.189 (2H, m), 6.212 (1H, dd, 1.3 Hz, 15.9 Hz), 6.862 (1H, dd, 6.5 Hz, 15.7 Hz).

IR (neat): 3479, 2958, 1689, 1425, 1250, 1171, 1032, 970, 814 cm^{-1} .

3) t-부틸 4-[4-(디메톡시포스포릴)-3-옥소부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

메탄올 50 ml 중 t-부틸 (E)-4-[4-(디메톡시포스포릴)-3-옥소-1-부테닐]피페리딘-1-카르복실레이트 5.443 g (15.062 mM) 의 용액에, 촉매로서 10% 팔라듐-상-탄소 (50% 수화물) 3 g 을 사용하여, 실온 및 대기압에서 출발 물질이 더 이상 탐지되지 않을 때까지 수소화를 실시하였다. 셀라이트를 이용한 여과에 의해 촉매를 제거하고, 촉매를 메탄올로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 : 1/1 내지 에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 4.732 g (87%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.994–1.691 (9H, m), 1.449 (9H, s), 2.659 (2H, br t, 12.1 Hz), 3.094 (2H, d, 22.6 Hz), 3.789 (6H, d, 11.4 Hz), 3.962–4.185 (2H, M).

IR (neat): 3479, 2927, 1689, 1423, 1246, 1167, 1030, 812 cm^{-1} .

참조예 42

t-부틸 4-(디에톡시포스포릴메틸티오메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

1) S-(디에톡시포스포릴메틸)티오아세테이트의 합성

N,N-디메틸포름아미드 50 ml 중 디에틸 클로로메틸포스포네이트 17.527 g (93.938 mM) 의 용액에 포타슘 티오아세테이트 12.9 g (113 mM) 를 첨가하고, 혼합물을 100°C 에서 3 시간동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 물에 부어넣고, 염화나트륨으로 포화시키고, 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산에틸 아세테이트 : 3/1 내지 1/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 액체. 수율 13.059 g (61%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.330 (6H, t, 7.2 Hz), 2.398 (3H, s), 3.231 (2H, d, 14.0 Hz), 4.141 (4H, quint, 7.4 Hz).

IR (neat): 2983, 1701, 1252, 1051, 1024, 968, 623 cm⁻¹.

2) t-부틸 4-(디에톡시포스포릴메틸티오메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

메탄올 30 ml 중 S-(디에톡시포스포릴메틸) 티오아세테이트 1.529 g (6.759 mM) 의 용액에 28% 소듐 메톡시드-메탄올 1.30 g (6.76 mM) 을 빙냉하에 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 20 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 조 t-부틸 4-(메실옥시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 [테트라히드로푸란 30 ml 중 t-부틸 4-(히드록시메틸티오메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 1.75 g (8.11 mM) 및 트리메틸아민 1.51 ml (10.8 mM) 의 용액에 메탄술폰닐 클로리드 0.73 ml (9.46 mM) 을 빙냉하에 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 0.5 시간동안 교반시키고, 혼합물을 물에 부어넣고, 이를 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 모은 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 및이를 농축시켜 제조됨] 를 첨가하고, 혼합물을 3 시간동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산에틸 아세테이트: 3/1 내지 에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 2.325 g (90%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.042-1.256 (2H, m), 1.353 (6H, t, 6.9 Hz), 1.454 (9H, s), 1.552-1.730 (1H, m), 1.804 (2H, br d, 13.8 Hz), 2.629-2.778 (6H, m), 4.060-4.130 (2H, m), 4.181 (4H, quint, 7.4 Hz).

IR(neat): 2978, 2929, 1691, 1423, 1246, 1163, 1053, 1026, 966, 827 cm⁻¹.

참조예 43

t-부틸 4-(디에톡시포스포릴메탄술폰닐메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

메탄올 50 ml 중 t-부틸 4(디에톡시포스포릴메틸티오메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 2.325 g (6.095 mM), 과산화수소 30% 수용액 2.76 g (24.4 mM), 및 소듐 텅스테이트 0.2 g 의 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 : 1/1 내지 에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

무색 액체. 수율 2.041 g (81%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.224-1.410 (2H, m), 1.376 (6H, t, 7.1 Hz), 1.452 (9H, s), 1.943 (2H, br d, 13.2 Hz), 2.203-2.335 (1H, m), 2.768 (2H, br t, 12.3 Hz), 3.325 (2H, d, 6.6 Hz), 3.567 (2H, d, 16.4 Hz), 4.090 (2H, br d, 12.4 Hz), 4.234 (4H, qd, 7.1 Hz, 8.3 Hz).

IR (neat): 2976, 1689, 1425, 1311, 1250, 1165, 1051, 1022, 972, 835, 798 cm⁻¹.

참조예 44

t-부틸 4-(디페녹시포스포릴메탄술폰닐아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

톨루엔 50 ml 중 페닐 디페녹시포스포릴메탄술폰네이트 2.405 g (5.947 mM) 및 1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메틸아민 1.66 g (7.73 mm) 의 용액을 밤새 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 : 2/1 내지 1/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 액체. 수율 2.245 g (72%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.000-1.181 (2H, m), 1.449 (9H, s), 1.524-1.724 (3H, m), 2.636 (2H, t, 13.0 Hz), 2.973 (2H, t, 6.4 Hz), 3.883 (2H, d, 16.0 Hz), 4.087 (2H, br d, 11.0 Hz), 5.409 (1H, t, 6.4 Hz), 7.186-7.264 (6H, m), 7.332-7.405 (4H, m).

IR (neat): 3207, 2934, 1687, 1489, 1425, 1338, 1277, 1213, 1182, 1163, 951, 766 cm⁻¹.

참조예 45

5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산의 합성

메탄올 (9 ml) 중 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트 3.00 g (12.18 mM) 의 용액에 1N-수산화나트륨 수용액 18 ml (18 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 0°C 로 냉각시키고, pH 가 5 가 될 때까지 1N-염산을 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하였다. 상기 결정 수확물을 물, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 오렌지색 고형물 (수율 1.98 g, 69%) 형태로 표제화합물을 수득하였다.

$C_{10}H_6N_2O_2S \cdot 1.0H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치: C, 50.84; H, 3.41; N, 11.86

실측치: C, 50.59; H, 3.41; N, 11.62

참조에 46

1-아미노아세틸-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진 디히드로클로리드의 합성

1) t-부틸 4-(3-페닐프로필)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

에탄올 (50 ml) 중 1-t-부톡시카르보닐피페라진 7.06 g (37.9 mmol.) 의 용액에 트리에틸아민 8.0 ml (57.4mmol.) 및 1-브로모-3-페닐프로판 7.09 g (39.7 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 질소대기하에서 환류하에 가열하였다. 반응 시스템에 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 물 및 포화 생리수용액으로 세정하고, 이를 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산=25-50%)를 이용하여 정제하였다. 용매를 감압하에 증류시켜 담황색 액체 생성물 형태로 목적화합물을 수득하였다. 수율은 8.69 g (75%) 이었다.

^1H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 1.46 (9H, s), 1.75-1.90 (2H, m), 2.30-2.42 (6H, m), 2.64 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.43 (4H, t, J=5.2 Hz), 7.11-7.30 (5H, m).

IR (neat): 1699, 1456, 1419, 1365, 1288, 1238, 1173, 1126, 1007, 866, 748, 700 cm^{-1} .

2) 1-(3-페닐프로필)-피페라진 디히드로클로리드의 합성

t-부틸 4-페닐프로필피페라진-1-카르복실레이트 8.45 g (27.8 mmol.) 에 12N 염산 10 ml (120 mmol.)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 에탄올을 첨가하고, 이후 감압하에 농축시켰다. 생성된 백색 결정성 침전물에 디에틸 에테르를 첨가하고, 여과시켜 결정을 수집하였다. 결정을 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 백색 결정 형태로 목적화합물을 수득하였다. 또한, 여액으로부터, 결정화를 수행하여 목적화합물을 백색 결정 형태로 수득하였다.

수율: 1차 수확물 5.41 g (70%)

2차 수확물 1.77 g (23%)

m.p. 182-189°C

^1H-NMR ($DMSO-d_6$, 200 MHz) δ : 1.91-2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.02-3.86 (10H, m), 7.15-7.37 (5H, m), 9.46-9.96 (2H, m).

IR (KBr): 3500, 3410, 3026, 2939, 2403, 1554, 1443, 1385, 966, 762, 706 cm^{-1} .

3) 1-(N-(t-부톡시카르보닐)아미노아세틸)4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진의 합성

아세트니트릴 (20 ml) 중 N-t-부톡시카르보닐글리신 1.90 g (10.8 mmol.) 및 1-히드록시벤조트리아졸 모노히드레이트 2.48 g (16.2 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 3.11 g (16.2 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (15 ml) 중 1-(3-페닐프로필)-피페라진 디히드로클로리드 3.00 g (10.8 mmol.), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 3.29 g (21.6 mmol.) 및 트리에틸아민 1.5 ml (10.8 mmol.) 을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 포화 생리 수용액으로 세정한 후, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물을 남기고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 - 메탄올/에틸 아세테이트 10%) 에 의해 정제하였다. 용매를 감압하에 증류시켜 담황색 오일성 생성물 형태로 목적화합물을 수득하였다. 수율은 3.63 g (93%) 이었다.

^1H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 1.45 (9H, s), 1.73-1.90 (2H, m), 2.30-2.48 (6H, m), 2.65 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.32-3.43 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 3.95 (2H, d, J=4.4 Hz), 5.46-5.58 (1H, m), 7.12-7.34 (5H, m).

IR (KBr): 3417, 2937, 1713, 1655, 1462, 1242, 1171, 1026, 752, 702 cm^{-1} .

4) 1-아미노아세틸-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진 디히드로클로리드의 합성

1-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노아세틸]-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진 3.48 g (9.63 mmol.) 에 12N 염산 7 ml (84 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30 분동안 교반시켰다. 반응 시스템에 에탄올을 첨가하여 결정이 침전되게 하였다. 반응혼합물을 감압하에 농축시키고, 여기에 디에틸 에테르 및 에탄올을 첨가하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 세정하여 백색 결정 형태로 목적화합물을 수득하였다. 수율은 2.81 g (87%) 이었다.

m.p.223-227°C (decomp.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.97-2.20 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.79-3.74 (8H, m), 3.78-4.09 (3H, m), 4.32-4.51 (1H, m), 7.15-7.38 (5H, m), 8.12-8.49 (3H, m), 11.61-11.84 (1H, m).

IR (KBr): 3423, 3361, 2995, 2931, 2559, 2465, 1670, 1498 cm^{-1} .

참조예 47

1-아미노아세틸-4-(2-페네틸)피페라진 디히드로클로리드의 합성

1) t-부틸 4-(2-페네틸)피페라진-1-카복실레이트의 합성

에탄올 (50 ml) 중 1-t-부톡시카르보닐피페라진 7.00 g (37.6 mmol.)의 용액에 트리에틸아민 8.0 ml (57.4 mmol.) 및 페네틸 브로미드 8.42 g (45.4 mmol.)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 16 시간동안 질소대기하에서 환류하에 가열하였다. 반응 시스템에 트리에틸아민 2 ml (14.3 mmol.) 및 페네틸 브로미드 2 ml (14.6 mmol.)을 더 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 4 시간동안 더 가열하였다. 반응 시스템에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 물 및 포화 생리수용액으로 세정한 후, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 30-50%)로 정제한 후, 용매를 증류시켜 백색 결정 생성물 형태로 목적화합물을 수득하였다. 수율은 8.03 g (74%) 이었다.

m.p.62-65°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.47 (9H, s), 2.44-2.49 (4H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 2.74-2.88 (2H, m), 3.443.49 (2H, m), 7.15-7.36 (5H, m).

IR (KBr): 2976, 2868, 2818, 1687, 1414, 1252, 1174, 1120, 1001, 711, 735, 696 cm^{-1} .

2) 1-(2-페네틸)피페라진 디히드로클로리드의 합성

t-부틸 4-(2-페네틸)피페라진-1-카복실레이트 7.94 g (27.34 mmol.)에 12N 염산 10 ml (120 mmol.)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30 분동안 교반시켰다. 반응 시스템에 에탄올을 첨가하였다. 생성된 결정성 침전물에 디에틸 에테르를 더 첨가한 후, 결정을 여과에 의해 수집하고, 이를 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 백색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 6.96 g (97%) 이었다.

m.p.206-210°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 2.96-3.88 (12H, m), 7.17-7.42 (5H, m), 9.65-10.11 (2H, m).

IR (KBr): 3542, 3141, 2931, 2764, 2359, 1434, 1084 cm^{-1} .

3) 1-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노아세틸]-4-(2-페네틸)피페라진의 합성

아세트니트릴 (20 ml) 중 N-t-부톡시카르보닐 글리신 2.00 g (11.4 mmol.) 및 1-히드록시벤조트리아졸 모노히드레이트 2.62 g (17.1 mmol.)의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 3.28 g (17.1 mmol.)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (20 ml) 중 1-(2-페네틸)피페라진 디히드로클로리드 3.00 g (11.4 mmol.), 1,8-디아자비스클로[5.5-0]운데-7-센 (DBU) 3.47 g (22.8 mmol.) 및 트리에틸아민 1.6 ml (11.5 mmol.)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수소카보네이트 포화 수용액 및 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물을 남기고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 5%)로 정제하였다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 - 페트롤륨 에테르로 재결정화시켜 목적화합물을 백색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 3.01 g (76%) 이었다. m.p. 109-110°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.45 (9H, s), 2.45-2.56 (4H, m), 2.56-2.70 (2H, m), 2.74-2.87 (2H, m), 3.35-3.47 (2H, m), 3.60-3.73 (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=4.2$ Hz), 5.45-5.60 (1H, m), 7.14-7.36 (5H, m).

IR (KBr): 3263, 2968, 2929, 1718, 1656, 1543, 1452, 1240, 1163, 1038, 739 cm^{-1} .

4) 1-아미노아세틸-4-(2-페네틸)피페라진 디히드로클로리드의 합성

1-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노아세틸]-4-(2-페네틸)피페라진 2.98 g (8.58 mmol.)에 12N 염산 4 ml (48 mmol.)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30 분동안 교반시켰다. 반응 시스템에 에탄올을 첨가하여 결정이 침전되게 하였다. 디에틸 에테르를 더 첨가한 후, 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물로 백색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 2.67 g (97%) 이었다.

m.p.237-247°C (decomp.),

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 2.88-3.47 (8H, m), 3.51-3.76 (2H, m), 3.83-4.11 (3H, m), 4.36-4.53 (1H, m), 7.21-7.42 (5H, m), 8.16-8.38 (3H, m).

IR (KBr): 3412, 2995, 2931, 2549, 1666, 1500, 1452 cm^{-1} .

참조예 48

1-(아미노아세틸)-4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드의 합성

1) t-부틸 4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-카르복실레이트의 합성

에탄올 (50 ml) 중 1-t-부톡시카르보닐-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 4.50 g (22.47 mmol.) 의 용액에 트리에틸아민 4.7 ml (33.72 mmol.) 및 1-브로모-3-페닐프로판 4.47 g (22.45 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 8 시간동안 질소대기하에서 환류하에 가열하였다. 반응 시스템에 트리에틸아민 4.7 ml (33.72 mmol.) 및 1-브로모-3-페닐프로판 4.47 g (22.45 mmol.) 을 더 첨가하였다. 혼합물을 16 시간동안 환류하에 더 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 시스템에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 물 및 포화 생리수용액으로 세정한 후, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 황색 액체 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 5.41 g (76%) 이었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.46 (9H, s), 1.68-1.89 (4H, m), 2.46-2.53 (2H, m), 2.54-2.70 (6H, m), 3.36-3.55 (4H, m), 7.12-7.34 (5H, m).

IR (neat): 2937, 1693, 1464, 1412, 1365, 1173, 746, 700 cm^{-1} .

2) 1-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드의 합성

t-부틸 4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-카르복실레이트 5.41 g (16.99 mmol.) 에 12N 염산 5 ml (60 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 에탄올을 첨가하고, 이후 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 담황색 무정형 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 5.65 g (100%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.91-2.33 (4H, m), 2.63 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.02-3.84 (10H, m), 7.10-7.39 (5H, m), 9.38-10.08 (2H, m), 11.42-11.74 (1H, m).

3) 1-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노아세틸]4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀의 합성

N-t-부톡시카르보닐 글리신 2.8 g (15-98 mmol.) 및 1-히드록시벤조트리아졸 모노히드레이트 3.67 g (23.96 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 4.6 g (24.0 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에, 1-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드 5.65 (16-99 mmol.), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 5.17 g (33.96 mmol.) 및 트리에틸아민 2.3 ml (16.5 mmol.) 의 아세토니트릴 용액 (20 ml) 을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증류시켰다. 상기 수득된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 10-20%) 로 정제하였다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 담황색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 5.64 g (94%) 이었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.45 (9H, s), 1.68-1.97 (4H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 2.55-2.74 (6H, m), 3.36-3.49 (2H, m), 3.58-3.72 (2H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 5.50-5.62 (1H, m), 7.12-7.35 (5H, m).

IR (neat): 3415, 2935, 1711, 1651, 1456, 1168 cm^{-1} .

4) 1-(아미노아세틸)-4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드의 합성

1-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노아세틸]-4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 5.64 g (15.02 mmol.) 에 12N 염산 5 ml (60 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 20 분동안 교반시켰다. 반응 시스템에 에탄올을 첨가하였다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 담황색 무정형 생성물 형태로 수득하였다. 상기 화합물을 정제없이 이후의 반응에 사용하였다. 수율은 4.69 g (90%) 이었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.94-2.18 (4H, m), 2.56-2.71 (2H, m), 2.90-4.15 (12H, m), 7.15-7.37 (5H, m), 8.14-8.42 (3H, m).

IR (KBr): 3353, 2949, 1661, 1470 cm^{-1} .

참조예 49

1-(아미노아세틸)-4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드의 합성

1) t-부틸 4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-카르복실레이트의 합성

에탄올 (50 ml) 중 1-t-부톡시카르보닐-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 4.61 g (20.0 mmol.) 의 용액에 트리에틸아민 6.5 ml (46.6 mmol.) 및 페네틸 브로미드 6.3 g (34.0 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 16 시간동안 질소대기하에서 가열하였다. 반응 시스템에 트리에틸아민 3.0 ml (21.5 mmol.) 및 페네틸 브로미드 1.0 ml (7.32 mmol.) 을 더 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 3 시간동안 질소대기하에서 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 물 및 포화 생리수용액으로 세정한 후, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 50%-에틸 아세테이트) 로 정제하였다.

용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 담황색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 5.63 g (80%) 이었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.46 (9H, s), 1.75–1.94 (2H, m), 2.63–2.87 (8H, m), 3.37–3.58 (4H, m), 7.13–7.36 (5H, m).

IR (neat): 1691 cm^{-1} .

2) 1-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드의 합성

t-부틸 4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-카복실레이트 5.63 g (18.5 mmol.) 에 12N 염산 5 ml (60 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 에탄올을 첨가하고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 백색 결정에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 백색 결정 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 4.7 g (92%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 2.07–2.28 (2H, m), 2.90–3.90 (12H, m), 7.18–7.20 (5H, m), 9.36–10.09 (2H, m), 11.55–11.89 (1H, m).

IR (KBr): 2973, 2593, 1580, 1441, 1111, 1030, 1020, 747, 696 cm^{-1} .

3) 1-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노아세틸]4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀의 합성

아세트니트릴 (30 ml) 중 N-t-부톡시카르보닐 글리신 2.71 g (15.47 mmol.) 및 1-히드록시벤조트리아졸 모노히드레이트 3.55 g (23.2 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 4.45 g (23.2 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 중 1-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드 4.5 g (16.23 mmol.), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 4.94 g (32.45 mmol.) 및 트리에틸아민 2.2 ml (15.78 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 포화 생리수용액 으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 조 생성물 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 10/40%) 로 정제하였다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 담황색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 5.18 g (93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.45 (9H, s), 1.79–2.00 (2H, m), 2.61–2.82 (8H, m), 3.36–3.50 (2H, m), 3.59–3.74 (2H, m), 3.89–3.99 (2H, m), 5.50–5.63 (1H, m), 7.13–7.35 (5H, m).

IR (neat): 3415, 2974, 2935, 1712, 1651, 1493, 1458, 1365, 1250, 1171, 1053, 750, 702 cm^{-1} .

4) 1-(아미노아세틸)-4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드의 합성

1-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노아세틸]-4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 5.18 g (14.3 mmol.) 에 12N 염산 5 ml (60 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 에탄올을 첨가하고, 이후 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집한 후, 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 백색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 4.64 g (97%).

m.p. 257–260°C (decomp.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.97–2.22 (2H, m), 2.93–4.14 (14H, m), 7.20–7.41 (5H, m), 8.15–8.42 (3H, m).

IR (KBr): 3374, 2948, 1661, 1470 cm^{-1} .

참조예 50

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]아미노아세트아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-N-(t-부톡시카르보닐아미노)아세트아미드의 합성

아세트니트릴 (30 ml) 중 N-t-부톡시카르보닐 글리신 4.21 g (24.03 mmol.) 및 1-히드록시벤조트리아졸 모노히드레이트 5.51 g (35.98 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 6.90 g (36.0 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 이후, 반응 시스템에 아세트니트릴 (20 ml) 중 4-아미노-1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘 디히드로클로리드 7.00 g (24.03 mmol.), 1,8-비스클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 7.32 g (48.08 mmol.) 및 트리에틸아민 3.4 ml (24.4 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 실온에서 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 클로로포름을 첨가하였다. 혼합물을 물 및 포화 생리수용액 으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30%) 로 정제하였다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 노란색을 띤 오렌지색 액체 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 5.35 g (59%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.45 (9H, s), 1.61–1.97 (6H, m), 2.03–2.20 (2H, m), 2.32–2.43 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.74–2.93 (2H, m), 3.66–3.87 (1H, m), 3.75 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.99–5.15 (1H, m), 5.92–6.06 (1H, m), 7.12–7.33 (5H, m).

IR (neat): 3413, 3305, 2937, 1713, 1670, 1539, 1369, 1250, 1169 cm^{-1} .

2) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-아미노아세트아미드 디히드로클로리드의 합성

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-(N-t-부톡시-카르보닐아미노)아세트아미드 5.35 g (14.25 mmol.) 에 12N 염산 10 ml (120 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 에탄올을 첨가하고, 이후 감압하에 농축시켰다. 농축물에 2-프로판올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 2-프로판올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 담황색 결정 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 4.20 g (85%).

m.p. 258-261°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.67-2.21 (6H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.64-3.12 (4H, m), 3.24-4.13 (5H, m), 7.11-7.37 (5H, m), 8.04-8.30 (3H, M), 8.65-8.76 (1H, m).

IR (KBr): 3175, 3054, 2996, 1690, 1568, 1505, 1437, 1269, 912, 764, 706 cm^{-1} .

참조에 51

4-(4-아미노부탄-1-일)-1-벤조일피페라진 디히드로클로리드의 합성

1) 1-벤조일-4-벤질피페라진의 합성

아세트니트릴 (250 ml) 중 1-벤질피페라진 25.72 g (145.92 mmol.) 및 트리에틸아민 31 ml (222.4 mmol.) 의 용액에 0°C 에서 벤조일 클로리드 21-44 g (152.5 mmol.) 을 첨가하였다. 혼합물을 16 시간동안 실온에서 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물 및 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 50% 에틸 아세테이트) 로 정제하였다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 결정 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세정하여 목적화합물을 담갈색 결정 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 38.41 g (94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) δ : 2.82-2.62 (4H, m), 3.31-3.58 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.65-3.89 (2H, m), 7.18-7.36 (5H, m), 7.40 (5H, s).

IR (KBr): 1628, 1437, 1279, 997, 739, 704 cm^{-1} .

2) 1-벤조일피페라진 포르메이트의 합성

메탄올 (200 ml) 중 1-벤조일-4-벤질피페라진 20.02 g (71.4 mmol.) 및 10% 팔라듐 탄소 1.0 g 의 현탁액에 포름산 9.9 g (215 mmol.) 을 실온에서 점차적으로 첨가하였다. 혼합물을 6 시간동안 교반시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 농축물에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 생성된 결정에 에틸 아세테이트 및 헥산을 첨가하였다. 혼합물을 여과하여 결정을 수집한 후, 에틸 아세테이트 및 헥산으로 세정하여 목적화합물을 백색 결정 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 15.97 g (95%).

m.p. 88-90°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 2.74-2.95 (4H, m), 3.24-3.73 (4H, m), 7.34-7.49 (5H, m), 8.29 (1H, s).

IR (KBr): 3433, 2937, 1660, 1626, 1446, 1249, 1404, 1282, 1242, 1007, 781, 739, 708 cm^{-1} .

3) 4-(4-아미노부탄-1-일)-1-벤조일피페라진 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (50 ml) 중 1-벤조일피페라진 포르메이트 5.0 g (21.16 mmol.), 4-브로모부틸프탈이미드 5.97 g (21.16 mmol.) 및 트리에틸아민 9.0 ml (64.57 mmol.) 의 용액을 40 시간동안 환류하에 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층 포화 생리수용액으로 세정하고, 이후 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물을 남겼다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 5 - 10%) 로 정제하였다. 용매를 감압하에 증류시켜 황색 오일 형태로 N-[4-(4-벤조일피페라진-1-일)부탄-1-일]프탈이미드 (6.99 g)를 수득하였다. 에탄올 (50 ml) 중 상기 화합물 6.99 g 의 용액에 히드라진 모노히드레이트 1.34 g (26.8 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 환류하에 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 백색 고형물 물질을 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 농축물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 조 4-(4-아미노부탄-1-일)-1-벤조일피페라진을 남겼다. 상기 화합물의 에탄올 용액에 12N 염산 5 ml (60 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 실온에서 교반시켰다. 반응혼합물을 감압하에 농축시키고, 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 백색 결정 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 2.92 g (41%).

m.p. 257-260°C (decomp.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.51-1.88 (4H, m), 2.71-2.92 (2H, m), 2.94-3.20 (4H, m), 3.27-3.65 (6H, m), 7.41-7.55 (5H, m), 7.88-8.13 (3H, m).

IR (KBr): 2931, 1632, 1460, 1429, 1284, 714 cm^{-1} .

참조예 52

4-(3-아미노프로판-1-일)-1-벤조일피페라진 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (50 ml) 중 1-벤조일피페라진 포르메이트 5.0 g (21.16 mmol.), 3-브로모프로필프탈이미드 5.67 g (21.15 mmol.) 및 트리에틸아민 9.0 ml (64.57 mmol.) 의 용액을 18 시간 질소대기하에서 환류하에 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 5%) 로 정제한 후, 용매를 감압하에 증류시켜 황색 오일 형태로 N-[3-(4-벤조일피페라진-1-일)프로판-1-일]프탈이미드 (6.22 g)를 수득하였다. 상기 화합물 (6.22 g) 의 에탄올 (50 ml) 용액에 히드라진 모노히드레이트 1.24 g (24.8 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 환류하에 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이후 생성된 백색 고형물 물질을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 농축물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 조 4-(3-아미노프로판-1-일)-1-벤조일피페라진을 남겼다. 상기 조 4-(3-아미노프로판-1-일)-1-벤조일피페라진의 에탄올 용액에 12N 염산 3 ml (36 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 실온에서 교반시켰다. 반응혼합물을 감압하에 농축시켰다. 농축물에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 백색 결정 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 1.80 g (27%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.94-2.11 (2H, m), 2.83-3.64 (12H, m), 7.42-7.54 (5H, m).

IR (KBr): 3433, 2997, 2929, 1630, 1458, 1429, 1284 cm^{-1} .

참조예 53

시스-4-(1-벤질-2,6-디메틸-피페라진-1-일) 부탄-1-일아민의 합성

1) 시스-1-t-부톡시카르보닐-3,5-디메틸 피페라진의 합성

시스-3,5-디메틸 피페라진 5.0 g (21.07 mmol.) 의 에탄올 (42 ml) 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 2.5 ml (32.3 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 담황색 고형물 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 5.77 g (72%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.06 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.21-2.40 (2H, m), 2.68-2.86 (2H, m), 3.79-4.09 (2H, m).

IR (KBr): 3319, 2972, 1680, 1425, 1367, 1315, 1267, 1173, 1144, 1072, 895, 866, 797 cm^{-1} .

2) 시스-1-t-부톡시카르보닐-3,5-디메틸-4-벤질 피페라진의 합성

N,N-디메틸포름아미드 (100 ml) 중 시스-1-t-부톡시카르보닐-3,5-디메틸 피페라진 10 g (46-66 mmol.) 및 포타슘 카보네이트 12.90 g (93.3 mmol.) 의 현탁액에 벤질 브로미드 11.97 g (70 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 16 시간동안 120°C 에서 교반시켰다. 반응 시스템에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 용매를 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 30%) 로 정제하여 목적화합물을 담황색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 13-56 g (95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.04 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.45-2.75 (4H, m), 3.67-3.92 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.15-7.39 (5H, m).

IR (neat): 2980, 1693, 1423, 1136, 1061, 924, 883, 766, 729, 700 cm^{-1} .

3) 시스-1-벤질-2,6-디메틸 피페라진의 합성

시스-1-t-부톡시카르보닐-3,5-디메틸-4-벤질 피페라진 13.56 g (44.54 mmol.) 에 12N 염산 15 ml (180 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 0°C 에서 8N 수산화 나트륨 수용액을 첨가하여 반응 시스템의 pH를 알칼리로 만든 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 황색 오일성 생성물 형태로 목적화합물을 남겼다. 상기 화합물을 정제없이 이후의 반응에 사용하였다. 수율은 7.67 g (95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.02 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 2.39-2.63 (4H, m), 2.88 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 3.83 (2H, s), 7.15-7.41 (5H, m).

IR (KBr): 3271, 2970, 2816, 1460, 1379, 1315, 1200, 1158, 1140, 1603, 729 cm^{-1} .

4) N-시스-[4-(1-벤질-2,6-디메틸 피페라진-1-일)부탄-1-일]프탈이미드의 합성

에탄올 (30 ml) 중 시스-1-벤질-2,6-디메틸 피페라진 3.5 g (17.13 mmol.) 및 트리에틸아민 5.0 ml (35.87 mmol.) 의 용액에 4-브로모부틸 프탈이미드 4.83 g (17.12 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 18 시간동안 질소대기하에서 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가

하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 75% - 에틸 아세테이트) 로 정제하여 목적화합물을 오렌지색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 5.86 g (84%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.02 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.44-1.87 (6H, m), 2.23-2.35 (2H, m), 2.55-2.78 (4H, m), 3.70 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.81 (2H, s), 7.16-7.37 (5H, m), 7.66-7.75 (2H, m), 7.78-7.86 (2H, m).

IR (neat): 2939, 2812, 1772, 1714, 1396, 1369, 1155, 1076, 1047, 721 cm^{-1} .

5) 시스-4-(1-벤질-2,6-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일아민의 합성

N-시스-[4-(1-벤질-2,6-디메틸피페라진-1-일) 부탄-1-일]프탈이미드 5.86 g (14.45 mmol.) 의 에탄올 (20 ml) 용액에 히드라진 모노히드레이트 1.08 g (21.57 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 환류하에 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 백색 고형물을 여과하였다. 여액으로부터, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 수산화나트륨 수용액 및 염화나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 오렌지색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 상기 화합물을 정제없이 이후의 반응에 사용하였다. 수율은 3.64 g (91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.04 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 1.36-1.63 (4H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.57-2.82 (6H, m), 3.83 (2H, s), 7.14-7.40 (5H, m).

IR (neat): 3359, 2936, 2812, 1468, 1323, 1153, 1076, 729, 698 cm^{-1} .

참조예 54

시스-4-(3-아미노프로필)-1-벤질-2,6-디메틸 피페라진의 합성

1) N-시스-[3-(4-벤질-3,5-디메틸 피페라진-1-일)프로판-1-일]프탈이미드의 합성

시스-1-벤질-2,6-디메틸 피페라진 4.06 g (19.87 mmol.) 및 트리에틸아민 5.6 ml (40.18 mmol.) 의 에탄올 (40 ml) 용액에 3-브로모프로필 프탈이미드 5.33 g (19.88 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 20 시간동안 질소대기하에서 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 시스템에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 50 - 75%) 로 정제하여 목적화합물을 황색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 6.59 g (85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.99 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 1.71-1.93 (4H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.41-2.55 (2H, m), 2.65-2.76 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 3.73 (2H, s), 7.13-7.37 (5H, m), 7.65-7.74 (2H, m), 7.78-7.86 (2H, m).

IR (neat): 2964, 2937, 2812, 1772, 1714, 1466, 1396, 1369, 1329, 1200, 1155, 1090, 1038, 721 cm^{-1} .

2) 시스-4-(3-아미노프로필)-1-벤질-2,6-디메틸 피페라진의 합성

N-시스-[3-(4-벤질-3,5-디메틸피페라진-1-일) 프로판-1-일]프탈이미드 6.59 g (16.8 mmol.) 의 에탄올 (30 ml) 용액에 히드라진 모노히드레이트 1.26 g (25.2 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 환류하에 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 백색 고형물을 여과하였다. 여액으로부터, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 황색 오일성 생성물 형태로 남겼다. 상기 화합물을 정제없이 이후의 반응에 사용하였다. 수율은 3.85 g (88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.04 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 1.57-1.70 (2H, m), 1.83 (2H, t, $J=10.8$ Hz), 2.29-2.37 (2H, m), 2.61-2.83 (6H, m), 3.83 (2H, s), 7.18-7.32 (5H, m).

IR (neat): 3361, 3284, 2937, 2812, 1603, 1493, 1375, 1323, 1153, 1076, 727, 698 cm^{-1} .

참조예 55

시스-1-(2-아미노에틸)-4-(3-페닐프로판-1-일)-3,5-디메틸 피페라진의 합성

1) 시스-1-t-부톡시카르보닐-3,5-디메틸-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진의 합성

N,N-디메틸포름아미드 (50 ml) 중 시스-1-t-부톡시카르보닐-3,5-디메틸 피페라진 10 g (46.66 mmol.) 및 포타슘 카보네이트 12.90 g (93.3 mmol.) 의 현탁액에 1-브로모-3-페닐프로판 11.15 g (56 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 40 시간동안 120°C 에서 교반시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응 시스템에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 20 - 30%) 로 정제하여 목적화합물을 황색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 12.21 g (79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.00 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.57–1.69 (2H, m), 2.43–2.62 (6H, m), 2.67–2.85 (2H, s), 3.68–3.96 (2H, m), 7.13–7.35 (5H, m).

IR (neat): 2974, 2931, 2856, 1695, 1454, 1427, 1273, 1248, 1174, 1142, 748, 700 cm^{-1} .

2) 시스-1-(3-페닐프로판-1-일)-2,6-디메틸-피페라진의 합성

시스-1-t-부톡시카르보닐-3,5-디메틸-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진 11.76 g (35.4 mmol.) 에 12N 염산 10 ml (120 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 물을 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출하여 불순물을 제거하였다. 용액에 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 알칼리로 만든 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 황색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 상기 화합물을 정제없이 이후의 반응에 사용하였다. 수율은 5.51 g (67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.98 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 1.66–1.84 (2H, m), 2.43–2.59 (6H, m), 2.74–2.88 (4H, s), 7.13–7.35 (5H, m).

IR (neat): 3267, 2962, 2937, 2818, 1689, 1454, 1373, 1319, 1205, 11571 1074, 924, 748, 700 cm^{-1} .

3) N-시스-[2-[4-(3-페닐프로판-1-일)-3,5-디메틸피페라진-1-일]에탄-1-일]프탈이미드의 합성

아세트산 (18 ml) 중 프탈이미드 아세트알데히드 디에틸 아세탈 5.67 g (21.5 mmol.) 의 용액에 12N 염산 2.1 ml (25.2 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 60 °C 에서 교반시켰다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨 2.54 g (30.2 mmol.) 으로 중화시켰다. 반응 시스템에 메탄올 (40 ml) 중 시스-1-(3-페닐프로판-1-일)-2,6-디메틸 피페라진 5.00 g (21.5 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 소듐 트리아세트옥시보로하이드리드 6.84 g (32.27 mmol.) 을 3 부분으로 나누어 30 분 간격으로 첨가하였다. 혼합물을 18 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 아세트산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 농축시켜 조생성물을 남겼다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 5%) 으로 정제하여 목적화합물을 담갈색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 7.37 g (85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.99 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 1.54–1.74 (2H, m), 1.81–1.93 (2H, m), 2.44–2.63 (6H, m), 2.68–2.86 (2H, m), 3.79 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.11–7.32 (5H, m), 7.64–7.74 (2H, m), 7.80–7.87 (2H, m).

IR (neat): 2945, 2814, 1774, 1713, 1394, 1327, 1242, 1159, 1076, 1026, 721 cm^{-1} .

4) 시스-1-(2-아미노에틸)-4-(3-페닐프로판-1-일)-3,5-디메틸 피페라진의 합성

N-시스-[2-[4-(3-페닐프로판-1-일)-3,5-디메틸 피페라진-1-일]에탄-1-일]프탈이미드 7.28 g (17.95 mmol.) 에탄올 (50 ml) 용액에 히드라진 모노하이드레이트 1.3 ml (26.8 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 백색 고형물을 여과하였다. 여액으로부터, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 황색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 상기 화합물을 정제없이 이후의 반응에 사용하였다. 수율은 4.35 g (88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.00 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 1.65–1.90 (4H, m), 2.34 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.54 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.61–2.85 (8H, m), 7.13–7.34 (5H, m).

IR (neat): 3359, 3262, 2960, 2810, 1691, 1603, 1456, 1371, 1323, 1153, 1076, 748, 700 cm^{-1} .

참조에 56

트랜스-1-(4-아미노부틸)-4-벤질-2,5-디메틸 피페라진의 합성

1) 트랜스-1-t-부톡시카르보닐-2,5-디메틸 피페라진

트랜스-2,5-디메틸 피페라진 25.18 g (220.5 mmol.) 의 에탄올 (200 ml) 용액에 디-t-부틸 디카보네이트 9.63 g (44.1 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 담갈색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 9.36 g (99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.21 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.48 (1H, dd, $J=12.8$ & 3.0 Hz), 3.05–3.26 (3H, m), 3.55 (1H, dd, $J=13.2$ & 1.6 Hz), 4.03–4.19 (1H, m).

2) 트랜스-1-부톡시카르보닐-2,5-디메틸-4-벤질 피페라진의 합성

트랜스-1-t-부톡시카르보닐-2,5-디메틸 피페라진 4.5 g (21.0 mmol.) 및 트리에틸아민 5.9 ml (42.3 mmol.) 의 아세트니트릴 (40 ml) 용액에 벤질 브로미드 3.2 ml (26.9 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 24 시간동안 환류하에 가열하였다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산

10%) 로 정제하여 목적화합물을 담황색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 5.17 g (81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.98 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.19 (1H, d, $J=13.0$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=12.0$ & 4.4 Hz), 2.85-3.04 (1H, m), 3.31 (1H, dd, $J=12.8$ & 3.8 Hz), 3.46 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 3.62 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J=13.0$ & 0.8 Hz), 4.10-4.28 (1H, m), 7.18-7.42 (5H, m).

IR (neat): 2929, 2819, 1691, 1417, 1367, 1317, 1267, 1163, 1059, 864, 756, 708 cm^{-1} .

3) 트랜스-1-벤질-2,5-디메틸피페라진 디히드로클로리드의 합성

트랜스-1-t-부톡시카르보닐-2,5-디메틸-4-벤질 피페라진 9.76 g (32.06 mmol.) 에 12N 염산 10 ml (120 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 2-프로판올을 첨가하고, 더 농축시켰다. 농축물에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 2-프로판올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 백색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 7.97 g (90%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.22 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.59 (3H, d, $J=5.4$ Hz), 2.84-3.83 (6H, m), 3.96-4.29 (1H, m), 4.57-4.74 (1H, m), 7.36-7.52 (3H, m), 7.56-7.72 (2H, m), 9.93-10.25 (2H, m).

IR (neat): 2767, 2694, 2507, 2266, 1454, 1333, 1186, 1061, 991, 928, 766, 706 cm^{-1} .

4) N-트랜스-[4-(4-벤질-2,5-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일]프탈이미드의 합성

아세트니트릴 (50 ml) 중 트랜스-1-벤질-2,5-디메틸피페라진 디히드로클로리드 4.00 g (14.43 mmol.), 4-브로모부틸 프탈이미드 4.88 g (17.3 mmol.) 및 트리에틸아민 8.0 ml (57.4 mmol.) 의 현탁액에 소듐 요오드 2.59 g (17.3 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 20 시간동안 질소대기하에서 가열하였다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 용매를 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 - 메탄올/에틸 아세테이트 5%) 로 정제하여 목적화합물을 갈색 오일성 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 3.97 g (68%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.95 (3H, d, $J=5.8$ Hz), 1.15 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.43-1.77 (4H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 2.08 (2H, t, $J=10.8$ Hz), 2.16-2.51 (3H, m), 2.59 (1H, dd, $J=11.4$ & 2.8 Hz), 2.70-2.79 (1H, m), 2.82 (1H, dd, $J=11.4$ & 2.8 Hz), 3.06 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 3.70 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.08 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 7.16-7.34 (5H, m), 7.65-7.76 (2H, m), 7.78-7.89 (2H, m).

IR (neat): 2939, 2800, 1770, 1713, 1441, 1396, 1371, 1336, 1182, 1066, 1041, 719 cm^{-1} .

5) 트랜스-1-(4-아미노부틸)-4-벤질-2,5-디메틸 피페라진의 합성

N-트랜스-[4-(4-벤질-2,5-디메틸-피페라진-1-일)부탄-1-일]프탈이미드 3.97 g (9.79 mmol.) 의 에탄올 (20 ml) 용액에 히드라진 모노히드레이트 0.74 g (14.8 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 환류하에 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 백색 고형물을 여과하였다. 여액으로부터, 용매를 증류하였다. 잔류물에 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 황색 오일성 생성물 형태로 남겼다. 상기 화합물을 정제없이 이후의 반응에 사용하였다. 수율은 2.31 g (86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.95 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.16 (3H, d, $J=5.8$ Hz), 1.34-1.55 (4H, m), 1.81-1.91 (1H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.14-2.52 (4H, m), 2.60 (1H, dd, $J=11.4$ & 2.6 Hz), 2.65-2.76 (2H, m), 2.83 (1H, dd, $J=1.0$ & 3.0 Hz), 3.07 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 4.08 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 7.19-7.36 (5H, m).

IR (neat): 3363, 3280, 2935, 2802, 1603, 1450, 1377, 1336, 1178, 1153, 1068, 833, 739, 700 cm^{-1} .

참조에 57

1-(2-아미노에탄-1-일)-2,6-디옥소-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진 디히드로클로리드의 합성

1) 4-벤질-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)에탄-1-일]-2,6-디옥소피페라진의 합성

테트라히드로푸란 (129 ml) 중 벤질 이미노디아세트산 9.75 g (43.68 mmol.) 의 현탁액에 카르보닐디이미다졸 15.58 g (96.08 mmol.) 을 실온에서 질소대기하에 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 환류하에 가열하였다. 반응 시스템에 테트라히드로푸란 (20 ml) 1-t-부톡시카르보닐 에틸렌디아민 7.00 g (43.69 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 21 시간동안 환류하에 가열하였다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 용액을 0.5 N 염산 (200 ml, 50 ml) 으로 2 회 세정하고, 물 및 포화 생리수용액으로 더 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 50%) 로 세정하여 목적화합물을 무색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 8.65 g (57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.41 (9H, s), 3.26-3.45 (2H, m), 3.41 (4H, s), 3.62 (2H, s), 3.91 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.66-4.81 (1H, m), 7.24-7.41 (5H, m).

IR (KBr): 3404, 2976, 1768, 1687, 1680, 1516, 1352, 1228, 1164, 704 cm^{-1} .

2) 1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)에탄-1-일]-2,6-디옥소피페라진의 합성

메탄올 (100 ml) 중 4-벤질-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)에탄-1-일]-2,6-디옥소피페라진 4.0 g (11.5 mmol.) 및 10% 팔라듐 탄소 0.37 g 의 용액을 수소대기하에서 20 시간동안 교반시켰다. 팔라듐 탄소를 여과한 후, 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 무색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 3.4 g (100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.41 (9H, s), 3.26-3.40 (2H, m), 3.68 (4H, s), 3.95 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.74-4.90 (1H, m).

IR (KBr): 3369, 2981, 1730, 1687, 1664, 1537, 1367, 1340, 1267, 1254, 1180, 868 cm^{-1} .

4) 1-(t-부톡시카르보닐아미노)-2,6-디옥소-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진의 합성

테트라히드로푸란 (50 ml) 중 1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)에탄-1-일]-2,6-디옥소피페라진 3.01 g (11.7 mmol.) 및 디히드로사나믹 알데히드 1.57 g (11.7 mmol.) 의 용액에 소듐 트리아세트옥시보로하이드리드 3.72 g (17.6 mmol.) 을 첨가하였다. 혼합물을 18 시간동안 실온에서 교반시켰다. 반응혼합물을 물에 부어넣고 현탁시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시킨 후, 농축시켰다. 농축물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 30-50%) 로 정제한 후, 재결정화 (에틸 아세테이트-헥산) 시켜 목적화합물을 무색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 2.77 g (63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.42 (9H, s), 1.73-1.88 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.20-3.42 (2H, m), 3.39 (4H, m), 3.92 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.68-4.82 (1H, m), 7.10-7.35 (5H, m).

IR (KBr): 3365, 2983, 1740, 1689, 1682, 1672, 1531, 1365, 1348, 1265, 1228, 1174, 1138, 964, 748, 696, 642 cm^{-1} .

5) 1-(2-아미노에탄-1-일)-2,6-디옥소-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진 디히드로클로리드의 합성

메탄올 (30 ml) 중 1-(t-부톡시카르보닐아미노)-2,6-디옥소-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진 2.67 g (7.11 mmol.) 의 용액에 12N 염산 5 ml (60 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 16 시간동안 교반시키고, 이후 감압하에 농축시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 무색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 2.41 g (97%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.91-2.11 (2H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 2.88-3.05 (2H, m), 3.08-3.26 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.25 (4H, br s), 7.13-7.38 (5H, m), 8.05-8.32 (3H, m).

IR (KBr): 2974, 1751, 170, 1379, 1261, 1165, 962, 760, 702 cm^{-1} .

참조예 58

2-아미노-6-플루오로피리딘의 합성

밀봉된 튜브 (내압 12.1 kgcm^{-2}) 내 150 mL (4.6 당량) 중 2,6-디플루오로피리딘 30.0 g 의 용액을 5 시간 동안 130°C 에서 교반시켰다. 반응혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 2 시간동안 방치하였다. 생성된 조 결정 (플레이트) 을 유리필터를 사용하여 여과에 의해 수집하고, 40°C 에서 2 시간동안 감압하에 건조시켰다 (24.2 g, 수율 82.6%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.33-4.74 (2H, br s), 6.20 (1H, m), 6.30 (1H, m), 7.48 (1H, m).

$\text{C}_5\text{H}_5\text{H}_2\text{F}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.57; H, 4.50; N, 24.97; F, 16.95

실측치 : C, 53.44; H, 4.45; N, 24.97; F, 17.25

참조예 59

6-(2-플루오로피리디닐)티오아세트산 에틸 에스테르의 합성

DMF (10 mL) 중 2,6-디플루오로피리딘 (5 mL) 의 용액에 포타슘 카보네이트 (1 당량) 및 티오글리콜산 에틸 에스테르 (1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 반응혼합물에 에틸 아세테이트 (100 mL x 3) 및 물 (100 mL)을 첨가하였다. 수성층을 추출하였다. 추출물을 에틸 아세테이트 용액과 조합하고, 포화 생리수용액 (100 mL x 3) 으로 세정하고, 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-(2-플루오로피리디닐)티오아세트산 에틸 에스테르 (10 g, 수율 84%) 를 오일성 생성물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.93 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.60 (1H, ddd, J=2.6, 7.9 & 7.9 Hz), 7.11 (1H, ddd, J=2.3, 7.9 & 7.9 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=7.9, 7.9 & 7.9 Hz).

IR (neat): cm^{-1}

$C_{29}H_{36}Cl_2N_4OS \cdot 2.5H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 57.61; H, 6.83; N, 9.27

실측치 : C, 57.56; H, 7.10; N, 8.88

참조예 60

2-플루오로-6-(포르밀아미노)피리딘의 합성

포름아미드 0.2 mL 중 2,6-디플루오로피리딘 0.63 g 의 용액을 3 시간동안 150°C에서 교반시켰다.

반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 추출을위해 물 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)를 첨가하였다. 추출액을 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 농축시켜 2-플루오로-6-(포르밀아미노)피리딘의 분말성 침전물을 수득하였다. 분말성 생성물을 여과에 의해 수집하고, 2 시간동안 40°C에서 감압하에 건조시켰다 (0.4 g).

^1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 6.64-6.73 (128/93H, m), 7.72-7.88 (1H, m), 8.11 (58/93H, m), 8.51 (58/93H, s), 8.77 (1H, br s), 9.32 (35/93H, d, $J=10.6$ Hz).

참조예 61

5-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘의 합성

60°C 에서 2-아미노-6-플루오로피리딘 (12 g) 을 증류수 120 mL 에 완전히 용해시켰다. 용액에 40% 클로로아세트알데히드 35 mL (2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 3 시간동안 60°C 에서 교반시켰다. 반응혼합물을 실온으로 서서히 냉각시키고, 1N-HCl 수용액 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (150 mL)를 첨가하였다. 상기 에틸 아세테이트 용액을 1N-HCl 수용액 (100 mL) 으로 추출하였다. 추출물을 상기 수용액과 혼합하였다. 상기 수용액에 중화를 위해 $NaHCO_3$ 를 첨가하였다 (pH 0.35 \rightarrow 7.30). 중화된 수용액에 에틸 아세테이트 및 THF (4:1) (150 mL x 3) 의 혼합물을 첨가하여 생성물을 추출하였다. 추출액을 조합하고, 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 5-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘을 흑색 액체 생성물 형태로 수득하였다(9.5 g, 수율 65%).

^1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 6.52 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.66 (2H, m).

MS (SIMS), 137(MH⁺).

참조예 62

5-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘의 합성

2-플루오로-6-포르밀아미노피리딘 (5 g) 를 50 mL 의 에탄올에 용해시켰다. 상기 용액에 40% 클로로아세트알데히드 23.5 mL (e 당량) 을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 환류하에 교반시켰다. 반응혼합물을 서서히 실온으로 냉각시키고, 1N-HCl 수용액 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 상기 에틸 아세테이트 용액을 1N-HCl 수용액 (100 mL x 2) 으로 추출하였다. 수용액을 조합하고, 중화를 위해 $NaHCO_3$ 를 첨가하였다 (pH 0.35 \rightarrow 7.30). 중화된 수용액에 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)를 첨가하여 생성물을 추출하였다. 추출액을 조합하여 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 5-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘을 흑색 액체 생성물 형태로 수득하였다 (1.5 g, 수율 31%).

참조예 63

5-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘 모노-히드로클로리드의 합성

흑색 액체 5-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘 (650 mg) 에 농축 염산 (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 에탄올, THF 및 에틸 아세테이트 (10mL:50mL:200mL) 의 혼합물로부터 결정화시켜 5-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘 모노히드로클로리드를 분말성 생성물 형태로 수득하였다 (690 mg, 수율 83%).

^1H-NMR (D_2O , 300 MHz) δ : 7.24 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.98-8-10 (2H, m), 8.15 (1H, m).

참조예 64

(이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오) 에틸 아세테이트의 합성

디메틸포름아미드 10 mL 에 1.2 g 의 5-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘을 용해시켰다. 상기 용액에 포타슘 카보네이트 1.8 g 및 티오글리콜산 에틸 에스테르 1.5 mL을 첨가하였다. 혼합물을 4 시간동안 실온에서 교반시켰다. 반응혼합물에 1N-HCl 수용액 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)을 첨가하였다. 상기 에틸 아세테이트 용액을 1N-HCl 수용액 (100 mL x 2) 으로 추출하였다. 수용액을 조합하고, $NaHCO_3$ 를 첨가하여 중화시켰다 (pH 0.35 \rightarrow 7.30). 상기 중화된 수용액에 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)를 첨가하여 생성물을 추출하였다. 상기 추출액을 조합하고, 포화 생리수용액 (100 mL x 3) 으로 세정하고, 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 (이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오) 에틸 아세테이트를 흑색 액체 생성물 형태로 수득하였다 (1.7 g, 80%).

^1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.68 (2H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=1.0$ & 7.0 Hz), 7.16 (1H, dd, $J=7.0$ & 8.9 Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.91 (1H, s).

참조예 65

5-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 모노히드로클로리드로부터 (이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오) 에틸 아세테이트의 합성

50 ml-용량의 반응 용기에서, 5-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 모노히드로클로리드 1 g 을 디메틸포름아미드 10 mL 에 아르곤 대기하에서 현탁시켰다. 반응 용기에 트리에틸아민 1.5 mL을 첨가하였다. 혼합물을 15 분동안 교반시키고, 티오글리콜산 에틸 에스테르 2.4 mL을 첨가하였다. 혼합물을 60°C 에서 2 시간, 이후 80°C에서 2 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 냉각되도록 방치하고, 1N-HCl 수용액 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 에틸 아세테이트층을 1N-HCl 수용액 (50 mL x 2)으로 추출하였다. 상기 산 수용액을 조합하고, NaHCO₃ 를 첨가하여 중화시켰다 (pH 0.35 → 7.30). 상기 중화된 수용액에 에틸 아세테이트 (50 mL x3)를 첨가하여 생성물을 추출하였다. 추출액을 조합하고, 포화 생리수용액 (50 mL x 3) 으로 세정하고, 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 (이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오) 에틸 아세테이트를 흑색 액체 생성물 형태로 수득하였다 (1.8 g, 정량수율 62.1%, HPLC 87.5%).

참조에 66

5-브로모이미다조[1,2-a]피리딘으로부터 (이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오) 에틸 아세테이트의 합성

50 ml-용량의 반응 용기에서, 5-브로모이미다조[1,2-a]피리딘 103.2 mg 을 디메틸포름아미드 1 mL 에 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 반응 용기에 0.11 mL 의 트리에틸아민을 첨가하고, 여기에 0.085 mL 의 티오글리콜산 에틸 에스테르를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간, 60°C 에서 2 시간 및 80°C 에서 9 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 냉각되도록 방치하고, 1N-HCl 수용액 (50 ml) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 에틸 아세테이트층을 1N-HCl 수용액 (50 mL x 2) 으로 추출하였다. 산 수용액을 조합하고, 중화시키기 위해 NaHCO₃ 를 첨가하였다 (pH 0.35 → 7.30). 상기 중화된 용액에 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)를 첨가하여 생성물을 추출하였다. 추출액을 조합하고, 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 (이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오) 에틸 아세테이트를 흑색 액체 생성물 형태로 수득하였다(150 mg, 정량수율 56.9%, HPLC 79.1%).

참조에 67

2-플루오로-6-메틸 티오피리딘의 합성

THF (10 mL) 중 2,6-디플루오로피리딘 (1 g) 의 용액에 소듐 티오메톡시드 (731 mg, 1,2 당량)를 0°C 에서 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반시켰다. 반응혼합물에 에틸 아세테이트 (30 mL x 2) 및 물 (30 mL)을 첨가하고 수성층에 추출을 수행하였다. 에틸 아세테이트 용액을 조합하고, 물 (20 mL x 2) 로 세정하고, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 2-플루오로-6-메틸 티오피리딘 (1.09 g, 수율 88%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.55 (3H, s), 3.93 (2H, s), 3.57 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.56 (1H, m).

참조에 68

2-아미노-6-메틸 티오피리딘의 합성

밀봉된 반응 용기 (내압 12.1 kgcm⁻²) 에서, 28% 수성 암모니아 5 mL 중 2-플루오로-6-메틸 티오피리딘 900 mg 의 용액을 150°C 에서 1 시간 및 180°C 에서 6 시간동안 교반시켰다.

반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (50 mL). 에틸 아세테이트층을 조합하고, 물 (50 mL x 2) 로 세정하고, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 감압하에 농축시켜 황색 오일성 생성물을 수득하였다. (밤새 방치시켜 결정화 시킴) (873 g, 수율 99%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.49 (3H, s), 4.40 (2H, br S), 6.18 (1H, dd, J=0.5 & 8.1 Hz), 6.53 (1H, dd, J=0.5 & 7.7 Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.7 & 8.1 Hz).

참조에 69

2-아미노-6-메틸 티오피리딘의 합성

2-아미노-6-플루오로피리딘 (300 mg) 에 소듐 티오메톡시드 (13 ml, 10 당량) 수용액을 첨가하였다. 현탁액을 80°C 에서 1 시간 및 100°C 에서 5 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (40 mL x 2) 및 물 (30 mL) 을 첨가하였다. 수성층을 추출하였다. 에틸 아세테이트 용액을 조합하고, 물 (40 mL) 로 세정하고, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 감압하에 농축시켜 오일성 생성물을 수득하였다 (밤새 방치하여 결정화 시킴) (237 mg, 수율 63%).

참조에 70

5-메틸 티오이미다조[1,2-a]피리딘의 합성

에탄올 31 mL 중 2-아미노-6-메틸 티오피리딘 3.094 g 의 용액을 60°C 에서 가열하였다. 상기 용액에 40% 클로로아세트알데히드 14.6 mL 을 적가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시키고, 냉각 및 농축시켰다. 농축물에 1N-HCl 60 mL을 첨가하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2) 로 세정하였다. 수성층에 2N-수산화나트륨 50 mL을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (30 mL x 3). 에틸 아세테이트층을 조합하고, 물 (20 mL x 2) 로 세정하고, 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 갈색 오일성 생성물 5.01 g 을 수득하였다 (수율 83.0%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.61 (3H, s), 6.76 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.73 (2H, m).

참조예 71

이미다조[1,2-a]피리딘-5-티올의 합성

플라스크를, 아르곤 대기하에서, 크실렌 2 mL, 헥사메틸 포스포릭 트리아미드 0.1 mL 및 소듐 히드ريد 24.4 mg 을 채웠다. 혼합물을 45°C 에서 가열하고, 디에틸아민 0.06 mL 을 첨가하였다. 혼합물을 20 분 동안 교반시키고, 크실렌 1 mL 중 5-메틸 티오이미다조 [1,2a]피리딘 57 mg 용액을 첨가하였다. 혼합물을 150°C 로 가열하고, 2.5 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 냉각시키고, 물 5 mL 및 1N-HCl 10 mL 을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 20 mL 로 세정하였다. 2N-NaOH 로 수성층의 pH 를 8.5 로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 농축시켜 이미다조[1,2-a]피리딘-5-티올 (10 mg, 19%) 을 갈색 오일성 생성물 형태로 남겼다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 6.93 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.32 (1H, m).

참조예 72

5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산의 합성

500 mL 에탄올 중 이미다조[1,2-a]피리딘-5-티올 120.02 g (0.7991 mol.) 및 트리에틸아민 134 mL (0.959 mol.) 의 용액에 에틸 브로모아세테이트 88.6 mL (0.799 mol.) 을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 2 시간동안 실온에서 교반시켰다. 반응혼합물의 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 생성된 침전물 (주로 트리에틸아민-히드로클로리드)을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액 및 세정액을 조합하고, 여기에서 용매를 증류시켜 (이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오) 에틸 아세테이트를 조생성물 형태로 수득하였다. 상기 조생성물을 정제없이 이후의 반응에 사용하였다.

갈색 액체 생성물. 수율 199.7 g

아세트산 500 mL 중 조 (이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오) 에틸 아세테이트 199.7 g 및 헥사메틸렌 테트라민 224 g (1.60 mol.) 의 용액을 1 일동안 90°C 에서 교반시켰다. 반응혼합물에 물을 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물로 세정하고, 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 고형물을 남겼다. 고형물을 디에틸 에테르로 세정하여 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트를 조생성물 형태로 수득하였다. 상기 조생성물을 정제없이 이후의 반응에 사용하였다. 흑자색 고형물 생성물. 수율 193.69 g

에탄올 1 리터중 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트 193.69 g 의 용액에 물 50 mL 중 수산화나트륨 62.9 g (1.57 mol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0.5 시간동안 실온에서 교반시켰다. 반응혼합물에 pH 가 약 4-5 가 될 때까지 약 130 mL 의 농축염산을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올, 아세트 및 디에틸 에테르로 연속적으로 세정하여 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산을 수득하였다. 오렌지색고형물. 수율 96.3 g (55%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 5.97 (1H, dd, J=6.6 & 1.2 Hz), 6.57-6.73 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.12 (1H, s).

참조예 73

4-아미노-1-(3-페닐프로필)피페리딘의 합성

5%-팔라듐/탄소 (2.5 g) 및 28%-소듐 메톡시드 (32.9 g) 를 1-(3-페닐프로필)-4-아미노피리디늄 브로미드 (50 g) 의 메탄올 용액 (467 mL) 에 첨가하였다. 혼합물을 5 시간동안 수소압 (6-8 atm) 하 40°C 에서 촉매성 환원을 실시하였다. 상기 혼합물을 냉각시킨 후, 여액에서 촉매를 제거하고 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (1L) 및 물 (200 mL), 및 또한 2N-수산화나트륨을 얼음으로 냉각시키면서 농축된 용액에 첨가하였다. 분리된 용액을 물 (300 mL) 로 세정하고, 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 농축시켰다.

아세트니트릴 (476 mL) 및 3.5N-염산/에틸 아세테이트 (195 mL)를 얼음으로 냉각시키면서 농축된 용액에 첨가하였다. 40 분동안 실온에서 교반시킨 후, 혼합물을 여과하고, 아세트니트릴 (70 mL) 로 세정하였다. 이를 감압하에 건조시켜 4-아미노-1-(3-페닐프로필)피페리딘 2 히드로클로리드 (42.86, 86.3%)를 수득하였다.

¹H-NMR (D₂O, 300MHz) δ: 1.7-2.0 (m, 6H), 2.5 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.8-3.2 (m, 4H), 3.3-3.6 (m, 3H), 7.17.3 (m, 5H).

참조예 74

4-아미노-1-(3-페닐프로필)피페리딘의 합성

1-(3-페닐프로필)-4-아미노피리디늄 브로미드 (10 g), 2-프로판올 (200 mL), 소듐 메톡시드 (1.84 g) 및 소듐 보로히드ريد (10 g) 의 혼합물을 가열하에 환류시켰다. 메탄올 (50 mL) 을 상기 혼합물에 30 분마다 적가하였다. 용액을 2 시간동안 환류시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 여기에 물 (150 mL) 및 농축 염산 (35 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간동안 실온에서 교반시켰다. 30%-수산화나트륨 (50 mL)을 첨가한 후, 용액을 농축시켰다. 농축된 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3) 로 추출하고, 물 (50 mL x 2) 로 세정하고, 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이를 메탄올-변성 알코올 (23 mL) 에 얼음으로 냉각시키면서 용해시켰다. 3.96N-염산/메탄올-변성 알코올 (15 mL)을 상기 용액에 적가하였다. 이를 얼음으로 냉각시키면서 30 분동안 교반시키고, 1 시간동안 실온에서 교반시켰다. 디이소

프로필 에테르 (60 mL)을 적가한 후, 용액을 2 시간동안 실온에서 교반시키고, 얼음으로 냉각시키면서 1 시간동안 교반시켰다. 결정을 감압하에 여과하고, 이소프로필 에테르 (20 mL x 2) 로 세정하였다. 이를 감압하에 건조시켜 4-아미노-1-(3-페닐프로필)피페리딘 2 히드로클로리드 (8.54 g, 86%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ : 1.7-2.0 (m, 6H), 2.5 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.8-3.2 (m, 4H), 3.3-3.6 (m, 3H), 7.17.3 (m, 5H).

참조에 75

1-(3-아미노프로판-1-일)-4-*t*-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진의 합성

1) 4-*t*-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진의 합성

디-*t*-부틸 디카보네이트 (10.4 g, 47.6 mmol) 를 에탄올 (100 ml) 중 2-옥소피페라진 (4.77 g, 47.6 mmol) 의 교반용액에 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간동안 교반시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켜 4-*t*-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진을 무색 결정 (8.00 g, 84%) 형태로 수득하고, 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세정하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 6.90-6.56 (1H, m), 4.09 (2H, s), 3.64 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.44-3.34 (2H, m), 1.48 (9H, s).

IR (KBr) : 3265, 3195, 2981, 1691, 1666, 1635, 1419, 1398, 1365, 1338, 1243, 1176, 1131, 1002 cm^{-1} .

2) 4-*t*-부톡시카르보닐-1-(3-프탈이미도프로판-1-일)-2-옥소피페라진의 합성

소듐 히드라이드 (오일중 60%, 1.78 g, 44.5 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (100 ml) 중 4-*t*-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진 (8.00 g, 40.0 mmol) 의 교반용액에 실온에서 소량으로 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 그후, 상기 혼합물에 N-(3-브로모프로필)프탈이미드 (12.5 g, 46.6 mmol) 를 첨가하였다. 실온에서 1 시간동안 교반시킨 후, 반응혼합물을 물 에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물, 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (150 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (1:1) 으로 크로마토그래피하여 4-*t*-부톡시카르보닐-1-(3-프탈이미도프로판-1-일)-2-옥소피페라진을 무색 오일 (9.02 g, 55%) 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.90-7.80 (2H, m), 7.80-7.68 (2H, m), 4.07 (2H, s), 3.72 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.67 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.50 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.37 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 1.98 (2H, tt, $J=7.2$ 및 7.2 Hz), 1.47 (9H, s).

IR (neat) : 2976, 2935, 1772, 1714, 1652, 1398, 1367, 1239, 1170, 1126, 722 cm^{-1} .

3) 1-(3-아미노프로판-1-일)-4-*t*-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진의 합성

에탄올 (50 ml) 중 4-*t*-부톡시카르보닐-1-(3-프탈이미도프로판-1-일)-2-옥소피페라진 (9.02 g, 23.3 mmol) 의 교반용액에 히드라진 모노히드레이트 (1.75 g, 46.6 mmol) 를 실온에서 첨가하였다. 반응혼합물을 1 시간동안 환류시켰다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 2N-수산화나트륨에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켜 1-(3-아미노프로판-1-일)-4-*t*-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진을 무색 오일 (5.43 g, 91%) 형태로 수득하였다

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 4.29 (2H, m), 4.07 (2H, s), 3.69-3.60 (2H, m), 3.51-3.20 (4H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.03-1.92 (2H, m), 1.47 (9H, s).

IR (neat) : 2977, 1695, 1652, 1419, 1367, 1326, 1247, 1168 cm^{-1} .

참조에 76

3-(4-*t*-부톡시카르보닐아미노페닐)프로필 메탄술포네이트의 합성

1) (E)-에틸 3-(4-니트로페닐)아크릴레이트의 합성

소듐 히드라이드 (오일중 60%, 2.22 g, 55.5 mmol) 를 N,N-디메틸포름아미드 (50 ml) 중 니트로벤즈알데히드 (8.00 g, 52.9 mmol) 및 트리에틸 포스포노아세테이트 (12.4 g, 55.5 mmol) 의 교반용액에 0°C 에서 첨가하였다. 0°C 에서 30 분동안 교반시킨 후, 반응혼합물에 물을 부어넣어 (E)-에틸 3-(4-니트로페닐)아크릴레이트를 무색 결정 (11.7 g, quant.) 형태로 수득하고, 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 연속적으로 세정하였다.

mp 133-135°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.30 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

IR (KBr) : 3107, 3080, 2985, 2908, 1714, 1646, 1594, 1517, 1342, 1313, 1180, 979, 844 cm^{-1} .

2) 에틸 3-(4-아미노페닐)프로피오네이트의 합성

테트라히드로푸란 (100 ml) 중 (E)-에틸-3-(4-니트로페닐)아크릴레이트 (11.7 g, 52.9 mmol) 을 대기압에

서 10% 팔라듐-탄소 (1.20 g) 상에서 수소화시켰다. 촉매를 제거한 후, 여액을 진공상태에서 농축시켜 에틸 3-(4-아미노페닐)프로피오네이트를 황색 오일 (9.66 g, 95%) 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.62 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.60-3.00 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.55 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

IR (neat) : 3371, 2981, 2925, 1729, 1627, 1519, 1372, 1282, 1180, 1155, 1037, 825 cm^{-1} .

3) 에틸 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로피오네이트의 합성

에틸 3-(4-아미노페닐)프로피오네이트 (9.66 g, 50.0 mmol), 디-t-부틸 디카보네이트 (13.1 g, 60.0 mmol), 트리에틸아민 (6.07 g, 60.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (50 ml) 의 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반시켰다. 반응혼합물에 물을 부어넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (150 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (5:1) 으로 크로마토그래피하여 에틸 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로피오네이트를 황색 오일 형태로 수득하였다 (14.7 g, quant.).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.42 (1H, brs), 4.12 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 2.90 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.58 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 1.53 (9H, s), 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

IR (neat) : 3344, 2981, 1808, 1729, 1527, 1372, 1315, 1215, 1160, 1118, 1072 cm^{-1} .

4) 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판올의 합성

다이소부틸알루미늄 히드라이드 (1.5 M in 톨루엔, 30.5 ml, 45.8 mmol) 을 테트라히드로푸란 (60 ml) 중 에틸 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로피오네이트 (6.10 g, 20.8 mmol) 의 교반용액에 0°C 에서 적가하고, 혼합물을 0°C 에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 2N 염산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물, 포화 NaHCO_3 수용액 및 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (100 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (3:2) 로 크로마토그래피하여 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판올을 무색 오일 형태로 수득하였다 (2.66 g, 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.34-7.00 (4H, m), 6.44 (1H, brs), 3.67 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.80-2.60 (2H, m), 2.00-1.80 (2H, m), 1.43 (9H, s).

IR (neat) : 3311, 2979, 2933, 1726, 1521, 1369, 1243, 1158, 1116, 1054 cm^{-1} .

5) 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로필 메탄술포네이트의 합성

3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판올 (2.66 g, 10.6 mmol), 메탄술포닐클로리드 (1.33 g, 11.6 mmol), 트리에틸아민 (1.18 g, 11.7 mmol) 및 에틸 아세테이트 (10 ml) 의 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 그후, 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (50 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (3:1) 으로 크로마토그래피하여 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로필 메탄술포네이트를 무색 결정 형태로 수득하였다 (2.75 g, 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.00 (4H, m), 6.44 (1H, brs), 4.21 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.99 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.15-1.95 (2H, m), 1.52 (9H, s).

IR (KBr) : 3381, 2979, 1706, 1529, 1349, 1237, 1168, 952 cm^{-1} .

참조에 77

3-(3-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로필 메탄술포네이트의 합성

1) (E)-에틸 3-(3-니트로페닐)아크릴레이트의 합성

소듐 히드라이드 (오일중 60%, 2.22 g, 55.5 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (50 ml) 중 3-니트로벤조알데히드 (8.00 g, 52.9 mmol) 및 트리에틸 포스포노아세테이트 (12.4 g, 55.5 mmol) 의 교반용액에 0°C 에서 첨가하였다. 0°C 에서 1.5 시간동안 교반시킨 후, 반응혼합물에 물을 부어넣어 (E)-에틸 3-(3-니트로페닐)아크릴레이트를 무색 결정 형태로 수득하고 (11.7 g, quant.), 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 세정하였다.

mp 65-66°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 8.42-8.35 (1H, m), 8.24 (1H, dd, $J=8.0$ 및 2.2 Hz), 7.88-7.80 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.0$ 및 8.0 Hz), 6.57 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.30 (2H, q, $J=6.0$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=6.0$ Hz).

2) 에틸 3-(3-아미노페닐)프로피오네이트의 합성

테트라히드로푸란 (100 ml) 중 (E)-에틸 3-(3-니트로페닐)아크릴레이트 (12.1 g, 52.9 mmol)을 10% 팔라듐-탄소 (2.80 g) 상에서 대기압에서 수소화시켰다. 촉매를 제거한 후, 여액을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (100 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (3:1) 으로 크로마토그래피하여

에틸 3-(3-아미노페닐)프로피오네이트를 황색 오일 형태로 수득하였다 (6.21 g, 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.12-7.00 (1H, m), 6.65-6.50 (3H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.62 (2H, brs), 2.86 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.58 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

3) 에틸 3-(3-*t*-부톡시카르보닐아미노페닐)프로피오네이트의 합성

에틸 3-(3-아미노페닐)프로피오네이트 (6.21 g, 32.1 mmol), 디-*t*-부틸 디카보네이트 (8.41g, 38.5 mmol), 트리에틸아민 (3.90 g, 38.5 mmol) 및 테트라히드로푸란 (30 ml) 의 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반시켰다. 반응혼합물에 물을 부어넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (100 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (8:1) 으로 크로마토그래피하여 에틸 3-(3-*t*-부톡시카르보닐아미노페닐)프로피오네이트를 황색 오일 형태로 수득하였다 (9.35 g, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.10 (3H, m), 6.90-6.80 (1H, m), 6.44 (1H, brs), 4.13 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.60 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 1.51 (9H, s), 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

IR (neat) : 3346, 2981, 2933, 1733, 1612, 1594, 1538, 1494, 1442, 1369, 1236, 1162, 1056, 871, 788 cm^{-1} .

4) 3-(3-*t*-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판올의 합성

디이소부틸알루미늄 히드라이드 (1.5 M in 톨루엔, 57.0 ml, 85.5 mmol) 을 테트라히드로푸란 (100 ml) 중 에틸 3-(3-*t*-부톡시카르보닐아미노페닐)프로피오네이트 (9.35 g, 31.9 mmol) 의 교반용액에 0°C 에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 2N-염산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물, NaHCO_3 포화 수용액 및 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (100 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (2:1) 로 크로마토그래피하여 3-(3-*t*-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판올을 무색 오일 형태로 수득하였다 (3.24 g, 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.30-7.05 (3H, m), 7.00-6.80 (1H, m), 6.47 (1H, brs), 3.66 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.68 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.00-1.80 (2H, m), 1.52 (9H, s).

IR (neat) : 3317, 2979, 2933, 1699, 1610, 1592, 1538, 1490, 1442, 1369- 1245, 1160, 1056, 778 cm^{-1} .

5) 3-(3-*t*-부톡시카르보닐아미노페닐)프로필 메탄술포네이트의 합성

3-(3-*t*-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판올 (3.24 g, 12.9 mmol), 메탄술포닐클로라이드 (1.63 g, 14.2 mmol), 트리에틸아민 (1.44 g, 14.2 mmol) 및 에틸 아세테이트 (50 ml) 의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (50 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (3:1) 로 크로마토그래피하여 3-(3-*t*-부톡시카르보닐아미노페닐)프로필 메탄술포네이트를 무색 오일 형태로 수득하였다 (3.50 g, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.00 (3H, m), 6.86 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 6.46 (1H, brs), 4.22 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.01 (3H, s), 2.73 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.20-1.98 (2H, m), 1.51 (9H, s).

참조에 78

3-(4-시아노페닐)-프로필메탄술포네이트의 합성

1) (E)-에틸 3-(4-시아노페닐)아크릴레이트의 합성

소듐 히드라이드 (오일중 60%, 3.20 g, 80.0 mmol) 를 N,N-디메틸포름아미드 (80 ml) 중 4-시아노벤즈알데히드 (10.0 g, 76.3 mmol) 및 트리에틸 포스포노아세테이트 (18.0 g, 80.1 mmol) 의 교반용액에 0°C 에서 첨가하였다. 0°C 에서 1 시간 동안 교반시킨 후, 반응혼합물에 물을 부어넣어 (E)-에틸 3-(4-시아노페닐)아크릴레이트를 무색 결정 형태로 수득하고 (13.9 g, 91%), 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 세정하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.74-7.54 (4H, m), 7.63 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.29 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.0$ Hz)

IR (KBr) : 3402, 2987, 2227, 1706, 1641, 1560, 1473, 1369, 1166, 1002, 850 cm^{-1} .

2) 에틸 3-(4-시아노페닐)프로피오네이트의 합성

테트라히드로푸란 (100 ml) 중 (E)-에틸 3-(4-시아노페닐)아크릴레이트 (13.9 g, 69.1 mmol) 를 10% 팔라듐-탄소 (4.00 g) 상에서 대기압에서 수소화시켰다. 촉매를 제거한 후, 여액을 진공상태에서 농축시켜 에틸 3-(4-시아노페닐)프로피오네이트를 황색 오일 형태로 수득하였다 (13.7 g, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 4.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.64 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

IR (neat) : 2981, 2933, 2229, 1733, 1608, 1506, 1446, 1417, 1374, 1297, 1185, 1041, 827 cm^{-1} .

3) 3-(4-시아노페닐)프로피온산의 합성

에틸 3-(4-시아노페닐)프로피오네이트 (6.00 g, 29.5 mmol), 2N-수산화나트륨 (30 ml, 60.0 mmol) 및 에탄올 (60 ml) 의 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 1N-염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공상태에 농축시켜 3-(4-시아노페닐)프로피온산을 무색 결정 형태로 수득하였다 (4.40 g, 85%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.60 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.71 (2H, t, J=7.6 Hz).

IR (KBr) : 3060, 2922, 2227, 1710, 1608, 1434, 1411, 1330, 1309, 1224, 935, 840 cm⁻¹.

4) 3-(4-시아노페닐)프로판올의 합성

보란-테트라히드로푸란 복합물 (테트라히드로푸란중 1.0 M, 33.0 ml, 33.0 mmol)을 테트라히드로푸란 (50 ml) 중 3-(4-시아노페닐)프로피온산 (4.40 g, 25.1 mmol) 의 교반용액에 0°C 에서 적가하고, 실온에서 14 시간동안 계속 교반시켰다. 상기 혼합물에 물 (50 ml) 및 포타슘 카보네이트 (10.0 g, 72.4 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켜 3-(4-시아노페닐)프로판올을 황색 오일 형태로 수득하였다 (3.20 g, 79%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.58 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 3.68 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.79 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.00-1.75 (2H, m).

IR (neat) 3319, 2943, 2229, 1608, 1505, 1415, 1054, 854, 817 cm⁻¹.

5) 3-(4-시아노페닐)프로필 메탄술포네이트의 합성

3-(4-시아노페닐)프로판올 (3.77 g, 23.4 mmol), 메탄술포닐클로리드 (2.96 g, 25.8 mmol), 트리에틸아민 (2.60 g, 25.7 mmol) 및 에틸 아세테이트 (100 ml) 의 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 그후, 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (60 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (1:1) 로 크로마토그래피하여 3-(4-시아노페닐)프로판 메탄술포네이트를 무색 오일 형태로 수득하였다 (4.79 g, 86%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.61 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.24 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.02 (3H, s), 2.83 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.09 (2H, tt, J=7.8 및 6.2 Hz).

IR (neat) : 3028, 2941, 2227, 1608, 1506, 1351, 1172, 975, 929, 836, 815 cm⁻¹.

참조예 79

4-(3-아미노프로판-1-일)-1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진의 합성

1) 4-t-부톡시카르보닐-1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진의 합성

소듐 히드라이드 (오일중 60%, 630 mg, 15.8 mmol) 를 N,N-디메틸포름아미드 (40 ml) 중 4-t-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진 (3.00 g, 15.0 mmol) 의 교반용액에 실온에서 첨가하고, 실온에서 30 분동안 계속 교반시켰다. 1-브로모-3-페닐프로판 (3.29 g, 16.5 mmol) 을 사익 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1 시간동안 교속 교반시켰다. 반응혼합물에 물을 부어넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물, 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공상태에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (50 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (1:1) 로 크로마토그래피하여 4-t-부톡시카르보닐-1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진을 무색 결정 형태로 수득하고 (3.85 g, 81%), 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세정하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.35-7.15 (5H, m), 4.04 (2H, s), 3.57 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.46 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.28 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.90 (2H, tt, J=7.2 및 7.2 Hz), 1.46 (9H, s).

IR (KBr) : 2975, 2916, 1699, 1656, 1419, 1367, 1239, 1170, 1128, 992, 701 cm⁻¹.

2) 1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진의 합성

4-t-부톡시카르보닐-1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진 (3.85 g, 12.1 mmol) 에 농축 염산 (4.2 ml) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 8N-수산화나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켜 1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진을 무색 오일 형태로 수득하였다 (2.49 g, 94%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.30-7.05 (5H, m), 3.48 (2H, s), 3.44 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.25 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.91 (2H, tt, J=7.6 및 7.6 Hz).

IR (neat) 3290, 2927, 1635, 1496, 1454, 1344, 1315, 751, 701 cm⁻¹.

3) 1-(3-페닐프로판-1-일)-4-(3-프탈로일프로판-1-일)-2-옥소피페라진의 합성

1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진 (2.49 g, 11.4 mmol), N-(3-브로모프로필)프탈이미드 (3.67 g, 13.7 mmol), 포타슘 카보네이트 (1.89 g, 13.7 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (20 ml) 의 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물에 물을 부어넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물, 브라인으로 연속적으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (60 g) 상에서 헥산-에틸 아세테이트 (1:4) 로 크로마토그래피하여 1-(3-페닐프로판-1-일)-4-(3-프탈로일프로판-1-일)-2-옥소피페라진을 무색 오일 형태로 수득하였다 (2.05 g, 44%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.82 (2H, dd, J=5.2 및 3.2 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2 및 3.2 Hz), 7.35-7.10 (5H, m), 3.77 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.30 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.16 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.07 (2H, s), 2.70-2.52 (4H, m), 2.45 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.00-1.70 (4H, m).

4) 4-(3-아미노프로판-1-일)-1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진의 합성

히드라진 모노히드레이트 (382 mg, 7.63 mmol) 을 에탄올 (10 ml) 중 1-(3-페닐프로판-1-일)-4-(3-프탈로일프로판-1-일)-2-옥소피페라진 (2.05 g, 5.05 mmol) 의 교반용액에 실온에서 첨가하였다. 반응혼합물을 1 시간동안 환류시켰다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 2N-수산화나트륨에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켜 4-(3-아미노프로판-1-일)-1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진을 무색 오일 형태로 수득하였다 (1.38 g, 99%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.35-7.15 (5H, m), 3.43 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.30 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.13 (2H, s), 2.78 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.71-2.58 (4H, m), 2.46 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.05-1.75 (2H, m), 1.65 (2H, tt, J=6.8 및 6.8 Hz).

실시에 1

(R)-N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 에틸 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오아세테이트의 합성

에탄올 500 ml 중 이미다조[1,2-a]피리딘-5-티올 100.55 g (669.4 mM) 및 트리에틸아민 112 ml (803 mM) 의 용액에 에틸 브로모아세테이트 81.7 ml (736 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 생성된 침전물 (트리에틸아민 디히드로클로리드)을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 = 1:1 내지 에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

갈색 액체. 수율 132.34 g (84%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.169 (3H, t, 7.1 Hz), 3.678 (2H, s), 4.122 (2H, q, 7.1 Hz), 7.066 (1H, dd, 1.5 Hz, 6.9 Hz), 7.160 (1H, dd, 7.0 Hz, 8.8 Hz), 7.642 (1H, ddd, 0.7 Hz, 1.5 Hz, 8.8 Hz), 7.724 (1H, d, 1.0 Hz), 7.919 (1H, d, 0.6 Hz).

IR (neat): 3390, 2983, 1734, 1487, 1294, 1180, 1147, 1026, 783, 739 cm⁻¹.

2) 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트의 합성

방법 A

N,N-디메틸포름아미드 250 ml 에 포스포러스 옥시클로리드 93.2 ml (1.0 M) 을 0°C 에서 일정하게 교반시키면서 10 분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 0°C에서 1 시간동안 더 교반시켰다. 상기 용액에 첨가한 N,N-디메틸포름아미드 50 ml 중 에틸 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오아세테이트 47.26 g (0.2 M) 의 용액을 5 분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 80°C 에서 16 시간동안 교반시켰다. 이후, 상기 반응혼합물을 1 리터의 빙냉수에 부어넣고, 완전히 교반시킨 후, 1 리터의 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 상기 혼합물에 50% 수산화나트륨 수용액을 빙냉하에 첨가하고, 수성층이 중성이 될 때까지 교반시켰다. 유기층을 500 ml 분량의 물로 3회 및 염화나트륨 포화 수용액 500 ml 로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 진한 자주색의 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 디에틸 에테르 250 ml 로 린스하여 표제화합물을 조생성물 형태로 수득하였다. 상기 조생성물을 더 정제하지 않고 그대로 이후의 반응 3) 에 사용하였다. 진한 자주색 고형물. 수율 11.58 g (23.5%)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.299 (3H, t, 7.1 Hz), 4.224 (2H, q, 7.1 Hz), 5.629-5.731 (1H, m), 6.506-6.609 (2H, m), 6.807 (1H, s), 7.006 (1H, s).

IR (nujol): 1693, 1614, 1267, 1227, 1043, 773, 735 cm⁻¹.

방법 B

액체 파라핀 중 소듐 히드라이드 60% 현탁액, 22.4 g (560 mM) 을 100 ml 분량의 헥산으로 2회 세정한 후, 60 ml 의 N,N-디메틸포름아미드를 첨가하고, 혼합물을 500 ml 의 테트라히드로푸란에 현탁시켰다. 반응용기를 수조안에서 냉각시키면서, 테트라히드로푸란 200 ml 중 에틸 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오아세테이트 132.34 g (560.1 mM) 의 용액을 실온에서 적가하고, 혼합물을 보통온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 그후, 수조상에서, 에틸 포르메이트 67.9 ml (840 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 밤새 교반시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 연속적으로 세정하고, 건조시켜 에틸 2-(이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오)-3-옥소-2-소디오프로피오네이트를 수득하였

다.

황색 고형물. 수율 114.37 g (71%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD, 200 MHz) δ : 1.222 (3H, t, 7.1 Hz), 4.119 (2H, q, 7.1 Hz), 6.676 (1H, d, 6.6 Hz), 7.207 (1H, dd, 7.0 Hz, 8.8 Hz), 7.291 (1H, d, 8.4 Hz), 7.590 (1H, s), 7.933 (1H, s), 9.400 (1H, s).

IR (nujol): 1662, 1558, 1273, 1065, 771, 732, 692 cm^{-1} .

C₁₂H₁₁N₂O₃Sn_a · 0.3H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 49.41; H, 4.01; N, 9.60

실측치 : C, 49.55; H, 4.14; N, 9.35

아세트산 500 ml 을 120-130°C 에서 가열 및 교반시키면서, 상기 에틸 2-(이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오)-3-옥소-2-소디오프로피오네이트 106.64 g (372.5 mM) 을 소량으로 나누어 첨가하고, 혼합물을 100°C 에서 밤새 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 포타슘 카보네이트로 조심스럽게 중화시키고, 클로로포름으로 4 회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-에틸 아세테이트 = 1/1 내지 에틸 아세테이트) 로 정제하고, 고형 생성물을 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

진한 자주색 고형물. 수율 50.33 g (55%)

3) 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산의 합성

에탄올 400 ml 중 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트 64.047 g (260.0 mM) 의 용액에 2N-수산화나트륨 수용액 156 ml (312 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 농축 염산을 교반시키면서 첨가하여 pH 를 4-5 가 되게 하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

적색 고형물. 수율 61.16 g (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 5.97 (1H, dd, 6.6 Hz, 1.2 Hz), 6.57-6.73 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.12 (1H, s).

IR (KBr): 3413, 1632, 1338 cm^{-1} .

4) (피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 26.48 g (121.3 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 15.4 g (133 mM) 을 아세트니트릴 250 ml 중에서 함께 교반시키고, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 디히드로클로리드 25.6 g (133 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 트리에틸아민 20.3 ml (146 mM) 및 1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메틸아민 27.3 g (127 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트-메탄올 = 9:1) 하여 조 N-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 수득하였다. 상기 조 N-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드에 농축 염산 30 ml 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올을 첨가하고, 교반시키고, 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다. 오렌지색 고형물. 수율 33.347 g (71%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 1.19-1.54 (2H, m), 1.58-1.92 (3H, m), 2.66-2.96 (2H, m), 2.96-3.15 (2H, m), 3.16-3.35 (2H, m), 6.65 (1H, d, 7.4 Hz), 7.01 (1H, d, 9.2 Hz), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, dd, 9.2 Hz, 7.4 Hz), 7.70 (1H, s), 8.70-9.28 (3H, m, NH).

IR (KBr): 3358, 1641, 1535 cm^{-1} .

5) (R)-N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

디에틸 에테르 30 ml 중 (R)-2-히드록시메틸-1,4-벤조디옥산 0.410 g (2.467 mM) 및 트리에틸아민 0.52 ml (3.70 mM) 의 용액에 메탄술폰닐 클로리드 0.21 ml (2.71 mM) 을 빙냉하에 적가하고, 혼합물을 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 짧은 실리카겔 칼럼 (헥산-에틸 아세테이트 = 3/1 내지 2/1)을 통해 통과시켜 조 (S)-2-메탄술폰닐옥시메틸-1,4-벤조디옥산을 수득하였다.

에탄올 30 ml 중 상기 조 (S)-2-메탄술폰닐옥시메틸-1,4-벤조디옥산, N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 1.05 g (2.71 mM), 및 트리에틸아민 1.20 ml (8.64 mM) 의 용액을 3일동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트-메탄올 = 4/1 내지 3/1) 로 정제하여 표제화합물 및 트리에틸아민 디히드로클로리드를 혼합물 형태로 수득하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액, 물, 및 NaCl 포화 수용액으로 연속적으로 세정하였다. 유기층을 MgSO₄ 상

에서 건조시키고, 용매를 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

적색 거품. 수율 0.452 g (40%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.222-1.368 (2H, m), 1.493-1.702 (3H, m), 2.011-2.187 (2H, m), 2.543 (1H, dd, 6.4 Hz, 13.0 Hz), 2.663 (1H, dd, 5.4 Hz, 13.2 Hz), 2.885-3.035 (2H, m), 3.182 (2H, t, 6.1 Hz), 3.957 (1H, dd, 7.7 Hz, 11.7 Hz), 4.249-4.317 (2H, m), 5.759 (1H, dd, 2.5 Hz, 5.5 Hz), 6.371 (1H, br t, 5.9 Hz), 6.600-6.654 (3H, m), 6.788-6.896 (4H, m), 6.990 (1H, s).

IR (neat): 3313, 2924, 1618, 1549, 1491, 1265, 1153, 731 cm^{-1} .

6) (R)-N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

메탄올 1 ml 에 (R)-N-(1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 0.452 g 을 용해시키고, 과량의 메탄올 HCl 용액을 첨가하였다. 혼합물을 교반시키고, 농축시켜 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 거품. 수율 0.530 g

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.641-2.042 (5H, m), 3.114-3.588 (6H, m), 3.687-3.881 (2H, m), 4.037 (1H, dd, 6.6 Hz, 11.8 Hz), 4.346 (1H, dd, 2.3 Hz, 11.5 Hz), 4.828-4.905 (1H, m), 6.636 (1H, d, 7.2 Hz), 6.827-6.904 (3H, m), 6.931-6.992 (1H, m), 7.038 (1H, d, 9.2 Hz), 7.098 (1H, s), 7.401 (1H, dd, 7.6 Hz, 8.8 Hz), 7.56.3 (1H, s).

IR (nujol): 3228, 2650, 1630, 1493, 1294, 1263, 756 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.72; H, 5.73; N, 9.65

실측치 : C, 51.66; H, 5.97; N, 9.62

실시예 2

(S)-N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 1-5) 의 방법을 수행하여 (S)-7N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.245-1.395 (2H, m), 1.468-1.719 (3H, m), 2.018-2.210 (2H, m), 2.561 (1H, dd, 5.8 Hz, 13.4 Hz), 2.679 (1H, dd, 5.7 Hz, 13.3 Hz), 2.901-3.059 (2H, m), 3.211 (2H, t, 6.2 Hz), 3.973 (1H, dd, 7.7 Hz, 11.7 Hz), 4.253-4.350 (2H, m), 5.798 (1H, br t, 6.2 Hz), 5.800 (1H, dd, 1.8 Hz, 6.2 Hz), 6.594-6.719 (3H, m), 6.801-6.909 (4H, m), 7.062, (1H, s).

IR (neat): 3311, 2924, 1618, 1549, 1491, 1265, 1153, 735 cm^{-1} .

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6) 의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.643-2.040 (5H, m), 3.116-3.238 (4H, m), 3.418-3.594 (2H, m), 3.685-3.879 (2H, m), 4.037 (1H, dd, 6.6 Hz, 11.8 Hz), 4.349 (1H, dd, 2.2 Hz, 11.4 Hz), 4.832-4.907 (1H, m), 6.638 (1H, d, 7.2 Hz), 6.829-6.905 (3H, m), 6.933-6.995 (1H, m), 7.040 (1H, d, 9.2 Hz), 7.105 (1H, s), 7.404 (1H, dd, 7.6 Hz, 9.0 Hz), 7.569 (1H, s).

IR (nujol): 3230, 2667, 1630, 1493, 1298, 1263, 756 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.54; H, 5.64; N, 9.80

실측치 : C, 52.53; H, 5.86; N, 9.75

실시예 3

N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 1-5) 의 방법을 수행하여 N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.273-1.396 (2H, m), 1.478-1.713 (3H, m), 2.015-2.204 (2H, m), 2.553 (1H, dd, 5.8 Hz, 13.6 Hz), 2.674 (1H, dd, 5.8 Hz, 13.6 Hz), 2.894-3.066 (2H, m), 3.204 (2H, t, 6.1 Hz), 3.968 (1H, dd, 7.8 Hz, 11.6 Hz), 4.242-4.348 (2H, m), 5.788 (1H, dd, 1.6 Hz, 6.0 Hz), 5.865 (1H, br t, 6.2 Hz), 6.583-6.711 (3H, m), 6.794-6.902 (4H, m), 7.047 (1H, s).

IR (neat): 3313, 2926, 1618, 1549, 1491, 1267, 1153, 731 cm^{-1} .

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.577-2.042 (5H, m), 3.083-3.246 (4H, m), 3.403-3.530 (2H, m), 3.656-3.845 (2H, m), 4.034 (1H, dd, 6.5 Hz, 11.5 Hz), 4.326 (1H, dd, 2.4 Hz, 11.4 Hz), 4.832-4.907 (1H, m), 6.615 (1H, dd, 0.8 Hz, 7.6 Hz), 6.861-6.896 (3H, m), 6.929-6.973 (1H, m), 7.007 (1H, dd, 0.8 Hz, 9.2 Hz), 7.045 (1H, s), 7.393 (1H, dd, 7.5 Hz, 8.9 Hz), 7.539 (1H, s).

IR (nujol): 3217, 2663, 1629, 1493, 1294, 1261, 756 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 3.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.93; H, 5.81; N, 9.50

실측치 : C, 51.11; H, 5.86; N, 9.55

실시예 4

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

N,N-디메틸포름아미드 10 ml 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 0.406 g (1-860 mM), 1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸아민 디히드로클로리드 0.62 g (2.05 mM), 및 트리에틸아민 1.04 ml (7.44 mM)의 용액에 디에틸 시아노포스페이트 0.34 ml (2.23 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통 온도에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 to 에틸 아세테이트-메탄올 = 4/1 내지 2/1)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적색 거품. 수율 0.300 g (37%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.072-1.187 (1H, m), 1.497-2.045 (8H, m), 2.188 (1H, t, 9.0 Hz), 2.390 (2H, t, 7.8 Hz), 2.628 (2H, t, 7.7 Hz), 2.708-2.901 (3H, m), 3.202 (1H, dd, 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.324 (1H, dd, 6.1 Hz, 13.3 Hz), 5.702 (1H, dd, 1.6 Hz, 6.2 Hz), 6.537-6.679 (3H, m), 6.859 (1H, br s), 6.975 (1H, s), 7.144-7.325 (5H, m).

IR (neat): 3278, 2931, 1618, 1549, 1481, 1281, 1155, 1053, 773, 733, 700 cm^{-1} .

2) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-3-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.145-1.350 (1H, m), 1.830-2.214 (6H, m), 2.709 (2H, t, 7.5 Hz), 2.784-2.964 (2H, m), 3.108-3.372 (4H, m), 3.509-3.559 (2H, m), 6.627 (1H, d, 7.2 Hz), 7.035 (1H, d, 8.8 Hz), 7.120-7.325 (6H, m), 7.391 (1H, dd, 7.7 Hz, 9.1 Hz), 7.556 (1H, s).

IR (neat): 3390, 2949, 2679, 1633, 1566, 1537, 1450, 1296, 1215, 754, 702 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.54; H, 6.41; N, 10.18

실측치 : C, 54-52; H, 6.40; N, 9.96

실시예 5

4-[1'-(3-페닐프로판-1-일)-4,4'-비피페리딘-1-일카르보닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 4-1)의 방법을 수행하여 4-(1'-(3-페닐프로판-1-일)-4,4'-비피페리딘-1-일카르보닐)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌을 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.049-1.382 (6H, m), 1.644-1.903 (8H, m), 2.346 (2H, t, 7.6 Hz), 2.619 (2H, t, 7.7 Hz), 2.817 (2H, br t, 12.3 Hz), 2.964 (2H, br d, 11.2 Hz), 4.354 (2H, br d, 13.4 Hz), 5.705 (1H, dd, 1.5 Hz, 6.3 Hz), 6.045 (1H, s), 6.587 (1H, dd, 9.2 Hz, 16.8 Hz), 6.607 (1H, dd, 9.2 Hz, 12.0 Hz), 6.921 (1H, s), 7.127-7.312 (5H, m).

IR (neat): 2937, 1618, 1483, 1439, 1279, 1149, 731 cm^{-1} .

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 오렌지색 거품 형태로 표제화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.145–2.194 (12H, m), 2.707 (2H, t, 7.7 Hz), 2.903–3.154 (6H, m), 3.587 (2H, br d, 11.8 Hz), 4.342 (2H, br d, 12.8 Hz), 6.521 (1H, s), 7.666 (1H, d, 7.4 Hz), 7.096 (1H, d, 8.8 Hz), 7.140–7.330 (5H, m), 7.424 (2H, dd, 7.6 Hz, 9.2 Hz), 7.499 (1H, s).

IR (neat): 2947, 2721, 1630, 1500, 1448, 1390, 1275, 1215, 972, 754, 702 cm^{-1} .

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 57.61; H, 6.83; N, 9.27

실측치 : C, 57.56; H, 7.10; N, 8.88

실시예 6

N-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일리덴]에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-(2-(피페리딘-4-일리덴)에틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 30 ml 중 N-[2-(1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일리덴]에틸]프탈이미드 2.555 g (7.169 mM) 의 용액에 히드라진 모노히드레이트 0.38 ml (7.89 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응혼합물을 수산화나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 조 2-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일리덴]에틸아민을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.56 g (7.17 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 0.83 g (7.17 mM) 을 아세트니트릴 50 ml 중에서 함께 교반시키면서, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 디히드로클로리드 1.51 g (7.89 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 첨가하 트리에틸아민 1.50 ml (10.8 mM) 및 아세트니트릴 20 ml 중 상기 조 2-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일리덴]에틸아민의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트-메탄올 = 9/1) 하여 조 N-[2-(1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일리덴]에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 수득하였다. 상기 조 N-[2-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일리덴]에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드에 농축 염산 4 ml을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 에탄올을 첨가한 후, 혼합물을 교반시키고, 생성된 침전물을 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 1.117 g (39%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 2.460 (2H, t, 5.8 Hz), 2.614 (2H, t, 5.8 Hz), 3.169–3.248 (4H, m), 3.856–3.909 (2H, m), 5.427 (1H, t, 7.2 Hz), 6.607 (1H, d, 7.2 Hz), 6.927 (1H, s), 6.987 (1H, d, 9.2 Hz), 7.384 (1H, dd, 7.8 Hz, 9.2 Hz), 7.503 (1H, s).

IR (Nujol): 3498, 3446, 3251, 3190, 3064, 2792, 2476, 1626, 1564, 1500, 1281, 1213, 775 cm^{-1} .

2) N-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일리덴]에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

에탄올 20 ml (1.272 mM) 중 N-[2-(피페리딘-4-일리덴]에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 0.508 g, 1-브로모-3-페닐프로판 0.38 g (1.91 mM), 및 트리에틸아민 0.62 ml (4.45 mM) 의 용액을 밤새 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트-메탄올 = 4/1) 로 정제하여 목적화합물 및 트리에틸아민 디히드로클로리드를 혼합물 형태로 수득하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액, 물, 및 염화나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세정하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

적색 액체. 수율 0.395 g (70%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.749–1.901 (2H, m), 2.196–2.467 (10H, m), 2.630 (2H, t, 7.7 Hz), 3.870 (2H, t, 6.2 Hz), 5.178 (1H, t, 7.2 Hz), 5.737 (1H, dd, 2.2 Hz, 5.8 Hz), 6.171 (1H, t, 5.2 Hz), 6.534–6.698 (3H, m), 6.968 (1H, s), 7.133–7.308 (5H, m).

IR (neat): 3300, 2941, 1616, 1543, 1510, 1481, 1279, 1155, 773, 731, 700 cm^{-1} .

3) N-[2-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일리덴]에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 1-6) 의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 2.026–2.183 (2H, m), 2.310–2.590 (3H, m), 2.724 (2H, t, 7.5 Hz), 2.936–3.019 (3H, m), 3.097–3.182 (2H, m), 3.539–3.645 (2H, m), 3.805 (1H, dd, 7.0 Hz, 15.4 Hz), 3.922 (1H, dd, 7.8 Hz, 15.2 Hz), 5.431 (1H, t, 7.3 Hz), 6.605 (1H, d, 7.2 Hz), 6.949 (1H, s), 6.991 (1H,

d, 8.8 Hz), 7.160–7.305 (5H, m), 7.386 (1H, dd, 7.5 Hz, 8.9 Hz), 7.508 (1H, s).

IR (Nujol): 3331, 3250, 3064, 2705–2460, 1632, 1562, 1529, 1498, 1275, 1215, 775, 727 cm^{-1} .

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.41; H, 6.19; N, 10.12

실측치 : C, 56.39; H, 6.12; N, 10.10

실시예 7

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-2-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-(피페리딘-2-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 3.605 g (16.519 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 2.09 g (18.2 mM) 을 아세토니트릴 100 ml 중에서 함께 교반시키면서, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로리드 3.48 g (18.2 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 트리에틸아민 3.45 ml (24.8 mM) 및 2-아미노메틸피페리딘 2.83 g (24.8 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 그 후, 디-t-부틸 디카보네이트 5.41 g (24.8 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 더 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다.

잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트-메탄올 = 9/1) 하여 조 N-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-2-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 수득하였다. 상기 조 N-(1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-2-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드에 농축 염산 5 ml 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 에탄올을 첨가한 후, 혼합물을 교반시키고, 생성된 침전물을 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제 화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 3.476 g (54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.476–1.909 (6H, m), 2.898–3.022 (1H, m), 3.290–3.504 (4H, m), 6.615 (1H, d, 7.6 Hz), 6.993 (1H, d, 8.8 Hz), 7.068 (1H, s), 7.390 (1H, dd, 7.6 Hz, 8.8 Hz), 7.547 (1H, s).

IR (Nujol): 3300, 3199, 3032, 2713, 1633, 1564, 1539, 1500, 1294, 795 cm^{-1} .

2) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-2-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

일반적으로 실시예 6-2) 의 방법을 수행하여 표제화합물을 수득하였다.

적색 액체. 수율 0.164 g (15%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.256–1.909 (7H, m), 2.218–2.819 (7H, m), 2.980–3.042 (1H, m), 3.367 (2H, t, 4.3 Hz), 5.705 (1H, dd, 1.4 Hz, 6.2 Hz), 6.532–6.689 (4H, m), 7.001 (1H, s), 7.149–7.318 (5H, m).

IR (neat): 3319, 2935, 1618, 1545, 1483, 1281, 1153, 773, 733, 700 cm^{-1} .

3) N-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-2-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 1-7) 의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.558–2.261 (8H, m), 2.627–2.862 (2H, m), 3.012–3.747 (7H, m), 6.621 (1H, dd, 0.8 Hz, 7.6 Hz), 7.010 (1H, dd, 0.8 Hz, 9.2 Hz), 7.147–7.301 (6H, m), 7.399 (1H, dd, 7.6 Hz, 9.2 Hz), 7.550 (1H, s).

IR (Nujol): 3392, 3061–2545, 1633, 1566, 1537, 1500, 1450, 1294, 1215, 785, 752, 702 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.45; H, 6.33; N, 10.35

실측치 : C, 55.61; H, 6.35; N, 10.14

실시예 8

N-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일]에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 6-1) 의 방법을 수행하여 N-[2-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 2.271–2.392 (4H, m), 3.193–3.429 (4H, m), 3.639 (2H, br s), 5.529 (1H,

br s), 6.606 (1H, d, 7.8 Hz), 6.988 (1H, d, 8.6 Hz), 6.991 (1H, s), 7.383 (1H, dd, 8.0 Hz, 8.8 Hz), 7.513 (1H, s).

IR (Nujol): 3516, 3454, 3244, 3061, 2791, 2339, 1633, 1566, 1533, 1498, 1304, 1263, 1213, 829, 773, 735 cm^{-1} .

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 6-2)의 방법을 수행하여 N-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일]에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.797-1.951 (2H, m), 2.1432.227 (4H, m), 2.467 (2H, t, 7.7 Hz), 2.573 (2H, d, 5.4 Hz), 2.650 (2H, t, 7.5 Hz), 2.986 (2H, br s), 3.385 (2H, q, 6.4 Hz), 5.455 (1H, s), 5.720 (1H, dd, 1.8 Hz, 6.2 Hz), 6.259 (1H, t, 5.5 Hz), 6.524-6.609 (2H, m), 6.651 (1H, s), 6.975 (1H, s), 7.133-7.323 (5H, m).

IR (neat): 3277, 2939, 1618, 1549, 1481, 1281, 1155, 773, 731, 700 cm^{-1} .

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 2.061-2.220 (3H, m), 2.269-2.379, (2H, m), 2.606 (1H, br s), 2.738 (2H, t, 7.7 Hz), 3.176-3.350 (4H, m), 3.407-3.661 (3H, m), 3.880 (1H, br d, 15.4 Hz), 5.493 (1H, br s), 6.606 (1H, d, 7.6 Hz), 7.027 (1H, d, 9.2 Hz), 7.145-7.294 (6H, m), 7.381 (1H, dd, 7.7 Hz, 8.7 Hz), 7.537 (1H, s).

IR (neat): 3390, 3060, 2602, 1633, 1566, 1535, 1500, 1446, 1296, 1215, 785, 754, 702 cm^{-1} .

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.51; H, 6.27; N, 9.96

실측치 : C, 55.37; H, 6.42; N, 9.94

실시예 9

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-메탄올의 합성

디클로로메탄 200 ml 중 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트 10.757 g (43.676 mM) 에 1.5M 디이소부틸알루미늄 히드ريد-톨루엔 87.4 ml (131 mM) 을 20 ml (대략) 씩 나누어 -78°C 에서 첨가하고, 온도를 약 0°C 로 상승시켰다. 상기 혼합물을 다시 -78°C 로 냉각시킨 후, 약 30 ml 의 1.5M 디이소부틸알루미늄 히드ريد-톨루엔을 첨가하고, 온도를 약 0°C 로 상승시켰다. 상기 반응혼합물을 다시 -78°C 로 냉각시키고, 잔여량의 1.5m 디이소부틸알루미늄 히드ريد-톨루엔을 첨가하였다. 혼합물을 보통 온도에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 메탄올을 -78°C 에서 첨가하여 과량의 디이소부틸알루미늄 히드ريد를 분해시켰다. 그 후, 침전물이 형성될 때까지 물을 조심스럽게 병냉하에 첨가하였다. 셀라이트를 이용하여 침전물을 여과하고, 디메틸 술폰으로 수용액으로 세정하였다. 모든 여액으로부터, 용매를 감압하에 증류시키고, 고형 잔류물을 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 고형물. 수율 7.777 g (87%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 3.804 (2H, s), 5.330 (1H, br s), 5.945 (1H, dd, 2.2 Hz, 5.6 Hz), 6.123 (1H, s), 6.596-6.706 (2H, m), 6.883 (1H, s).

IR (Nujol): 3429, 3084, 1481, 1090, 1028, 851, 767, 727 cm^{-1} .

2) 3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴산의 합성

에틸 아세테이트 (50 ml)-N,N-디메틸포름아미드 (50 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-메탄올 7.777 g (38.076 mM) 의 용액에 활성 이산화망간 23 g 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물을 여과하고, 침전물을 N,N-디메틸포름아미드로 세정하였다. 모든 여액을 감압하에 증류시켜 용매를 제거하였다. 상기 수득된 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드를 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다. 톨루엔 50 ml 중 에틸 디에틸포스포노아세테이트 9.39 g (41.9 mM) 의 용액에 액체 파라핀중 소듐 히드ريد 60% 현탁액 1.68 g (41.9 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (50 ml)-톨루엔 (200 ml) 중 상기 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드 용액에 병냉하에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 조 에틸 3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴레이트를 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다. 에탄올 300 ml 중 상기 조 에틸 3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴레이트의 용액에 2N-수산화나트륨 수용액 60 ml (120 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 농축 염산 (ca 10 ml) 을 교반시키면서 첨가하여 pH 를 4-5 로 만들고, 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

적색 고형물. 수율 7.777 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 5.529 (1H, d, 15.8 Hz), 6.262 (1H, dd, 1.4 Hz, 6.6 Hz), 6.795-6.939 (3H, m), 7.226 (1H, d, 16.0 Hz), 7.266 (1H, s).

IR (Nujol): 2521, 1711, 1587, 1309, 1255, 1136, 1107, 947, 970 cm^{-1}

3) N-(피페리딘-4-일메틸)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드의 합성

3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴산 0.708 g (2.898 mM), 1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메틸아민 0.68 g (3.19 mM), 및 트리에틸아민 0.48 ml (3-48 mM) 을 N,N-디메틸포름아미드 10 ml 중 에서 함께 교반시키면서, 디에틸 시아노포스페이트 0.53 ml (3.48 mM) 실온에서 적가하고, 혼합물을 보통 온도에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에탄올 = 9/1) 하여 조 N-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메틸]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드를 수득하였다.

상기 조 N-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메틸]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드에 농축 염산 1 ml을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 에탄올을 첨가한 후, 혼합물을 교반시키고, 생성된 침전물 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 세정하여 표제화합물을 수득하였다. 오렌지색 고형물. 수율 1.099 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.335-1.635 (2H, m), 1.794-2.072 (3H, m), 2.907-3.035 (2H, m), 3.227-3.438 (4H, m), 6.173 (1H, d, 15.4 Hz), 6.743 (1H, s), 6.751 (1H, d, 7.4 Hz), 7.141 (1H, d, 8.8 Hz), 7.195 (1H, d, 15.4 Hz), 7.504 (1H, dd, 7.8 Hz, 9.2 Hz), 7.546 (1H, s).

IR (Nujol): 3373, 2735, 1666, 1637, 1606, 1552, 1381, 1344, 1302, 1261, 1215, 962, 777 cm^{-1} .

4) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드의 합성

에탄올 20 ml 중 N-(피페리딘-4-일메틸)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드 0.502 g (1.214 mM), 1-브로모-3-페닐프로판 0.36 g (1.82 mM), 및 트리에틸아민 0.59 ml (4.25 mM) 의 용액을 1 일동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에탄올 = 4/1) 로 정제함으로써 목적화합물 및 트리에틸아민 디히드로클로리드의 혼합물을 수득하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액, 물, 및 염화나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세정하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

적색 거품. 수율 0.305 g (55%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.229-1.401 (2H, m), 1.482-1.958 (7H, m), 2.354 (2H, t, 7.7 Hz), 2.612 (2H, t, 7.7 Hz), 2.896-2.954 (2H, m), 3.231 (2H, t, 6.0 Hz), 5.659 (1H, d, 15.2 Hz), 5.859 (1H, dd, 1.2 Hz, 6.6 Hz), 6.222 (1H, br t, 5.8 Hz), 6.255 (1H, s), 6.598-6.746 (2H, m), 7.048-7.305 (7H, m).

IR (neat): 3273, 2926, 1651, 1614, 1585, 1554, 1344, 1265, 1213, 1142, 964, 773, 731, 700 cm^{-1} .

5) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드의 합성

메탄올 2 ml 중에 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 0.305 g을 용해시킨 후, 화학양론적 과량의 메탄올 염산 용액을 첨가하였다. 혼합물을 교반시키고, 농축시키고, 잔류물을 에탄올-디에틸 에테르로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다. 오렌지색 고형물. 수율 0.342 g

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.405-2.610 (2H, m), 1.790-2.140 (5H, m), 2.711 (2H, t, 7.5 Hz), 2.868-3.244 (6H, m), 3.553-3.616 (2H, m), 6.149 (1H, d, 15.4 Hz), 6.735 (1H, s), 6.792 (1H, d, 7.2 Hz), 7.109-7.334 (7H, m), 7.496 (1H, dd, 7.8 Hz, 9.2 Hz), 7.537 (1H, s).

IR (Nujol): 3255, 2669, 1637, 1601, 1545, 1301, 1263, 1215, 1159, 970, 777, 752, 727, 700 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 57.14; H, 6.39; N, 9.87

실측치 : C, 57.44; H, 6.27; N, 9.80

실시예 10

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 9-3) 의 방법을 수행하여

N-(피페리딘-4-일)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.641-1.844 (2H, m), 2.123-2.174 (2H, m), 3.072-3.466 (4H, m), 3.978-4.132 (1H, m), 6.138 (1H, d, 15.4 Hz), 6.741 (1H, s), 6.789 (1H, d, 7.4 Hz), 7.128 (1H, d, 8.4 Hz), 7.211 (1H, d, 15.8 Hz), 7.494 (1H, dd, 7.8 Hz, 9.2 Hz), 7.536 (1H, s).

IR (Nujol): 3485, 3413, 3230, 2725, 1664, 1639, 1605, 1549, 1302, 1263, 1213, 993, 781 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 6-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드를 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.423-1.597 (2H, m), 1.731-2.147 (6H, m), 2.366 (2H, t, 7.7 Hz), 2.616 (2H, t, 7.7 Hz), 2.834-2.892 (2H, m), 3.799-3.944 (1H, m), 5.665 (1H, d, 15.0 Hz), 5.845 (1H, d, 6.6 Hz), 6.171 (1H, d, 8.0 Hz), 6.253 (1H, s), 6.590-6.737 (2H, m), 7.043 (1H, s), 7.118-7.307 (6H, m).

IR (neat): 3265, 2943, 1649, 1614, 1585, 1551, 1348, 1267, 1213, 1142, 1113, 960, 910, 773, 731, 700 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.711-1.908 (2H, m), 2.048-2.218 (4H, m), 2.720 (2H, t, 7.5 Hz), 3.011-3.222 (4H, m), 3.590-3.654 (2H, m), 3.929-4.205 (1H, m), 6.113 (0.8H, d, 15.4 Hz), 6.321 (0.2H, d, 16.0 Hz), 6.737 (1H, s), 6.790 (1H, d, 7.2 Hz), 7.109-7.339 (7H, m), 7.495 (1H, dd, 7.6 Hz, 9.2 Hz), 7.539 (1H, s).

IR (Nujol): 3369, 3184, 1486, 1655, 1637, 1597, 1552, 1215, 1159, 980, 837, 783, 758, 727 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 57.54; H, 6.09; N, 10.32

실측치 : C, 57.74; H, 6.07; N, 10.17

실시예 11

N-[2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 20 ml 중 N-[2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메틸]프탈아미드 0.401 g (1.011 mM)의 용액에 히드라진 모노히드레이트 0.05 ml (1.11 mM)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 형성된 침전물을 여과하고, 에탄올로 세정하였다. 모든 여액으로부터, 용매를 증류시켰다. 생성된 조 N-[2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메틸]아민을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다. N,N-디메틸포름아미드 20 ml 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 0.22 g (1.21 mM), 상기 조 N-[2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메틸]아민, 및 트리에틸아민 0.17 ml (1.21 mM)의 용액에 디에틸 시아노포스페이트 0.18 ml (1.21 mM)을 실온에서 일정하게 교반시키면서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 3 일 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트-메탄올 = 9/1)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적색 액체. 수율 0.109 g (23%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.870-1.985 (2H, m), 2.714 (2H, t, 8.0 Hz), 2.751 (2H, t, 7.3 Hz), 3.913 (4H, s), 4.399 (2H, d, 5.8 Hz), 5.715 (1H, dd, 2.9 Hz, 4.9 Hz), 6.571 (1H, dd, 9.2 Hz, 11.2 Hz), 6.591 (1H, s), 6.664 (1H, s), 6.672 (1H, br t, 5.3 Hz), 6.907 (1H, s), 7.058-7.332 (8H, m).

IR (neat): 3275, 2935, 1618, 1545, 1481, 1281, 1153, 1032, 771, 731, 700 cm^{-1} .

2) N-[2-(3-페닐프로판-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 갈색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.070-2.227 (2H, m), 2.764 (2H, t, 7.7 Hz), 3.401-3.482 (2H, m), 4.427 (2H, s), 4.482-4.553 (2H, m), 4.836-4.878 (2H, m), 6.587 (1H, d, 7.4 Hz), 6.991 (1H, d, 8.8 Hz), 6.995 (1H, s), 7.149-7.415 (9H, m), 7.512 (1H, s).

IR (neat): 3251, 3131, 2924, 2515, 1633, 125, 1498, 1443, 1296, 1219 cm^{-1}

$C_{28}H_{28}Cl_2N_4OS \cdot 4.5H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.19; H, 6.01; N, 9.03

실측치 : C, 53.99; H, 5.63; N, 9.38

실시예 12

N-[2-(1-(3-페닐프로판-1-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 6-1)의 방법을 수행하여 N-(2-(2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)에틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

^1H-NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 2.445 (2H, t, 6.4 Hz), 3.440 (2H, t, 6.8 Hz), 4.048 (4H, s), 5.645 (1H, s), 6.614 (1H, d, 7.8 Hz), 6.996 (1H, d, 8.4 Hz), 7.006 (1H, s), 7.389 (1H, dd, 7.6 Hz, 9.2 Hz), 7.528 (1H, s).

IR (Nujol): 3358, 3226, 2665, 1657, 1633, 1564, 1535, 1498, 1282, 1209, 777 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 6-2)의 방법을 수행하여 N-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일]에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적색액체 형태로 수득하였다.

^1H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 1.742-1.894 (2H, m), 2.291 (2H, t, 6.2 Hz), 2.645 (2H, t, 7.5 Hz), 2.667 (2H, t, 7.7 Hz), 3.367-3.460 (6H, m), 5.489 (1H, s), 5.721 (1H, dd, 2.2 Hz, 5.4 Hz), 6.524 (1H, t, 5.1 Hz), 6.570-6.627 (3H, m), 6.960 (1H, s), 7.134-7.327 (5H, m).

IR (neat): 3242, 2937, 1618, 1549, 1510, 1481, 1281, 1153, 910, 773, 731, 700 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 거품 형태로 수득하였다.

^1H-NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.991-2.149 (2H, m), 2.421 (2H, t, 6.2 Hz), 2.747 (2H, t, 7.7 Hz), 3.290-3.513 (4H, m), 3.914-4.052 (2H, m), 4.240-4.334 (2H, m), 5.634 (1H, s), 6.598 (1H, d, 7.4 Hz), 6.993 (1H, d, 9.0 Hz), 7.043 (1H, s), 7.144-7.299 (5H, m), 7.385 (1H, dd, 7.4 Hz, 9.2 Hz), 7.517 (1H, s).

IR (neat): 3062, 2945, 2,675, 2486, 1633, 1566, 1537, 1500, 1448, 1296, 1215, 785, 756, 702 cm^{-1}

$C_{25}H_{26}Cl_2N_4OS \cdot 2.0H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.66; H, 5.98; N, 10.38

실측치 : C, 55.88; H, 6.33; N, 10.32

실시예 13

N-[4-[4-(2-클로로벤질리덴)피페리디노]-부틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 11-1)의 방법을 수행하여 N-[4-[4-(2-클로로벤질리덴)피페리디노]부틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적색액체 형태로 수득하였다.

^1H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 1.565-1.628 (4H, m), 2.377-2.500 (8H, m), 2.598 (2H, t, 5.2 Hz), 3.282-3.339 (2H, m), 5.759 (1H, dd, 2.0 Hz, 6.0 Hz), 6.307 (1H, s), 6.551-6.689 (4H, m), 7.007 (1H, s), 7.116-7.247 (3H, m), 7.352-7.408 (1H, m).

IR (neat): 3304, 2941, 1618, 1549, 1510, 1479, 1281, 1155, 910, 773, 731 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

^1H-NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.577-1.705 (2H, m), 1.764-1.916 (2H, m), 2.469-3.103 (6H, m), 3.193 (2H, br t, 8.1 Hz), 3.317 (2H, t, 6.6 Hz), 3.552-3.762 (2H, m), 6.556 (1H, s), 6.609 (1H, d, 7.4 Hz), 6.997 (1H, d, 8.8 Hz), 7.037 (1H, s), 7.239-7.448 (5H, m), 7.526 (1H, s).

IR (Nujol): 3213, 2721, 1632, 1498, 1292, 1215, 750, 725 cm^{-1}

$C_{26}H_{29}Cl_3N_4OS \cdot 3.5H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.78; H, 5.90; N, 9.11

실측치 : C, 51.04; H, 5.74; N, 9.30

실시예 14

N-[4-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)부틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 11-1)의 방법을 수행하여 N-[4-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)부틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.584-1.826 (7H, m), 2.186 (2H, dt, 4.1 Hz, 13.1 Hz), 2.392-2.546 (4H, m), 2.812-2.867 (2H, m), 3.260-3.337 (2H, m), 5.716 (1H, dd, 1.8 Hz, 5.8 Hz), 6.539-6.656 (4H, m), 6.942 (1H, s), 7.213-7.402 (3H, m), 7.501-7.548 (2H, m).

IR (neat): 3305, 2943, 1618, 1547, 1510, 1481, 1282, 1153, 910, 770, 731, 700 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.593-2.012 (6H, m), 2.425 (2H, dt, 4.8 Hz, 13.7 Hz), 3.218 (2H, t, 8.2 Hz), 3.292-3.576 (6H, m), 6.616 (1H, d, 7.6 Hz), 6.999 (1H, d, 10.4 Hz), 7.025 (1H, s), 7.231-7.436 (4H, m), 7.507-7.584 (3H, m).

IR (Nujol): 3211, 2673, 1630, 1497, 1292, 1213, 976, 766, 725, 700 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.74; H, 6.06; N, 10.21

실측치 : C, 54.42; H, 6.44; N, 10.10

실시예 15

N-[2-히드록시-3-(4-페닐피페리디노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 11-1)의 방법을 수행하여 N-[2-히드록시-3-(4-페닐피페리디노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.623-1.890 (4H, m), 2.126 (1H, dt, 2.4 Hz, 11.5 Hz), 2.293-2.620 (5H, m), 2.919-3.131 (2H, m), 3.236 (1H, td, 6.0 Hz, 13.7 Hz), 3.558 (1H, ddd, 3.7 Hz, 5.6 Hz, 13.7 Hz), 3.813-3.932 (1H, m), 5.759 (1H, dd, 1.6 Hz, 6.2 Hz), 6.525 (1H, br t, 5.0 Hz), 6.561-6.684 (3H, m), 7.031 (1H, s), 7.172-7.352 (5H, m).

IR (neat): 3311, 2933, 2808, 1618, 1543, 1506, 1483, 1281, 1155, 910, 773, 731, 700 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 2.092 (4H, br s), 2.820-2.970 (1H, m), 3.147-3.425 (6H, m), 3.724-3.786 (2H, m), 4.190-4.300 (1H, m), 6.619 (1H, d, 7. Hz), 7.000 (1H, d, 9.2 Hz), 7.078 (1H, s), 7.2217.437 (6H, m), 7.550 (1H, s).

IR (Nujol): 3242, 2723, 1633, 1498, 1296, 1215, 1113, 783, 702 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.04; H, 5.93; N, 10.31

실측치 : C, 53.09; H, 6.11; N, 10.31

실시예 16

N-[2-옥소-3-(4-페닐피페리디노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[2-옥소-3-(4-페닐피페리디노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

디클로로메탄 20 ml 중 옥살릴 클로리드 0.39 g (3.05 mM)의 용액에 디메틸 술폰 0.43 ml (6.11 mM)을 -78°C 에서 적가하였다. 혼합물을 5분동안 교반시키고, 끝날 무렵 디클로로메탄 20 ml 중 N-[2-히드록시-3-(4-페닐피페리디노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 0.885 (2.037 mM)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -78°C 에서 15분동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 트리에틸아민 1.70 ml (12.2 mM)을 첨가하고, 온도를 실온으로 상승시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트-메탄올 = 9/1 내지 4/1)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다. 적색 거품. 수율 0.652 g (74%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.812-1.903 (4H, m), 2.195-2.324 (2H, m), 2.423-2.580 (1H, m), 2.910-2.967 (2H, m), 3.278 (2H, s), 4.354 (2H, d, 4.6 Hz), 5.789 (1H, dd, 1.9 Hz, 6.1 Hz), 6.581-6.722

(4H, m), 7.063 (1H, s), 7.166-7.357 (5H, m).

IR (neat): 3257, 2935, 1731, 1616, 1539, 1504, 1483, 1282, 1153, 910, 773, 731, 700 cm^{-1}

2) N-[2-옥소-3-(4-페닐피페리디노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 2.050-2.150 (4H, m), 2.841-3.000 (1H, m), 3.180-3.321 (2H, m), 3.629-3.691 (2H, m), 4.215 (2H, s), 4.444 (2H, s), 6.625 (1H, d, 7.2 Hz), 7.007 (1H, d, 9.2 Hz), 7.039 (1H, s), 7.195-7.442 (6H, m), 7.557 (1H, s).

IR (Nujol): 3234, 2723, 1743, 1633, 1498, 1300, 1215, 968, 779, 725, 700 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.36; H, 5.68; N, 10.18

실측치 : C, 52.65; H, 5.72; N, 10.08

실시예 17

N-[2-[(4-페닐피페리디노)메틸]벤질]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 11-1)의 방법을 수행하여 N-(2-[(4-페닐피페리디노)메틸]벤질)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적색고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.787-2.030 (4H, m), 2.207 (2H, dt, 2.3 Hz, 11.8 Hz), 2.619 (1H, tt, 3.9 Hz, 12.0 Hz), 3.109 (2H, br d, 11.6 Hz), 3.549 (2H, s), 4.484 (2H, d, 5.0 Hz), 5.418 (1H, dd, 0.8 Hz, 6.8 Hz), 6.460 (1H, dd, 6.8 Hz, 9.2 Hz), 6.535 (1H,), 6.598 (1H, dd, 0.9 Hz, 9.2 Hz), 6.768 (1H, s), 7.154-7.453 (9H, m), 8.127 (1H, br s).

IR (Nujol): 3296, 1647, 1597, 1516, 1485, 1244, 1140, 741 cm^{-1} .

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 2.053-2.125 (4H, m), 2.883-3.044 (1H, m), 3.224-3.367 (2H, m), 3.585-3.667 (2H, m), 4.566 (4H, s), 6.584 (1H, d, 7.6 Hz), 7.017 (1H, d, 8.8 Hz), 7.182-7.631 (12H, m).

IR (Nujol): 3392, 2698, 1610, 1572, 1311, 1207, 760 cm^{-1}

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 60.94; H, 5.64; N, 9.80

실측치 : C, 60.67; H, 5.78; N, 9.74

실시예 18

N-(1-페네틸피페리딘-4-일)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-(1-페네틸피페리딘-4-일)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드의 합성

에탄올 10 ml 중에 N-(피페리딘-4-일)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드 0.998 g (2.5 mM) 및 페네틸 브로미드 0.703 g (3.8 mM)을 현탁시키고, 트리에틸아민 1.74 ml (12.5 mM)을 첨가하고, 혼합물을 5 시간동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물에 페네틸 브로미드 0.070 g (0.38 mM)을 더 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 5% 중탄산나트륨 수용액으로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-메탄올 = 4/1)로 정제하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

적색 고형물. 수율 0.544 g (51%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.80 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.93-3.10 (2H, m), 3.83-4.05 (1H, m), 5.44-5.48 (1H, m), 5.61 (1H, d, 15.0 Hz), 5.88 (1H, d, 6.2 Hz), 6.29 (1H, s), 6.63-6.78 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.15-7.35 (4H, m).

IR (KBr): 3392, 3224, 3035, 2941, 1647, 1614, 1578, 1363, 1263, 1142, 1111, 995, 966, 750, 702 cm^{-1}

2) N-(1-페네틸피페리딘-4-일)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 1-7)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.75–2.00 (2H, m), 2.05–2.35 (4H, m), 3.00–3.25 (4H, m), 3.30–3.50 (2H, m), 3.65–3.80 (2H, m), 3.90–4.30 (1H, m), 6.12 (0.8H, d, 15.4 Hz), 6.33 (0.2H, d, 15.0 Hz), 6.94 (1H, s), 6.77 (1H, d, 7.4 Hz), 7.10–7.48 (6H, m), 7.53 (1H, s).

IR (KBr): 3425, 3240, 3052, 2947, 2684, 1659, 1605, 1551, 1504, 1394, 1360, 1217, 1151, 966, 764 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 58.59; H, 5.70; N, 10.93

실측치 : C, 58.65; H, 5.81; N, 11.11

실시예 19

N-(1-페네틸피페리딘-4-일메틸)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 18-1) 의 방법을 수행하여 N-(1-페네틸피페리딘-4-일메틸)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드를 적색고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25–1.50 (2H, m), 1.50–1.80 (3H, m), 1.95–2.20 (4H, m), 2.56–2.64 (2H, m), 2.78–2.86 (2H, m), 3.04 (2H, br d, 11.8 Hz), 3.27 (2H, t, 6.1 Hz), 5.61 (1H, d, 15.2 Hz), 5.80–5.95 (2H, m), 6.63–6.77 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.15–7.32 (4H, M).

IR (KBr): 3427, 3292, 2924, 1641, 1614, 1587, 1543, 1344, 1267, 1144, 951, 770, 702 cm^{-1} .

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6) 의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.40–1.70 (2H, m), 1.80–2.10 (3H, m), 2.90–3.50 (8H, m), 3.69 (2H, br d, 12.8 Hz), 6.17 (1H, d, 15.4 Hz), 6.74 (1H, s), 6.80 (1H, d, 7.4 Hz), 7.11–7.40 (5H, m), 7.45–7.50 (1H, m), 7.55 (1H, s).

IR (KBr): 3427, 3230, 3059, 2943, 2681, 1657, 1639, 1603, 1552, 1500, 1456, 1392, 1358, 1304, 1267, 1217, 1157, 968, 839, 783, 702 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 59.31; H, 5.93; N, 10.64

실측치 : C, 59.29; H, 5.88; N, 10.59

실시예 20

4-(4-페닐피페리디노메틸)-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일카르보닐)피페리딘 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 4-1) 의 방법을 수행하여 4-(4-페닐피페리디노메틸)-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일카르보닐)피페리딘을 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.061–1.240 (2H, m), 1.672–2.103 (9H, m), 2.222 (2H, d, 6.6 Hz), 2.409–2.566 (1H, m), 2.826–2.995 (4H, m), 4.338 (2H, br d, 13.6 Hz), 5.714 (1H, dd, 1.4 Hz, 6.2 Hz), 6.061 (1H, s), 6.530–6.669 (2H, m), 6.926 (1H, s), 7.158–7.343 (5H, m).

IR (neat): 2933, 1616, 1483, 1435, 1281, 1265, 1149, 910, 771, 729, 700 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6) 의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.280–1.449 (2H, m), 2.002–2.321 (7H, m), 2.870–3.238 (7H, m), 3.752 (2H, br d, 12.0 Hz), 4.383 (2H, br d, 13.2 Hz), 6.528 (1H, s), 6.658 (1H, d, 7.2 Hz), 7.069 (1H, d, 9.2 Hz), 7.173–7.473 (7H, m).

IR (Nujol): 2669, 1624, 1498, 1213, 970 cm^{-1} .

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 57.14; H, 6.39; N, 9.87

실측치 : C, 57.02; H, 6.45; N, 9.98

실시예 21

N-1-[4-(4-페닐피페리디노)시클로헥실]메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 11-1) 의 방법을 수행하여 N-[[4-(4-페닐피페리디노)시클로헥실]메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.842-1.071 (2H, m), 1.214-1.987 (12H, m), 2.144-2.535 (3H, m), 2.991-3.316 (4H, m), 5.716-5.771 (1H, m), 6.542-6.676 (4H, m), 6.976 (1H, s), 7.138-7.330 (5H, m).

IR (neat): 3307, 2927, 616, 1551, 1510, 1483, 1279, 1153, 910, 771, 731, 700 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6) 의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.048-1.246 (2H, m), 1.501-2.227 (12H, m), 2.824-2.972 (1H, m), 3.108-3.344 (4H, m), 3.533-3.675 (2H, m), 6.618 (1H, d, 8.4 Hz), 6.903-7.015 (2H, m), 7.195-7.434 (6H, m), 7.516 (1H, s).

IR (Nujol): 3379, 3215, 2644, 1633, 1500, 1286, 1219 cm^{-1}

실시예 22

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 18-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 Mz) δ : 1.32-1.81 (5H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 1.97-2.18 (2H, m), 2.41-2.56 (2H, m), 2.64 (2H, t, 7.6 Hz), 2.98-3.14 (2H, m), 3.19 (2H, t, 5.8 Hz), 5.76 (1H, dd, 5.6 Hz, 3.4 Hz), 6.44 (1H, t, 5.6 Hz), 6.55-6.68 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.11-7.34 (5H,

IR (KBr): 3289, 1620, 1546, 1279 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6) 의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 Mz) δ : 1.42-1.70 (3H, m), 1.72-1.92 (2H, m), 2.01-2.22 (2H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 2.78-2.97 (2H, m), 2.97-3.33 (4H, m), 3.44-3.60 (2H, m), 6.66 (1H, d, 7.2 Hz), 7.03 (1H, d, 8.8 Hz), 7.20-7.46 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.97 (1H, t, 5.4 Hz).

IR (KBr): 3379, 1641, 1535, 1294 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.45; H, 6.33; N, 10.35; Cl, 13.09

실측치 : C, 55.18; H, 6.29; N, 10.35; Cl, 13.05

실시예 23

N-[1-(3,3'-비티오피-5-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 18-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3,3'-비티오피-5-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적갈색 고형물 형태로 수득하였다 .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.85 (5H, m), 1.90-2.15 (2H, m), 2.98 (2H, br d, 11.2 Hz), 3.21 (2H, t, 6.2 Hz), 3.71 (2H, s), 5.79 (1H, dd, 1.7 Hz, 6.3 Hz), 5.80-5.90 (1H, m), 6.58-6.71 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.20-7.40 (4H, m).

IR (KBr): 3332, 3093, 2922, 2796 1618, , 1539, , 1506, , 1481, 1367, 1340, 1277, 1155, 968, 840, 771, 737, 594 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6) 의 방법을 수행하여 표제화합물을 옅은 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.45-1.70 (2H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 2.95-3.40 (4H, m), 3.50-3.70 (2H, , m), 4.57 (2H, s), 6.60 (1H, d, , 7.4 Hz), 6.99 (2H, t, 4.3 Hz), 7.30-7.80 (7H, m).

IR (KBr): 3388, 3064, 2927, 2729, 1633, 1566, 1537, 1502, 1452, 1394, 1296, 939, 839, 777, 600 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot 2.8\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 48.74; H, 5.17; N, 9.09

실측치 : C, 49.10; H, 5.40; N, 8.70

실시예 24

N-[1-(벤조[b]푸란-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 18-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(벤조[b]푸란-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 담적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.80 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.20 (2H, t, 6.0 Hz), 3.68 (2H, s), 5.79 (1H, dd, 1.7 Hz, 6.1 Hz), 5.80-5.90 (1H, m), 6.59-6.72 (4H, m), 7.05 (1H, s), 7.16-7.30 (2H, m), 7.46-7.55 (2H, m).

IR (KBr): 3429, 3062, 2924, 1618, 1543, 1510, 1454, 1282, 1155, 1105, 970, 773, 752 cm^{-1} .

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.40-1.60 (2H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 3.00-3.40 (4H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 4.57 (2H, s), 6.60 (1H, d, 7.8 Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.26-7.42 (3H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.68 (1H, d, 8.2 Hz).

IR (KBr): 3429, 3061, 2926, 2719, 2667, 1633, 1564, 1539, 1502, 1452, 1392, 1290, 1215, 1107, 939, 787, 756 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.51; H, 5.33; N, 10.36

실측치 : C, 55.75; H, 5.32; N, 10.36

실시예 25

N-(1-벤즈히드릴피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

일반적으로 실시예 11-1)의 방법을 수행하여 N-(1-벤즈히드릴피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.216-1.629 (5H, m), 1.809 (2H, t, 11.0 Hz), 2.882 (2H, d, 11.4 Hz), 3.175 (2H, t, 6.1 Hz), 4.224 (1H, s), 5.723 (1H, dd, 2.0 Hz, 6.0 Hz), 6.301, (1H, t, 5.7 Hz), 6.522-6.650 (3H, m), 6.967 (1H, s), 7.112-7.294 (6H, m), 7.361-7.455 (4H, m).

IR (neat): 3313, 2922, 1616, 1549, 1483, 1281, 1153, 908, 731, 704 cm^{-1}

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.711-1.970 (5H, m), 3.051 (2H, br t, 12.1 Hz), 3.219 (2H, d, 5.4 Hz), 3.413 (2H, br d, 12.2 Hz), 4.910 (1H, s), 6.600 (1H, d, 7.6 Hz), 6.961-7.029 (2H, m), 7.337-7.512 (8H, m), 7.725-7.773 (4H, m).

IR (Nujol): 3352, 3194, 2719, 2530, 1630, 1562, 1533, 1290, 1213, 754, 708 cm^{-1} .

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 60.00; H, 5.73; N, 9.65

실측치 : C, 60.00; H, 6.11; N, 9.43

실시예 26

N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사산 1.0 g (4.58 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mM)의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 1.76 g (9.18 mM)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 아세트니트릴 (5 ml) 중 1-(4-아미노부탄-1-일)-4-페닐피페리딘 1.60 g (6.89 mM) 및 트리ethyl아민 1.3 ml (9.33 mM)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 상기 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-50-80%)로 정제하여 표제화합물을 적자색 고형물 형태로 수득하였다. 수율 1.76 g (89%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.68 (m, 4H), 1.73-1.92 (m, 4H), 1.99-2.18 (m, 2H), 2.36-2.57 (m, 3H), 3.03-3.16 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 2H), 5.73 (dd, $J=1.6$, 6.0, 1H), 6.50-6.72 (m, 4H), 6.98 (s,

1H), 7.10-7.29 (m, 5H).

2) N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (15 ml) 중 N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 1.76 g (4.07 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 6 ml (24 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동온에서 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

수율 1.78 g (81%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.42-1.61 (m, 2H), 1.65-1.86 (m, 2H), 1.87-2.26 (m, 4H), 2.73-3.31 (m, 7H), 3.28-3.61 (m, 2H), 6.61 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17-7.40 (m, 7H), 7.65 (s, 1H), 8.84-8.97 (m, 1H).

IR (KBr): 1635, 1568, 1533, 1500, 1294, 1217, 787 cm⁻¹

C₂₅H₃₀N₄O₂Cl₂ · 2.3H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.90; H, 6.38; N, 10.24

실측치 : C, 54.97; H, 6.37; N, 10.16

실시예 27

N-[3-(4-페닐피페리딘-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 26-1) 의 방법을 수행하여 N-[3-(4-페닐피페리딘-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적자색 고형물 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.63-12.19 (m, 8H), 2.55-2.60 (m, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, 2H), 5.57 (dd, J=1.2, 6.6 Hz, 1H), 6.47-6.65 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16-7.35 (m, 5H).

2) 일반적으로 실시예 26-2) 의 방법을 수행하여 N-[3-(4-페닐피페리딘-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드 를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.82-2.23 (m, 6H), 2.72-3.34 (m, 7H), 3.46-3.61 (m, 2H), 6.58 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16-7.40 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 8.92-9.04 (m, 1H).

IR (KBr): 1635, 1566, 1533, 1500, 1294, 1213, 785 cm⁻¹.

C₂₄H₂₈N₄O₂Cl₂ · 3.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.84; H, 6.28; N, 10.27

실측치 : C, 52.78; H, 6.08; N, 10.05

실시예 28

N-(4-(4-벤질피페리딘-1-일)부탄-1-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(4-벤질피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

아세트니트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mM) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 1.76 g (9.18 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 아세트니트릴 (5 ml) 중 1-(4-아미노부탄-1-일)-4-벤질피페리딘 디히드로클로리드 2.19 g (6.86 mM) 및 트리에틸아민 3.87 ml (27.8 mM) 의 현탁액을 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸아세테이트 30-50%) 로 정제하여 표제화합물을 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

수율 2.00 g (98%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.51-1.92 (m, 9H), 2.23-2.43 (m, 2H), 2.53-2.78 (m, 4H), 3.22-3.42 (m, 4H), 5.72 (dd, J=2.2, 5.8 Hz, 1H), 6.52-6.62 (m, 2H), 6.94(s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.10-7.48 (m, 6H).

2) N-[4-(4-벤질피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (20 ml) 중 N-[4-(4-벤질피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 2.00 g (4.48 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 10 ml (40 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에

서 수분동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고, 혼합물을 0°C 로 냉각시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

수율 1.76 g (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34-1.86 (m, 9H), 2.61-3.50 (m, 10H), 6.64 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 7H), 7.67 (s, 1H), 8.89-9.02 (m, 1H).

IR (KBr): 1635, 1566, 1533, 1500, 1294, 1215, 787 cm^{-1} .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2 \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.67; H, 6.58; N, 9.99

실측치 : C, 55.75; H, 6.74; N, 9.84

실시예 29

N-[3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mM) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 1.76 g (9.18 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 아세트니트릴 (5 ml) 중 1-(3-아미노프로판-1-일)-4-벤질피페리딘 디히드로클로리드 2.09 g (6.85 mM) 및 트리에틸아민 3.87 ml (27.8 mM) 의 현탁액을 첨가하고, 혼합물을 30 분동안 더 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-40-60%) 로 정제하여 표제화합물을 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

수율 1.84 g (93%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-2.05 (m, 9H), 2.45-2.57 (m, 4H), 2.93-3.10 (m, 2H), 3.34-3.46 (m, 2H), 5.75 (dd, $J=2.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.54-6.67 (m, 3H), 7.03(s, 1H), 7.06-7.34 (m, 5H), 8.32-8.46 (m, 1H).

2) N-[3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 1.84 g (4.25 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 6 ml (24 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 결정 잔류물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 이후, 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

수율 1.81 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.37-1.96 (m, 7H), 2.593.47 (m, 10H), 6.56 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.37 (m, 7H), 7.61 (s, 1H), 8.90-9.04 (m, 1H).

IR (KBr): 1633, 1568, 1300, 1217, 787 cm^{-1}

실시예 30

N-[4-(4-페닐-1-피페라지닐)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(4-페닐-1-피페라지닐)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 0.90 g (7.82 mM) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 1.51 g (7.88 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올 (10 ml) 중 1-(4-아미노부탄-1-일)-4-페닐피페라진 트리히드로클로리드 2.02 g (5.89 mM) 및 트리에틸아민 4.1 ml (29.4 mM) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 50% 메탄올-클로로포름 1:10) 로 정제하였다. 농축시킨 후, 잔류물에 에탄올을 첨가하고, 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하여 표제화합물을 연지색깔 결정 형태로 수득하였다.

수율 1.37 g (69%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.67 (m, 4H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 4H), 3.17-3.40 (m, 6H), 5.73 (dd, $J=1.6, 6.4$ Hz, 1H), 6.28-6.40 (m, 1H), 6.56-6.69 (m, 3H), 6.82-6.99 (m, 4H), 7.22-

7.33 (m, 2H).

IR (KBr): 3267, 3054, 3949, 2816, 1612, 1547, 1495, 1279, 1232, 1147, 761 cm^{-1}

2) N-[4-(4-페닐-1-피페라지닐)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올 (20 ml) 중 N-[4-(4-페닐-1-피페라지닐)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 1.37 g (3.16 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 10 ml (40 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반시켰다 (결정이 분리됨). 용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 1.7252 g (97%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.62 (m, 2H), 1.64-1.87 (m, 2H), 2.96-3.28 (m, BH), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.70-3.89 (m, 2H), 6.69 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 3H), 7.23-7.40 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 8.92-9.07 (m, 1H), 10.90-11.11 (m, 1H).

IR (KBr): 3404, 2914, 2503, 1635, 1566, 1533, 1497, 1441, 1288, 1215, 779 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.39; H, 5.75; N, 12.48

실측치 : C, 51.37; H, 5.86; N, 12.23

실시예 31,

N-[3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 30-1) 의 방법을 수행하여 N-[3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.58-1.84 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.66-2.77 (m, 4H), 3.26-3.38 (m, 4H), 3.38-3.53 (m, 2H), 5.37 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J=7.0, 9.2$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=0.8, 9.2$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87-6.99 (m, 3H), 7.20-7.35 (m, 2H), 8.10-8.23 (m, 1H).

IR (KBr): 3177, 2949, 2831, 1643, 1606, 1495, 1279, 1238, 1149, 768, 687 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 30-2) 의 방법을 수행하여 N-[3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.82-2.03 (m, 2H), 2.98-3.30 (m, 8H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.71-3.90 (m, 2H), 6.59 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.81-7.04 (m, 4H), 7.15-7.33 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 8.94-9.07 (m, 1H), 10.86-11.02 (m, 1H).

IR (KBr): 3248, 3035, 2673, 2565, 1639, 1531, 1502, 1446, 1394, 1296, 1215 cm^{-1} .

실시예 32

N-[4-(4-벤질-1-피페라지닐)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 30-1) 의 방법을 수행하여 N-[4-(4-벤질-1-피페라지닐)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.65 (m, 4H), 2.31-2.63 (m, 10H), 3.23-3.36 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 5.77 (dd, $J=1.2, 6.2$ Hz, 1H), 6.43-6.53 (m, 1H), 6.566.71 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23-35 (m, 5H).

IR (KBr): 3415, 2937, 2812, 1624, 1549, 1281, 1151, 739 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 30-2) 의 방법을 수행하여 N-[4-(4-벤질-1-피페라지닐)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.41-1.79 (m, 4H), 3.01-4.41 (m, 14H), 6.56 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.16-7.28 (m, 1H), 7.38-7.65 (m, 6H), 8.72-8.86 (m, 1H).

IR (KBr): 3253, 2951, 2519, 1630, 1529, 1450, 1304, 1217, 791 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.22; H, 5.96; N, 12.18

실측치 : C, 52.07; H, 6.05; N, 11.88

실시예 33

N-[3-(4-벤질-1-피페라지닐)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 30-1)의 방법을 수행하여 N-[3-(4-벤질-1-피페라지닐)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적색무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.78 (m, 2H), 2.38-2.71 (m, 10H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 5.76 (dd, $J=2.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.56-6.68 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 8.15-8.27 (m, 1H).

IR (KBr): 3346, 2941, 2812, 1622, 1545, 1279, 1149, 739 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 30-2)의 방법을 수행하여 N-[3-(4-벤질-1-피페라지닐)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 트리히드로클로리드를 붉은 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.80-2.01 (m, 2H), 3.03-3.32 (m, 2H), 3.32-3.82 (m, 10H), 4.35-4.51 (m, 2H), 6.64 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.31 (dd, $J=7.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.61-7.76 (m, 3H), 8.93-9.09 (m, 1H).

IR (KBr): 3396, 3053, 2649, 2561, 1635, 1444, 1296, 1213, 945, 791 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 49.79; H, 5.92; N, 12.10

실측치 : C, 49.66; H, 5.80; N, 12.09

실시예 34

N-[4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

아세트니트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mM)의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 1.76 g (9.18 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올 (10 ml) 중 2-(4-아미노부탄-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 디히드로클로리드 1.90 g (6.85 mM) 및 트리에틸아민 4.0 ml (28.7 mM)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30%)로 정제하여 표제화합물을 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

수율 1.76 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.92 (m, 4H), 2.58 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.95 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.25-3.37 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 5.55 (dd, $J=2.0, 6.2$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.48-6.60 (m, 3H), 6.97-7.16 (m, 4H), 7.41-7.55 (m, 1H).

2) N-[4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 1.76 g (4.35 mM)의 용액에 4N-HCl/메탄올 6 ml (24 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물에 에탄올을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 그 후, 디에틸 에테르를 첨가하고, 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 1.65 g (78%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.42-1.62 (m, 2H), 1.70-1.93 (m, 2H), 2.9173.39 (m, 7H), 3.56-3.77 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 1H), 6.57 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09-7.32 (m, 6H), 7.61 (s, 1H), 8.83-8.95 (m, 1H).

IR (KBr): 3400, 3045, 2939, 1635, 1562, 1535, 1500, 1440, 1292, 1211, 756 cm^{-1}

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.79; H, 5.59; N, 11.52

실측치 : C, 56.67; H, 5.73; N, 11.40

실시예 35

N-[3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 34-1)의 방법을 수행하여 N-[3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.90 (m, 2H), 2.67-2.83 (m, 4H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.39-3.52 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 5.23 (dd, $J=1.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.44-6.53 (m, 2H), 6.97-7.13 (m, 4H), 8.71-8.94 (m, 1H).

2) 일반적으로 실시예 34-2)의 방법을 수행하여 N-[3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.88-2.12 (m, 2H), 2.88-3.36 (m, 7H), 3.56-3.75 (m, 1H), 4.17-4.37 (m, 1H), 4.45-4.60 (m, 1H), 6.59 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.14-7.35 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 8.96-9.11 (m, 1H).

IR (KBr): 3390, 3047, 295, 2684, 2600, 1637, 1531, 1442, 1294, 1211 cm^{-1}

실시예 36

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-(1-에톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복스아미드의 합성

아세트니트릴 (150 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 디히드로클로리드 10.76 g (38.45 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 11.35 g (98.62 mM)의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 18.9 g (98.59 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이후, 실온에서, 아세트니트릴 (30 ml) 중 에틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 10 ml (58.3 mM) 및 트리에틸아민 13 ml (92.3 mM)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 상기 수득된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20%)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다. 적색 무정형 물질. 수율 19.47 g (정량)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.16-1.46 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 3.87-4.21 (m, 3H), 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.67 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J=1.8, 6.2$ Hz, 1H), 6.59-6.71 (m, 3H), 7.05 (s, 1H).

2) N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복스아미드의 합성

아르곤기체하에서, 트리에틸실릴 요오드 21 ml (147.6 mM)을 아세트니트릴 (350 ml) 중 N-(1-에톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복스아미드 19.47 g (<38.45 mM)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 84 시간 동안 교반시켰다. 반응 시스템에 메탄올을 첨가하여 반응을 정지시키고, 트리에틸아민 30 ml (215 mM) 및 디-t-부틸 디카보네이트 9.8 ml (42.7 mM)을 실온에서 첨가한 후, 1 시간 더 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 상기 수득된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20%)로 정제하여 표제화합물을 적색 무정형 물질 형태로 수득하였다 (14.59 g, 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.13-1.99 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.73-1.98 (m, 2H), 2.74-2.95 (m, 2H), 3.84-4.18 (m, 3H), 5.70-5.85 (m, 1H), 5.79 (dd, $J=1.9, 5.7$ Hz, 1H), 6.58-6.72 (m, 3H), 7.04 (s, 1H).

3) N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복스아미드 14.59 g (36.4 mM)에 12N-염산 20 ml (240 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 메탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 10.08 g (74%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O) δ : 1.64-1.87 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 2H), 3.03-3.21 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.82-4.02 (m, 1H), 5.98 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.78 (dd, $J=7.2, 9.2$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H).

IR (KBr): 3481, 3223, 2935, 2798, 2717, 1633, 1529, 1302, 1257, 1211, 787 cm^{-1}

4) N-[1-(3,페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

메탄올 (5 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복스아미드 디히드로클로리드 0.40 g (1.07 mM) 및 트리에틸아민 0.75 ml (5.38 mM)의 용액에 1-브로모-3-페닐프로판 0.20 ml (1.32

mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 15 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-40%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 356 mg (80%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.41-1.64 (m, 2H), 1.75-2.21 (m, 6H), 2.31-2.47 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.79-2.96 (m, 2H), 3.72-3.92 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 2H), 6.57-6.69 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H).

5) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (6 ml) 중 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 356.2 mg (0.85 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 2.0 ml (8.0 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 399 mg (96%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.80-2.14 (m, 6H), 2.63 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.82-3.11 (m, 4H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.72-3.93 (m, 1H), 6.64 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.15-7.38 (m, 7H), 7.67 (s, 1H), 8.80-8.90 (m, 1H).

IR (KBr): 3412, 3051, 1635, 1564, 1535, 1495, 1304 cm⁻¹

C₂₄H₂₆N₄O₂Cl₂ · 2.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.73; H, 6.20; N, 10.44

실측치 : C, 54.03; H, 5.96; N, 10.46

실시예 37

N-(1-페네틸피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 36-4) 의 방법을 수행하여 N-(1-페네틸피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 고형물 형태로 수득하였다.

m.p. 216.0-217.0°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.40-1.70 (2H, m), 1.80-2.20 (4H, m), 2.50-3.10 (6H, m), 3.70-4.00 (1H, m), 5.60-5.90 (2H, m), 6.50-6.80 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.10-7.40 (5H, m).

IR (KBr): 3292, 2947, 1612, 1537, 1279, 1159, 771, 735, 696 cm⁻¹.

2) 일반적으로 실시예 36-5) 의 방법을 수행하여 N-(1-페네틸피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.80-2.30 (m, 6H), 3.00-3.60 (m, 4H), 3.73 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.90-4.20 (m, 1H), 6.61 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.90-7.10 (m, 2H), 7.20-7.50 (m, 6H), 7.53 (s, 1H).

IR (KBr): 3427, 3244, 3030, 2935, 2727, 1632, 1562, 1537, 1502, 1458, 1308, 791, 758, 704 cm⁻¹.

C₂₃H₂₆N₄O₂Cl₂ · 1.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.76; H, 5.70; N, 11.31

실측치 : C, 56.06; H, 5.47; N, 11.51

실시예 38

N-[1-[3-(2-플루오로페닐)프로판-1-일]-피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[3-(2-플루오로페닐)프로판-1-일]-피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에테르 (20 ml) 중 3-(2-플루오로페닐)프로판올 616.7 mg (4.0 mM) 및 트리에틸아민 809.5 mg (8.0 mM) 의 용액에 메탄술포닐 클로리드 687.3 mg (6.0 mM) 을 빙냉하에 서서히 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 5 분동안, 이후 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 그후, 트리에틸아민 405 mg (4.0 mM) 및 메탄술포닐 클로리드 344 mg (3.0 mM) 을 더 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 더 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 5% 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 반응 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 상기 수득된 메실 화합물에 에탄올 (10 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복스아미드 디히드로클로리드 746.6 mg (2.0 mM) 및 트리에틸아민 1.15 g (10 mM) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다.

상기 반응-혼합물에 5% 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 반응 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/메탄올 = 3/1) 로 정제하였다. 농축시킨 후, 잔류물에 에테르를 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하여 표제화합물을 붉은 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다 (553.6 mg, 63.4%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.35-1.57 (2H, m), 1.70-2.15 (6H, m), 2.40 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.66 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.85 (2H, br d, J=12.0 Hz), 3.70-3.90 (1H, m), 5.67 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.78 (1H, dd, J=1.5, 6.1 Hz), 6.58-6.70 (3H, m), 6.95-7.22 (5H, M).

IR (KBr): 3429, 3394, 3217, 3049, 2939, 2804, 2771, 1632, 1614, 1552, 1512, 1479, 1454, 1311, 1281, 1246, 1228, 1140, 1099, 781, 758, 735 cm⁻¹.

2) N-[1-[3-(2-플루오로페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (20 ml) 중 N-[1-[3-(2-플루오로페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 553.6 mg (1.3 mM) 의 용액에 4N-HCl/에틸 아세테이트 2 ml (8.0 mM)을 첨가하고, 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 에테르 첨가하였다. 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하여 오렌지색 결정을 수득하였다 (666.6 mg, 94%).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.80-2.20 (m, 6H), 2.77 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.00-3.22 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.63 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.90-4.10 (m, 1H), 6.61 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.98-7.43 (m, 7H), 7.53 (s, 1H).

IR (KBr): 3427, 3390, 3062, 2940, 2717, 1633, 1564, 1539, 1504, 1456, 1304, 1217, 771 cm⁻¹.

C₂₄H₂₇N₄O₃Cl₂F · 2H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.84; H, 5.73; N, 10.27

실측치 : C, 52.66; H, 5.83; N, 10.20

실시예 39

N-[1-[3-(2-클로로페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 의 합성

1) 일반적으로 실시예 38-1) 의 방법을 수행하여 N-(1-[3-(2-클로로페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색고형물 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.39-1.59 (2H, m), 1.73-2.16 (6H, m), 2.40 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.86 (2H, br d, J=12.2 Hz), 3.70-3.95 (1H, m), 5.64 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.79 (1H, dd, J=1.8, 6.2 Hz), 6.58-6.70 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.10-7.36 (4H, m).

IR (KBr): 3230, 2949, 1633, 1614, 1541, 1508, 1479, 1311, 1281, 1246, 1140, 779, 758 cm⁻¹.

2) 일반적으로 실시예 38-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-[3-(2-클로로페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 붉은 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.80-2.20 (6H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.03-3.22 (3H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.65 (2H, br d, J=12.2 Hz), 3.90-4.10 (1H, m), 6.61(1H, d, J=7.2 Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.19-7.43 (5H, m), 7.53 (1H, s).

IR (KBr): 3400, 3066, 2945, 2717, 1633, 1568, 1539, 1504, 1473, 1456, 1302, 1215, 758 cm⁻¹.

C₂₄H₂₇N₄O₃Cl₃ · 2H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.30; H, 5.56; N, 9.97

실측치 : C, 51.47; H, 5.69; N, 9.87

실시예 40

N-[1-[2-(티오펜-3-일)에탄-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 38-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-[2-(티오펜-3-일)에탄-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 연지색 고형물 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.40-1.60 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 2.79-2.95 (4H, m), 3.75-3.95 (1H, m), 5.60-5.80 (2H, m), 6.58-6.70 (3H, m), 6.94-7.04 (3H, m), 7.23-7.25 (1H, m).

IR (KBr): 3292, 2949, 1608, 1539, 1508, 1481, 1308, 1279, 1236, 1161, 1119, 771, 737, 646 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 38-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(티오펜-3-일)에탄-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.85-2.25 (4H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.23-3.50 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.90-4.15 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.96-7.10 (3H, m), 7.10-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, s).

IR (KBr): 3392, 3059, 2910, 2721, 2675, 2551, 1633, 1564, 1529, 1502, 1458, 1394, 1304, 1263, 1215, 787 cm^{-1} .

실시예 41

N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 38-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적색무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.53 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.18-2.21 (m, 2H), 2.52-2.76 (m, 2H), 2.80-3.02 (m, 2H), 23.72-3.91 (m, 1H), 3.98 (dd, $J=7.6, 11.6$ Hz, 1H), 4.22-4.35 (m, 2H), 5.48-5.60 (m, 1H), 5.80 (dd, $J=1.6, 6.4$ Hz, 1H), 6.59-6.72 (m, 3H), 6.80-6.91 (m, 4H), 7.06 (s, 1H).

IR (KBr): 1620, 1543, 1493, 1267, 1149, 782 cm^{-1} .

2) 일반적으로 실시예 38-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.81-2.09 (m, 4H), 2.95-4.39 (m, 9H), 4.85-5.00 (m, 1H), 6.48-6.53 (m, 1H), 6.77-6.98 (m, 5H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.71-8.79 (m, 1H).

IR (KBr): 1637, 1497, 1304, 1263, 762 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.71; H, 5.42; N, 10.05

실측치 : C, 51.74; H, 5.34; N, 9.91

실시예 42,

N-[2-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[2-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 50 ml 중에 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사산 4.37 g (20.0 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 4.60 g (40.0 mM) 을 현탁시킨 후, N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 7.67 g (40.0 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 클로로포름으로 추출하였다.

유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다.

상기 수득된 활성 에스테르를 클로로포름 100 ml 에 용해시켰다. 상기 용액에 트리에틸아민 5.6 ml (40.0 mM) 및 4-(2-아미노에틸)피페리딘 3.08 g (24.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 그후, 디-t-부틸 디카보네이트 4.37 g (20.0 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 더 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물로 세정하고, 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 더 세정하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/에탄올 = 10/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적색 오일. 수율 3.37 g (39%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.01-1.28 (m, 2H), 1.41-1.58 (m, 12H), 1.62-1.76 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 2H), 5.79 (dd, $J=2.0, 6.0$ Hz, 1H), 5.85 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.62-6.71 (m, 3H), 7.04 (s, 1H).

IR (KBr): 1684, 1622, 1547, 1281, 1159 cm^{-1}

2) N-[2-(4-피페리딜)에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (100 ml) 중 N-[2-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 3.37 g (7.86 mM) 의 용액에 12N-염산 (3.2 ml, 39.3 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 소량의 에탄올 및 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 2.52 g (80.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.22-1.68 (m, 5H), 1.78-1.85 (m, 2H), 2.68-2.91 (m, 2H), 3.10-3.31 (m, 4H), 6.63 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.31 (dd, $J=6.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.91 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 9.08 (br s, 2H).

(KBr): 1643, 1533, 1290 cm^{-1} .

3) N-[2-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

에탄올 (6 ml) 중 N-[2-(4피페리딜)에틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 0.60 g (1.49 mM) 및 트리에틸아민 1.0 ml (7.17 mM) 의 용액에 3-페닐-1-브로모프로판 0.27 ml (1.78 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 24 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-50-80%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 514 mg (77%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.08-2.01 (m, 11H), 2.312.39 (m, 2H), 2.62 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.92 (br d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 5.55-5.68 (m, 1H), 5.78 (dd, $J=1.7, 6.5$ Hz, 1H), 6.58-6.70 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.12-7.33 (m, 5H).

4) N-[2-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[2-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 0.5142 g (1.15 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 4 ml (16 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 디에틸 에테르 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 546 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.31-1.61 (m, 5H), 1.70-2.14 (m, 4H), 2.63 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.70-3.23 (m, 6H), 3.36-3.52 (m, 2H), 6.59 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.19-7.37 (m, 6H), 7.63, (s, 1H), 8.74-9.88 (m, 1H).

IR (KBr): 1639, 1560, 1537, 1500, 1444, 1290, 1217, 831, 785 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{OSCl}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 58.09; H, 6.38; N, 10.42

실측치 : C, 58.22; H, 6.12; N, 10.45

실시예 43

N-[2-(1-페네틸피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 42-3) 의 방법을 수행하여 N-[2-(1-페네틸피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.32-1.58 (m, 4H), 1.69-2.20 (m, 5H), 2.63-2.71 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.04-3.18 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 5.71-5.85 (m, 1H), 5.79 (dd, $J=1.8, 6.2$ Hz, 1H), 6.59-6.67 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.16-7.39 (m, 5H).

2) 일반적으로 실시예 42-4) 의 방법을 수행하여 N-[2-(1-페네틸피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.31-1.62 (m, 5H), 1.77-1.96 (m, 2H), 2.72-3.30 (m, 8H), 3.46-3.60 (m, 2H), 6.61 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 6H), 7.65 (s, 1H), 8.80-8.90 (m, 1H).

IR (KBr): 1632, 1564, 1535, 1441, 1290, 1211, 795, 770 cm^{-1}

실시예 44

N-[2-(1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[2-(1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

에테르 (20 ml) 중 3-(2-클로로페닐)프로판올 409.5 mg (2.4 mM) 및 트리에틸아민 0.7 ml (4.8 mM) 용액

에 메탄술포닐 클로리드 412.4 mg (3.6 mM) 를 빙냉하에 서서히 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 반응혼합물에 5% 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 상기 수득된 메실 화합물에 에탄올 (10 ml) 중 2-(피페리딘-4-일)에탄-1-일-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 481.6 mg (1.2 mM) 및 트리에틸아민 0.85 ml (6.0 mM) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 방배 환류시켰다. 상기 반응혼합물에 5% 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 반응 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/메탄올 = 3/1) 로 정제하고, 농축시키고, 에테르로 처리함으로써, 진한 적색 무정형 물질 형태로 표제화합물을 수득하였다 (327.9 mg, 56.8%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.10-1.55 (5H, m), 1.60-2.10 (6H, m), 2.37-2.44 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.95 (2H, br d, J=11.0 Hz), 3.28-3.38 (2H, m), 5.65-5.80 (1H, m), 5.78 (1H, dd, J=1.9, 6.3 Hz), 6.60-6.70 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.10-7.20 (4H, m).

IR (KBr): 3286, 3057, 2926, 1618, 1545, 1512, 1479, 1442, 1280, 1153, 1053, 970, 870, 754, 677, 650 cm⁻¹

2) N-[2-(1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[2-(1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 327.9 mg (0.68 mM) 의 용액에 4N-HCl/에틸 아세테이트 2 ml (8.0 mM)을 첨가하고, 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다 (364.0 mg, 91%).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.30-1.80 (5H, m), 1.90-2.10 (4H, m), 2.90-3.40 (8H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=6.8 Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.10-7.45(5H, m), 7.51 (1H, s).

IR (KBr): 3427, 3057, 2939, 2727, 1632, 1566, 1535, 1502, 1473, 1439, 1390, 1292, 1215, 1051, 951, 762 cm⁻¹

C₂₆H₃₁N₄O₂Cl₂ · 2.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.93; H, 5.98; N, 9.50

실측치 : C, 52.95; H, 5.75; N, 9.41

실시예 45

N-[2-(1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 44-1) 의 방법을 수행하여 N-[2-(1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 진한 적색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.25-1.55 (5H, m), 1.60-1.85 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.91-3.06 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 6.60-6.75 (1H, m), 5.79 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 6.59-6.71 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.10-7.36 (4H, m).

IR (KBr): 3334, 3062, 2927, 1618, 1543, 1512, 1479, 1441, 1371, 1342, 1281, 1211, 1153, 1111, 1051, 970, 771, 752, 729 cm⁻¹

2) 일반적으로 실시예 44-2) 의 방법을 수행하여 N-[2-(1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.40-1.90 (5H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 3.00-3.40 (8H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.25-7.50(5H, m), 7.52 (1H, s).

IR (KBr): 3425, 2941, 2665, 2532, 1632, 1566, 1537, 1502, 1473, 1394, 1338, 1286, 1215, 1111, 783 cm⁻¹.

C₂₅H₂₉N₄O₂Cl₃ · 1.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.82; H, 5.60; N, 10.04

실측치 : C, 54.06; H, 5.66; N, 9.97

실시예 46

N-[3-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드

드의 합성

아세트니트릴 (120 ml) 중에 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 6.55 g (30.0 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 6.91 g (60.0 mM) 을 현탁시킨 후, N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 11.50 g (60.0 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 활성 에스테르를 손그하였다. 클로로포름 (100 ml) 중 상기 활성 에스테르의 용액에 트리에틸아민 8.4 ml (60.0 mM) 및 3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)프로필아민 8.72 g (36.0 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 정제수로 세정하고, 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 더 세정하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/에탄올 = 10/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다. 적색고형물. 수율 10.16 g (76%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.95-1.41 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.72 (m, 5H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.05-4.14 (m, 2H), 5.79 (dd, J=2.2, 5.8 Hz, 1H), 6.02 (t, J=5.6 Hz, 1H), 6.63-6.70 (m, 3H), 7.02 (s, 1H).

IR (KBr): 1684, 1624, 1278, 1161 cm⁻¹

2) N-[3-(4-피페리딜)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 100 ml 중 N-[3-(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 10.12 g (22.87 mM) 의 용액에 12N 염산 9.4 ml (114.33 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 소량의 에탄올 및 에테르로 린스하여 표제화합물 8.79 g (92.5%) 을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.13-1.59 (m, 7H), 1.74-1.80 (m, 2H), 2.68-2.93 (m, 2H), 3.04-3.30 (m, 4H), 6.62 (d, 1H), 7.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.30 (dd, J=7.4, 9.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.84 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.88-9.15 (br s, 2H).

IR (KBr): 1637, 1564, 1518 cm⁻¹.

3) N-[3-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[3-(4-피페리딜)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 1.0 g (2.41 mM) 및 트리에틸아민 1.7 ml (12.2 mM) 의 용액에 1-브로모-3-페닐프로판 0.45 ml (2.96 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 20 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-50-100%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 811 mg (73%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.17-1.38 (m, 4H), 1.44-2.03 (m, 9H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.86-3.02 (m, 2H), 3.29 (q, J=6.6 Hz, 2H), 5.61-5.73 (m, 1H), 5.79 (dd, J=1.6, 6.4 Hz, 1H), 6.58-6.70 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.11-7.33 (m, 5H).

4) N-[3-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-(3-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)프로판-1-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 0.8113 g (1.76 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 6 ml (24 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 결정 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가한 후, 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 821 mg (85%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.04-1.28 (m, 2H), 1.32-1.62 (m, 5H), 1.65-1.88 (m, 2H), 1.93-2.12 (m, 2H), 2.37-2.68 (m, 2H), 2.72-3.20 (m, 6H), 3.31-3.51 (m, 2H), 6.53 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.12-7.38 (m, 6H), 7.58 (s, 1H), 8.61-8.77 (m, 1H).

IR (KBr): 1635, 1562, 1529, 1446, 1300, 1217 cm⁻¹

C₂₇H₃₄N₄O₂Cl₂ · 1.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 58.79; H, 6.58; N, 10.16

실측치 : C, 58.66; H, 6.74; N, 10.12

실시예 47

N-[3-(1-페네틸피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로

클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 46-3) 의 방법을 수행하여 N-[3-(1-페네틸피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-2.16 (m, 11H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.92-3.12 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 5.66-5.77 (m, 1H), 5.80 (dd, $J=1.7, 6.3$ Hz, 1H), 6.58-6.73 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.14-7.37 (m, 5H).

2) 일반적으로 실시예 46-4) 의 방법을 수행하여 N-[3-(1-페네틸피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.94-2.21 (m, 2H), 2.66 (br t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.09-3.90 (m, 14H), 6.60 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 7H), 7.65 (s, 1H), 9.03-9.16 (m, 1H).

IR(KBr): 1639, 1564, 1535, 1500, 1446, 1292, 1217 cm^{-1} .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 59.08; H, 6.29; N, 10.60

실측치 : C, 59.03; H, 6.21; N, 10.52

실시예 48

N-[3-(1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-(1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에테르 (20 ml) 중 3-(2-클로로페닐)프로판올 682.6 mg (4.0 mM) 및 트리에틸아민 809.5 mg (8.0 mM) 의 용액에 메탄술폰닐 클로리드 687.3 mg (6.0 mM)을 빙냉하에 서서히 첨가하고, 혼합물을 그 온도에서 5 분 동안 및 실온에서 30 분동안 더 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 5% 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 반응 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 메실 화합물에 에탄올 (10 ml) 중 N-[3-(4-피페리딜)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 830.8 mg (2.0 mM) 및 트리에틸아민 1.15 g (10 mM) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 상기 반응혼합물에 5% 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 반응 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 이후, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/메탄올 = 3/1) 로 정제하여 표제화합물을 붉은 오렌지색 무정형 물질 형태로 수득하였다 (580.0 mg, 58.6%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.40 (4H, m), 1.40-2.00 (9H, m), 2.38 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.69 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.93 (2H, br d, $J=11.0$ Hz), 3.22-3.32 (2H, m), 5.78 (1H, dd, $J=1.8, 6.2$ Hz), 5.80-5.90 (1H, m), 6.57-6.70 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.05-7.35 (4H, m).

IR (neat): 3307, 2927, 1618, 1556, 1477, 1443, 1281, 1151, 1055, 754 cm^{-1}

2) N-[3-(1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[3-(1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 580.0 mg (1.2 mM) 의 용액에 4N-HCl/에틸 아세테이트 2 ml (8.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다 (605.4 mg, 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.25-1.80 (8H, m), 1.90-2.20 (4H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.05-3.35 (3H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 6.60 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.92-7.00 (2H, m), 7.15-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, s).

IR (KBr): 3464, 3215, 3049, 2939, 2656, 1635, 1568, 1539, 1502, 1473, 1437, 1298, 1219, 781, 756 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.20; H, 5.94; N, 9.71

실측치 : C, 56.29; H, 5.80; N, 9.61

실시예 49

N-[3-(1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 48-1) 의 방법을 수행하여 N-[3-(1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-

티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 진한 적색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.40 (2H, m), 1.40-1.80 (4H, m), 1.90-2.30 (3H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.80-3.15 (4H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 5.75-6.00 (2H, m), 6.55-6.80 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.05-7.40 (4H, m).

IR (KBr): 3390, 3265, 2927, 1740, 1697, 1643, 1618, 1558, 1514, 1481, 1371, 1286, 1153, 1119, 889, 771, 727, 675 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 48-2)의 방법을 수행하여 N-[3-(1-(2-클로로페넬)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 옅은 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.25-1.70 (7H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.95-3.40 (8H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 6.60 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.90 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.25-7.55 (6H, m).

IR (KBr): 3427, 3053, 2937, 2856, 2652, 1635, 1564, 1537, 1504, 1292, 1217, 771 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.47; H, 5.73; N, 9.95

실측치 : C, 55.72; H, 5.79; N, 9.96

실시예 50

N-[3-(1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 48-1)의 방법을 수행하여 N-[3-(1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 붉은 오렌지색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.40 (4H, m), 1.40-1.80 (5H, m), 1.90-2.20, (2H, m), 2.49-2.71 (2H, m), 2.86-2.30 (2H, m), 3.23-3.33 (2H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 5.79 (1H, dd, $J=1.8, 6.0$ Hz), 5.80-5.95 (1H, m), 6.58-6.72 (3H, m), 6.75-6.98 (4H, m), 7.04 (1H, s).

IR (KBr): 3321, 2926, 1616, 1543, 1495, 1265, 1155, 1082, 1041, 750 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 48-2)의 방법을 수행하여 N-[3-(1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 옅은 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.25-1.80 (7H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 3.05-3.32 (5H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 4.03 (1H, dd, $J=6.3$ Hz, 11.3 Hz), 4.32 (1H, dd, $J=2.4, 11.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.80-7.05 (6H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.51 (1H, s).

IR (KBr): 3425, 3062, 2933, 1632, 1564, 1537, 1495, 1265, 758 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.20; H, 5.94; N, 9.71

실측치 : C, 56.29; H, 5.80; N, 9.61

실시예 51

N-메틸-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-메틸-N-[1-t-부톡시카르보닐-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

실시예 42-1)에서와 동일한 방법으로 합성된 아세트니트릴 (6 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 N-히드록시숙신이미드 에스테르 0.58 g (1.84 mM)의 용액에 아세트니트릴 (3 ml) t-부틸 4-[(메틸아미노)메틸]피페리딘-1-카르복실산 0.50 g (2.19 mM) 및 트리에틸아민 1.0 ml (7.2 mM)의 용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 13 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30%)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 고형물. 수율 771 mg (98%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.06-1.31 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.51-1.98 (m, 3H), 2.58-2.78 (m, 2H), 3.11 (br s, 3H), 3.21-3.40 (m, 2H), 4.01-4.22 (m, 2H), 5.74 (dd, $J=1.8, 6.1$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.55-6.68 (m, 2H), 6.94 (s, 1H).

2) N-메틸-N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-메틸-N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 0.7716 g (1.8 mM) 의 용액에 12N-염산 0.8 ml (9.6 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 18 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 12N-염산 2 ml (24 mM) 을 첨가하였다. 혼합물을 5 분동안 교반시킨 후, 에탄올을 첨가하고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 에탄올을 더 첨가하고, 에탄올을 감압하에 증류시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올, 아세톤, 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 494.1 mg (68%)

¹H-NMR (200 MHz, D2O) δ: 1.30-1.61 (m, 2H), 1.70-1.96 (m, 2H), 2.02-2.23 (m, 1H), 2.86-3.08 (m, 3H), 3.15-3.53 (m, 6H), 6.13 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.75 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=7.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H).

3) N-메틸-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

에탄올중 N-메틸-N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드 464.3 mg (1.16 mM) 및 트리에틸아민 0.8 ml (5.74 mM) 의 용액에 1-브로모-3-페닐프로판 0.21 ml (1.38 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 15 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-50%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 고형물. 수율 346 mg (67%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.20-1.45 (m, 2H), 1.50-1.98 (m, 7H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.84-3.00 (m, 2H), 3.06 (br s, 3H), 3.35 (d, J=7.0 Hz, 2H), 5.71 (dd, J=1.6, 6.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.53-6.67 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.13-7.32 (m, 5H).

4) N-메틸-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4 ml) 중 N-메틸-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 346.1 mg (0.77 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 2.0 ml (8.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다. 오렌지색 무정형 고형물. 수율 397 mg (90%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.40-2.18 (m, 7H), 2.63 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.73-3.55 (m, 11H), 6.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 7.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 6H), 7.50 (s, 1H).

IR (KBr): 3417, 2935, 2721, 1628, 1498, 1448 cm⁻¹.

C₂₆H₃₂N₄O₂Cl₂ · 3.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.44; H, 6.68; N, 9.77

실측치 : C, 54.32; H, 6.62; N, 9.64

실시에 52

N-벤질-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

1) N-벤질-N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌의 합성

실시에 42-1) 에서와 동일한 방법으로 합성된 아세트니트릴 (12 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 N-히드록시숙신이미드 에스테르 1.26 g (4.0 mM) 의 용액에 아세트니트릴 (6 ml) 중 t-부틸 4-벤질아미노메틸)피페리딘-1-카르복사아미드 1.40 g (4.79 mM) 및 트리에틸아민 1.2 ml (8.6 mM) 의 용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 17 시간 및 40°C 에서 3 일동안 더 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20%, 메탄올/클로로포름 1/15) 로 잔류물을 정제하는 것은 실패하였다. 따라서, 조생성물 (0.5162 g) 을 수득하였다.

2) N-벤질-N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (2 ml) 중 조 N-벤질-N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 (0.5162 g) 의 용액에 12N-염산 1.0 ml (12 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 세정하였다. 그후, 물을 감압하에 증류시켜 조생성물 (0.451 g) 을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

3) N-벤질-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌의 합성

에탄올 (4 ml) 중 조 N-벤질-N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드 (0.451 g) 및 트리에틸아민 0.7 ml (5.0 mM) 의 용액에 1-브로모-3-페닐프로판 0.17 ml (1.1 mM) 을 실온

에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 15 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 = 1/50-1/15, 1/20) 로 잔류물을 정제하는 것은 실패하였다. 따라서, 적자색 고형물 형태로 조생성물을 회수하였다 (245 mg).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.14-1.44 (m, 2H), 1.51-2.01 (m, 7H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.61 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.93 (br d, J=11.4 Hz, 2H), 3.25 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.69 (br s, 2H), 5.70 (dd, J=1.4, 6.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.52-6.65 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.09-7.42 (m, 10H).

4) N-벤질-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4 ml) 중 조 N-벤질-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 245.4 mg (약 0.47 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 1.0 ml (4.0 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 20 분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 결정 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 이후, 결정 수확물을 여과에 의해 수집하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 174 mg (7%, 4 단계)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.40-1.78 (m, 4H), 1.89-2.13 (m, 3H), 2.63 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.71-3.53 (m, 8H), 4.66-4.87 (m, 2H), 6.64 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16-7.50 (m, 12H).

IR (KBr): 3425, 2937, 2667, 1630, 1498, 1439 cm⁻¹.

C₃₂H₃₆N₄O₂Cl₂ · 2.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 59.99; H, 6.45; N, 8.75

실측치 : C, 60.26; H, 6.59; N, 8.53

실시예 53

N-[2-(3-페닐프로판-1-일아미노)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

아세트니트릴 (15 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.09 g (약 3.2 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 1.15 g (10 mM) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 1.92 g (10 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 조 활성 에스테르 (1.63 g)를 수득하였다. 아세트니트릴 (15 ml) 중 상기 조 활성 에스테르 (1.63 g) 및 트리에틸아민 1.4 ml (10 mM) 의 용액에 t-부틸 N-(2-아미노에탄-1-일)-3-페닐프로판-1-일아미노카르복실레이트 1.67 g (6.00 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 10%) 향으로써 조생성물 (2.13 g, 불순물 함유)을 수득하였다. 상기 조생성물 413 mg (0.80 mM) 에 12N-염산 1.5 ml (18 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 그후, 반응혼합물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올, 아세톤, 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 329 mg (91%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.84-2.03 (m, 2H), 2.67 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.84-3.09 (m, 4H), 3.39-3.51 (m, 2H), 6.60 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 7H), 7.65 (s, 1H), 9.00-9.18 (m, 2H).

IR (KBr): 3431, 3236, 1636, 1568, 1502, 1292, 785 cm⁻¹.

C₂₁H₂₄N₄O₂Cl₂ · 0.1H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.65; H, 5.38; N, 12.36

실측치 : C, 55.44; H, 5.19; N, 12.35

실시예 54

일반적으로 실시예 53 의 방법을 수행하여 N-[3-(3-페닐프로판-1-일아미노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.73-2.01 (m, 4H), 2.67 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.81-2.97 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 2H), 6.61 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 7H), 7.65 (s, 1H), 8.95-9.15 (m, 1H).

IR (KBr): 3436, 2947, 2792, 1635, 1294 cm⁻¹.

실시예 55

일반적으로 실시예 53의 방법을 수행하여 N-[4-(3-페닐프로판-1-일)아미노]부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.32-1.70 (m, 4H), 1.86-2.01 (m, 2H), 2.66 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.77-2.93 (m, 4H), 3.06-3.19 (m, 2H), 6.60 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15-7.34 (m, 7H), 7.64 (s, 1H), 8.82-9.10 (m, 1H).

IR (KBr): 3411, 2944, 2786, 1637, 1565, 1292 cm^{-1}

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 57.62; H, 5.89; N, 11.69

실측치 : C, 57.32; H, 5.91; N, 11.57

실시예 56

N-[3-(N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)아미노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-(N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)아미노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

실시예 42-1) 에서와 동일한 방법으로 합성된 아세트니트릴 (6 ml) 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 N-히드록시숙신이미드 에스테르 0.50 g (1.59 mM) 의 용액에 아세트니트릴 (4 ml) 중 [3-(N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)아미노)프로판-1-일]아민 0.39 g (1.89 mM) 및 트리에틸아민 0.5 ml (3.59 mM) 의 용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 5 분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 80-100%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 오일. 수율 577 mg (89%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.73 (m, 2H), 1.77-1.95 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.40-2.55 (m, 4H), 2.66 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.37-3.45 (m, 2H), 5.58 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.49-6.64 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.12-7.3 (m, 5H), 8.37-8.60 (m, 1H).

2) N-[3-(N-메틸-N-(3-페닐프로판-1-일)아미노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (6 ml) 중 N-[3-(N-(3-페닐프로판-1-일)아미노)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 577.3 mg (1.42 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 2.0 ml (8.0 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다. 오렌지색 무정형 물질. 수율 670 mg (87%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.71-2.07 (m, 4H), 2.60-2.73 (m, 5H), 2.89-3.25 (m, 6H), 6.62 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.16-7.36 (m, 7H), 7.66 (s, 1H), 8.92-9.03 (m, 1H).

IR (KBr): 3433, 3059, 2951, 2715, 1637, 1296 cm^{-1}

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.67; H, 6.34; N, 10.68

실측치 : C, 52.40; H, 6.25; N, 10.39

실시예 57

4-[4-(3-페닐프로판-1-일)피페라지노-1-카르보닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

1) 4-(4-t-부톡시카르보닐피페라지노-1-카르보닐)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌의 합성

실시예 42-1) 에서와 동일한 방법으로 합성된 아세트니트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 N-히드록시숙신이미드 에스테르 0.85 g (2.7 mM) 용액에 아세트니트릴 (3 ml) 중 피페라진 0.28 g (3.25 mM) 및 트리에틸아민 0.75 ml (5.38 mM) 의 현탁액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 디-t-부틸 디카보네이트 1.0 ml (4.3 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 10%) 로 잔류물을 정제하는 것을 실패하였다. 결과적으로, 적자색 무정형 물질 형태로 조생성물을 회수하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (s, 9H), 3.25-3.73 (m, 8H), 5.74 (dd, $J=1.8, 5.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.56-6.67 (m, 2H), 6.95 (s, 1H).

2) 4-(피페라지노-1-카르보닐)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4 ml) 중 조 4-(4-t-부톡시카르보닐피페라지노-1-카르보닐)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 0.5092 g (약 1.3 mM) 의 용액에 12N-염산 0.54 ml (6.48 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 15 시간 동안 교반시켰다. 생성된 결정을 여과하고, 여액을 농축시켜 조생성물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다 (333 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O) δ : 3.20-3.48 (m, 4H), 3.90-4.03 (m, 4H), 6.17 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.78 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 7.11 (s, 1H).

3) 4-[4-(3-페닐프로판-1-일)피페라지노-1-카르보닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌의 합성

에탄올 (6 ml) 중 4-(피페라지노-1-카르보닐)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드 333 mg (약 0.927 mM) 및 트리에틸아민 0.65 ml (4.66 mM) 의 용액에 1-브로모-3-페닐프로판 0.17 ml (1.1 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 48 시간 동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 연화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-40%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 160 mg (15%, 3 단계)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.78-1.90 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 6H), 2.65 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.63-3.68 (m, 4H), 5.71 (dd, $J=1.6, 6.2$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.53-6.66 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.34 (m, 5H).

IR (KBr): 3425, 2595, 1632, 1498, 1431, 1273, 1211, 966 cm^{-1}

4) 4-[4-(3-페닐프로판-1-일)피페라지노-1-카르보닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (2 ml) 중 4-[4-(3-페닐프로판-1-일)피페라지노-1-카르보닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 160 mg (0.40 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 0.5 ml (2.0 mM) 을 첨가하였다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 무정형 물질. 수율 183 mg (90%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.96-2.13 (m, 2H), 2.65 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.94-3.16 (m, 4H), 3.42-3.63 (m, 4H), 4.20-4.36 (m, 2H), 6.65 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.17-7.36 (m, 6H), 7.52 (s, 1H).

IR (KBr): 3439, 3060, 2942, 1637, 1329, 1120, 791 cm^{-1}

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.76; H, 5.79; N, 11.11

실측치 : C, 54.72; H, 6.03; N, 10.87

실시에 58

N-[2-(4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-[2-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 50 ml 중에 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 3.27 g (15.0 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 3.45 g (30.0 mM) 을 현탁시킨 후, N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 5.75 g (30.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 클로로포름 (150 ml) 으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액 100 ml 로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 활성 에스테르를 수득하였다. 클로로포름 100 ml 중 상기 활성 에스테르의 용액에 트리에틸아민 4.2 ml (30.0 mM) 및 1-(2-아미노에틸)피페라진 1.94 g (15.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 그 후, 디-t-부틸 디카보네이트 3.28 g (15.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 더 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 정제수 100 ml 로 세정하고, 유기층을 150 ml 의 염화나트륨 포화 수용액으로 더 세정하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출액: 에틸 아세테이트/에탄올 = 10/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다. 수율 3.64 g (56.5%, 적색액체).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 2.42 (m, 4H), 2.53 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.35-3.48 (m, 6H), 5.80 (dd, 1H, $J=6.2, 4.4$ Hz), 6.42 (br s, 1H, NH), 6.62-6.70 (m, 3H), 7.05 (s, 1H).

IR (KBr): 1687, 1622, 1280, 1161 cm^{-1}

2) N-[2-(피페라지닐)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 트리히드로클로리드

의 합성

에탄올 100 ml 중 N-[2-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 3.60 g (8.38 mM) 의 용액에 12N-염산 3.4 ml (41.90 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 소량의 에탄올 및 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다. 수율 3.36 g (91.4%, 오렌지색 결정).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.30-3.59 (m, 12H), 6.64 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.01 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 9.18 (t, 1H, NH, J=5.6 Hz), 9.90 (br s, 2H, NH).

IR (KBr): 1641, 1568, 1298 cm^{-1} .

3) N-[2-(4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 (16 ml) 중 N-[2-(1-피페라지닐)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드 1.63 g (3.71 mM) 및 트리에틸아민 3.0 ml (21.5 mM) 의 용액에 1-브로모-3-페닐프로판 0.68 ml (4.47 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 20 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-50%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 1.15 g (69%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.73-1.93 (m, 2H), 2.36-2.68 (m, 14H), 3.33-3.42 (m, 2H), 5.78 (dd, J=1.8, 6.2 Hz, 1H), 6.46-6.66 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 7.157.31 (m, 5H).

4) N-[2-(4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[2-(4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 1.15 g (2.57 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 4 ml (16 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 1.27 g (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.94-2.21 (m, 2H), 2.66 (br t, J=7.7 Hz, 2H), 3.09-3.90 (m, 14H), 6.60 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 7H), 7.65 (s, 1H), 9.03-9.16 (m, 1H).

IR (KBr): 1641, 1560, 1535, 1497, 1443, 1288, 1215, 1107, 958, 794 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{OSCl}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.42; H, 6.04; N, 11.99

실측치 : C, 51.51; H, 5.79; N, 11.81

실시에 59

N-[3-(4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시에 58-1) 의 방법을 수행하여 N-[3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.62-1.80 (m, 2H), 2.33-2.59 (m, 6H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 4H), 5.74 (dd, J=1.4, 6.4 Hz, 1H), 6.57-6.71 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.70 (t, J=5.4 Hz, 1H).

IR (KBr): 3327, 1695, 1626 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시에 58-2) 의 방법을 수행하여 N-[3-(1-피페라지닐)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.83-2.05 (m, 2H), 3.04-3.32 (m, 6H), 3.32-3.77 (m, 6H), 6.68 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (dd, J=7.2, 8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 9.06 (t, J=5.6 Hz, 1H), 9.94 (br s, 2H).

IR (KBr): 3363, 1639, 1556 cm^{-1} .

3) 일반적으로 실시에 58-3) 의 방법을 수행하여

N-[3-(4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.92 (m, 4H), 2.29-2.71 (m, 14H), 3.37-3.45 (m, 2H), 5.69 (dd, $J=1.2, 6.4$ Hz, 1H), 6.51-6.66 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.12-7.35 (m, 5H), 8.07-8.24 (m, 1H).

IR (KBr): 3255, 2939, 2814, 1620, 1545, 1279, 1151 cm^{-1}

4) 일반적으로 실시예 58-4)의 방법을 수행하여

N-[3-(4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 트리히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.78-2.10 (m, 4H), 2.56-2.72 (m, 2H), 2.98-4.09 (m, 14H), 6.51 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.04-7.38 (m, 7H), 7.57 (s, 1H), 8.76-8.89 (m, 1H).

IR (KBr): 3174, 3035, 2366, 1630, 1441, 1296, 1211, 795 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.84; H, 6.08; N, 12.07

실측치, : C, 53.84; H, 5.80; N, 12.29

실시예 60

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-(1-t-부톡시카르보닐)피롤리딘]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

아세트니트릴 50 ml 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 3.27 g (15.0 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 3.45 g (30.0 mM) 을 현탁시킨 후, N-에틸-N,-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 5.75 g (30.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 클로로포름 150 ml 로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액 100 ml 로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켜, 활성 에스테르를 수득하였다. 클로로포름 100 ml 중 상기 활성 에스테르의 용액에 트리에틸아민 4.2 ml (30.0 mM) 및 3-아미노피롤리딘 1.55 g (15.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 그 후, 디-t-부틸 디카보네이트 3.28 g (15.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 더 교반시켰다. 이후, 정제수 100 ml 을 첨가하여 상기 반응혼합물을 세정하고, 유기층을 염화나트륨 포화 수용액 150 ml 로 더 세정하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출액: 에틸 아세테이트/에탄올 = 10/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다. 수율 3.22 g (55.5%, 적색고형물).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9H), 1.81-2.02 (m, 1H), 2.08-2.28 (m, 1H), 3.43-3.88 (m, 4H), 4.12-4.27 (m, 1H), 4.74 (d, 1H, NH, $J=6.0$ Hz), 5.73 (dd, 1H, $J=5.6, 3.2$ Hz), 6.23 (s, 1H), 6.58-6.66 (m, 2H), 6.95 (s, 1H).

IR (KBr): 1697, 1608, 1163 cm^{-1} .

2) N-(3-피롤리딘)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 100 ml 중 N-[3-(1-t-부톡시카르보닐)피롤리딘]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 3.2 g (8.28 mM) 의 용액에 12N-염산 3.4 ml (41.40 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 소량의 에탄올 및 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다. 수율 2.12 g (89.4%, 오렌지색 결정).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.04-2.32 (m, 2H), 3.61-3.84 (m, 5H), 6.65 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 6.87 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.32 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.59 (s, 1H), 8.51 (br s, 2H, NH).

IR (KBr): 1605, 1497, 1427 cm^{-1} .

3) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-[3-피롤리딘]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드 0.50 g (1.39 mM) 및 트리에틸아민 1.0 ml (7.17 mM) 의 용액에 1-브로모-3-페닐프로판 0.25 ml (1.64 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 18 시간동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물에 1-브로모-3-페닐프로판 0.2 ml (1.32 mM) 을 더 첨가하고, 혼합물을 3 시간동안 더 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (에탄올/에틸 아세테이트 20-30%) 로 정제하여 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 242 mg (43%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.67-2.20 (m, 4H), 2.61-2.71 (m, 4H), 3.24-3.41 (m, 2H), 3.49-3.83 (m, 3H), 5.71 (dd, $J=2.2, 5.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.51-6.62 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H).

4) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (2 ml) 중 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 242.4 mg (0.60 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 1.5 ml (6.0 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 253 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.88-2.09 (m, 2H), 2.14-2.31 (m, 2H), 2.69 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.88-3.03 (m, 2H), 3.46-4.07, (m, 5H), 6.62 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.09 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.15-7.37 (m, 6H), 7.55 (s, 1H), 9.41-9.82 (m, 1H).

IR (KBr): 1624, 1498, 1437, 1390, 1211, 785 cm^{-1}

실시예 61

N-[(3R)-1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 60-1) 의 방법을 수행하여 N-[(3R)-1-t-부톡시카르보닐피롤리디닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9H), 1.78-1.98 (m, 1H), 2.04-2.28 (m, 1H), 3.36-3.92 (m, 4H), 4.12-4.30 (m, 1H), 4.56-4.72 (m, 1H), 5.72 (dd, J=2.2, 5.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.58-6.71 (m, 2H), 6.95 (s, 1H).

IR (KBr): 1697, 1608, 1163 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 60-2) 의 방법을 수행하여 N-[(3R)-피롤리디닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.07-2.29 (m, 1H), 2.34-2.55 (m, 1H), 3.39-4.16 (m, 5H), 6.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, 7.3, 8.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H).

IR (KBr): 1603, 1500, 1433 cm^{-1}

3) 일반적으로 실시예 60-3) 의 방법을 수행하여 N-[(3R)-1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.67-2.20 (m, 4H), 2.61-2.71 (m, 4H), 3.24-3.41 (m, 2H), 3.49-3.83 (m, 3H), 5.71 (dd, J=2.2, 5.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.51-6.62 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H).

4) 일반적으로 실시예 60-4) 의 방법을 수행하여 N-[(3R)-1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.87-2.07 (m, 2H), 2.12-2.33 (m, 2H), 2.69 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.88-3.04 (m, 2H), 3.46-4.07 (m, 5H), 6.58 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16-7.38 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 9.31-9.70 (m, 1H).

IR (KBr): 1624, 1498, 1437, 1390, 1211, 785 cm^{-1} .

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.56; H, 5.81; N, 11.07

실측치 : C, 54.44; H, 6.09; N, 11.04

실시예 62

N-[(3S)-1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 60-1) 의 방법을 수행하여 N-[(3S)-(1-t-부톡시카르보닐)피롤리디닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9H), 1.78-1.91 (m, 1H), 2.04-2.28 (m, 1H), 3.36-3.92 (m, 4H), 4.12-4.30 (m, 1H), 4.56-4.72 (m, 1H), 5.72 (dd, J=2.2, 5.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.53-6.71 (m, 2H), 6.95 (s, 1H).

IR (KBr): 1697, 1608, 1163 cm^{-1} .

2) 일반적으로 실시예 60-2) 의 방법을 수행하여 N-[(3S)-피롤리디닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.07-2.29 (m, 1H), 2.34-2.55 (m, 1H), 3.39-4.16 (m, 5H), 6.08 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.70 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.89 (dd, 7.3, 8.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H).

IR (KBr): 1606, 1496, 1425 cm^{-1} .

3) 일반적으로 실시예 60-3)의 방법을 수행하 N-[(3S)-1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.67-2.20 (m, 4H), 2.61-2.71 (m, 4H), 3.24-3.41 (m, 2H), 3.49-3.83 (m, 3H), 5.71 (dd, $J=2.2, 5.6$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.51-6.62 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H).

4) 일반적으로 실시예 60-4)의 방법을 수행하여 N-[(3S)-1-(3-페닐프로판-1-일)피롤리딘-3-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.88-2.08 (m, 2H), 2.14-2.33 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.88-3.05 (m, 2H), 3.28-4.32 (m, 5H), 6.56 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 6H), 7.50 (s, 1H), 9.22-9.63 (m, 1H).

IR (KBr): 1624, 1498, 1437, 1390, 1211, 785 cm^{-1}

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.76; H, 5.79; N, 11.11

실측치 : C, 54.46; H, 5.83; N, 11.01

실시예 63

4-[4-(3-페닐프로판-1-일아미노메틸)-피페리디노-1-카르보닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

1) 4-[4-(3-페닐프로판-1-일아미노메틸)-피페리디노-1-카르보닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌의 합성

실시예 42-1) 에서와 동일한 방법으로 합성된 아세트니트릴 (2 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 N-히드록시숙신이미드 에스테르 0.21 g (0.67 mM) 의 용액에 아세트니트릴 (2 ml) 중 4-[(3-페닐프로판-1-일)아미노메틸]피페리딘 0.1858 g (0.8 mM) 및 트리에틸아민 0.15 ml (1.08 mM) 의 용액을 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 4 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-50-100%) 로 세정하여 표제화합물을 수득하였다. 적자색 무정형 물질. 수율 180 mg (62%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.02-1.30 (m, 2H), 1.57-1.91 (m, 5H), 2.50 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.59-2.70 (m, 4H), 2.81-2.93 (m, 2H), 4.30-4.37 (m, 2H), 5.71 (dd, $J=1.6, 6.2$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.53-6.66 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15-7.32 (m, 5H).

2) 4-[4-(3-페닐프로판-1-일아미노메틸)피페리디노-1-카르보닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (2 ml) 중 4-[4-(3-페닐프로판-1-일아미노메틸)피페리디노-1-카르보닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 180.9 mg (0.42 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 1.0 ml (4 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 표제화합물을 수득하였다. 오렌지색 무정형 물질. 수율 201 mg (86%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.09-1.28 (m, 2H), 1.77-2.08 (m, 5H), 2.58-3.04 (m, 8H), 4.06-4.24 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.65 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.15-7.37 (m, 6H), 7.50 (s, 1H), 8.93-9.19 (m, 1H).

IR (KBr): 3421, 2945, 2794, 1628, 1500, 1444, 1387, 1281, 1215 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}\text{SCl}_2 \cdot 3.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.66; H, 6.48; N, 10.01

실측치 : C, 53.88; H, 6.59; N, 10.04

실시예 64

N-[3-(4-벤질-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-(3-(1-t-부톡시카르보닐-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

아세트니트릴 (50 ml) 중에 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 2619 mg (12 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 2762 mg (24 mM) 을 현탁시킨 후, 4601 mg (24 mM) 의 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로

필카르보디이미드 히드로클로리드를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 활성 에스테르를 수득하였다. 클로로포름 (100 ml) 중 상기 활성 에스테르 용액에 트리에틸아민 4.2 ml (30 mM) 및 1-t-부톡시카르보닐-4-(3-아미노프로필)-2,3,5,6-헥사히드로-7H-1,4-디아제핀 3710 mg (14 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 정제수로 세정하고, 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 더 세정하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/에탄올 = 10/1) 로 정제하여 표제화합물을 적색고형물 형태로 수득하였다. 수율 4291 mg (78.2%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (s, 9H) , 1.62-1.83 (m, 2H), 1.83-2.16 (m, 2H), 2.51-2.83 (m, 6H), 3.29-3.55 (m, 6H), 5.71 (dd, 1H, J=5.8, 2.2 Hz), 6.54-6.77 (m, 3H), 7.03 (d, 1H, J=4.0 Hz), 7.76 (d, 1H, J=14.8 Hz).

2) N-[3-(헥사히드로-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올 100 ml 중 N-[3-(4t-부톡시카르보닐-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 4250 mg (9.29 mM) 의 용액에 12N-염산 3.8 ml (46.44 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 소량의 에탄올 및 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다. 수율 4020 mg (92.8%).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.82-2.06 (m, 2H), 2.09-2.31 (m, 2H), 3.02-3.42 (m, 6H), 3.46-3.82 (m, 6H), 6.65 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.02 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H, J=9.2, 7.4 Hz), 7.70 (s, 1H), 9.07 (t, 1H, J=5.6 Hz).

3) N-[3-(4-벤질-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 10 ml 중에 N-[3-(헥사히드로-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드 606.9 mg (1.3 mM) 및 벤질 브로미드 342.1 mg (2.0 mM)를 현탁시킨 후, 트리에틸아민 0.91 ml (6.5 mM)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 5% 중탄산나트륨 수용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/에탄올 = 2/3) 로 정제하여 표제화합물을 진한 적색 액체 형태로 수득하였다 (320.0 mg, 55.0%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.60-1.75 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.60-2.85 (10H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.63 (2H, s), 5.71 (1H, dd, J=1.7, 6.1 Hz), 6.54-6.66 (3H, m), 6.96 (1H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 8.40 (1H, br s).

IR (neat): 3286, 3059, 2933, 2818, 1618, 1547, 1508, 1481, 1452, 1348, 1281, 1213, 1155, 1120, 773, 733, 700, 650 cm⁻¹

4) N-[3-(4-벤질-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[3-(4벤질-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 320.0 mg (0.71 mM) 의 용액에 4N-HCl/에틸 아세테이트 2 ml (8.0 mM)를 첨가하고, 혼합물을 가열하에 2 시간동안 교반시켰다. 상기 결정물 함유하는 에탄올 용액에 에테르를 첨가하고, 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 옅은 오렌지색 결정 형태로 수득하였다 (390.9 mg, 94%).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.90-2.20 (2H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 3.15-4.10 (12H, m), 4.40-4.60 (2H, m), 6.50-6.70 (1H, m), 6.90-7.10 (2H, m), 7.30-7.70 (7H, m).

IR (KBr): 3425, 3064, 2949, 2603, 1633, 1566, 1535, 1500, 1454, 1389, 1296, 1215, 785, 700, 631, 599, 525 cm⁻¹.

C₂₅H₃₂N₅O₅Cl₃ · 1.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.42; H, 6.04; N, 11.99

실측치 : C, 51.20; H, 5.96; N, 11.75

실시예 65

N-[3-(4-페네틸-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 64-3) 의 방법을 수행하여 N-[3-(4-페네틸-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 진한 적색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.75 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.60-2.90, (14H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 5.71 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 6.50-6.70 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.10-7.35 (5H, m), 8.25-8.35 (1H, m).

IR (KBr): 3269, 3055, 2933, 2806, 1643, 1620, 1556, 1514, 1481, 1454, 1369, 1282, 1225, 1151, 1117, 777, 750, 700, 669 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 64-4)의 방법을 수행하여 N-[3-(4-페넬-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.95-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.25-4.10 (14H, m), 6.62 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.20-7.45(6H, m), 7.54 (1H, s).

IR (KBr): 3425, 3062, 2945, 2659, 2727, 1632, 1564, 1537, 1502, 1456, 1392, 1296, 1215, 1107, 785, 702 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{OSCl}_3 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.44; H, 6.31; N, 11.54

실측치 : C, 51.48; H, 6.24; N, 11.62

실시예 66

N-[3-(4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 64-3)의 방법을 수행하여 N-[3-(4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 진한 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.95 (6H, m), 2.45-2.80 (14H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 5.72 (1H, dd, $J=1.4, 6.4$ Hz), 6.52-6.66 (3H, m), 6.98 (1H, s), 7.10-7.35(5H, m), 8.36 (1H, br s).

IR (neat): 3280, 3059, 3024, 2937, 2818, 1616, 1545, 1481, 1342, 1281, 1215, 1155, 1120, 1034, 966, 868, 752, 700, 652, 606, 503, 473 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 64-4)의 방법을 수행하여 N-[3-(4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드를 옅은 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.95-2.55 (6H, m), 2.65-2.90 (2H, m), 3.20-4.20 (14H, m), 6.50-6.70 (1H, m), 6.90-7.15 (2H, m), 7.15-7.45 (6H, m), 7.50-7.60 (1H, m).

IR (KBr): 3394, 3061, 2947, 2659, 1633, 1564, 1537, 1502, 1456, 1392, 1296, 1215, 1107, 787, 756, 702 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{OSCl}_3 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.98; H, 6.42; N, 11.44

실측치 : C, 52.79; H, 6.61; N, 11.37

실시예 67

N-[1-(3-(2-플루오로페닐)프로판-1-일)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(3-(2-플루오로페닐)프로판-1-일)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

질소기체하에서, 메탄술폰일 클로리드 0.38 ml (4.90 mM) 을 염화메틸렌 (6 ml) 2-플루오로페닐프로판올 499 mg (3.24 mM) 및 트리에틸아민 0.90 ml (6.47 mM) 의 용액에 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 20 분동안 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 이후, 반응혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 2-플루오로페닐프로필 메실레이트 0.722 g (3.24 mM) 을 수득하였다. 에탄올중 N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 0.58 g (1.5 mM) 및 트리에틸아민 1.0 ml (7.2 mM) 의 용액에 2-플루오로페닐프로필 메실레이트 0.60 g (2.69 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 16 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-50%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 347 mg (54%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-2.05 (m, 9H), 2.38 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.94 (br d, $J=11.8$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.78 (dd, $J=1.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.89-6.03 (m, 1H), 6.57-6.69 (m, 3H), 6.92-7.21 (m, 5H).

2) N-[1-(3-(2-플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4 ml) 중 N-[1-(3-(2-플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 347 mg (0.8 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 1.0 ml (4.0 mM) 을 첨가하였다.

용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 360 mg (86%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.36-2.09 (m, 7H), 2.66 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.72-3.48 (m, 8H), 6.57 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.11-7.39 (m, 6H), 7.61 (s, 1H), 8.83-8.90 (m, 1H).

IR (KBr): 3462, 3057, 29,51, 2696, 1643, 1535, 1497, 1443, 1290, 1221, 800 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.45; H, 5.77; N, 10.35

실측치 : C, 55.60; H, 5.80; N, 10.13

실시예 68

N-[1-(2-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(2-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 연지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.80 (3H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.04 (2H, br d, $J=11.8$ Hz), 3.22 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 5.79 (1H, dd, $J=1.8, 6.2$ Hz), 5.85-5.95 (1H, m), 6.59-6.71 (3H, m), 6.96-7.24 (5H, m).

IR (KBr): 3250, 3086, 2927, 1639, 1618, 1558, 1485, 1286, 1153, 760 cm^{-1} .

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(2-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 옅은 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.45-1.70 (2H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 2.95-3.50 (8H, m), 3.71 (2H, br d, $J=12.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.07-7.20 (2H, m), 7.27-7.43 (3H, m), 7.52 (1H, s).

IR (KBr): 3427, 3250, 2933, 2688, 1635, 1566, 1539, 1497, 1439, 1390, 1284, 1209, 779, 761 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{SFC}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.60; H, 5.44; N, 10.81

실측치 : C, 55.42; H, 5.40; N, 10.73

실시예 69

N-[1-(3-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 연지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.80 (3H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 3.01 (2H, br d, $J=11.4$ Hz), 3.21 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=2.2, 5.5$ Hz), 6.20 (1H, br t, $J=5.5$ Hz), 6.57-6.69 (3H, m), 6.85-7.02 (4H, m), 7.18-7.25 (1H, m).

IR (KBr): 3315, 2924, 1618, 1547, 1483, 1281, 1148, 775, 733, 692 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 옅은 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.45-1.70 (2H, m), 1.75-2.10 (3H, m), 2.90-3.50 (8H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.95-7.20 (5H, m), 7.30-7.43 (2H, m), 7.53 (1H, s).

IR (KBr): 1633, 1566, 1539, 1292, 785 cm^{-1}

$C_{24}H_{27}N_4OSFCl_2 \cdot 1.5H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.73; H, 5.64; N, 10.44

실측치 : C, 53.54; H, 5.91; N, 10.36

실시예 70

N-[1-(4-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(4-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 붉은 오렌지색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

^1H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.80 (3H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 3.01 (2H, br d, $J=11.8$ Hz), 3.21 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 6.09 (1H, br t, $J=5.6$ Hz), 6.58-6.69 (3H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.11-7.27 (2H, m).

IR (KBr): 3352, 2927, 1618, 15456, 1510, 1481, 1282, 1219, 1153, 827, 773, 731 cm^{-1} .

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(4-플루오로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

^1H-NMR (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.45-1.75 (2H, m), 1.75-2.10 (3H, m), 2.90-3.45 (8H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.97-7.11 (4H, m), 7.29-7.42 (3H, m), 7.52 (1H, s).

IR (KBr): 3431, 3246, 3061, 2935, 2690, 1632, 1566, 1541, 1510, 1439, 1389, 1288, 1215, 831, 783 cm^{-1}

$C_{24}H_{27}N_4OSFCl_2 \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.60; H, 5.44; N, 10.81

실측치 : C, 55.83; H, 5.27; N, 11.02

실시예 71

N-[1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 붉은 오렌지색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

^1H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.25-1.47 (2H, m), 1.47-1.80 (3H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.90-3.09 (4H, m), 3.23 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 5.79 (1H, dd, $J=1.8, 6.0$ Hz), 5.94 (1H, br t, $J=5.5$ Hz), 6.59-6.71 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.10-7.40 (4H, m).

IR (KBr): 3309, 2924, 1618, 1543, 1510, 1479, 1282, 1155, 771, 754, 732 cm^{-1} .

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(2-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

^1H-NMR (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.45-1.75 (2H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 2.95-3.45 (8H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.25-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s).

IR (KBr): 3429, 2945, 2710, 1653, 1635, 1564, 1537, 1502, 1282, 773, 754 cm^{-1}

$C_{24}H_{27}N_4OSCl_3 \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.89; H, 5.28; N, 10.47

실측치 : C, 53.74; H, 5.09; N, 10.52

실시예 72

N-[1-(3-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 붉은 오렌지색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

^1H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.80 (3H, m), 1.90-2.15 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 3.00 (2H, br d, $J=11.8$ Hz), 3.21 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=1.8, 6.0$ Hz), 5.95-6.05 (1H, m), 6.58-6.69 (3H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.10-7.20 (3H, m).

IR (KBr): 3327, 2926, 1618, 1545, 1481, 1282, 1153, 687 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-

디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.45-1.75 (2H, m), 1.75-2.10 (3H, m), 2.90-3.50 (8H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.97-7.02 (2H, m), 7.20-7.45 (5H, m), 7.53 (1H, s).

IR (KBr): 1633, 1566, 1537, 1504, 1292, 1215, 785 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.13; H, 5.47; N, 10.13

실측치 : C, 52.47; H, 5.53; N, 10.23

실시예 73,

N-[1-(4-클로로페네틸)피페리딘-4-일-메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(4-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 붉은 오렌지색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.80 (3H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.00 (2H, br d, $J=11.4$ Hz), 3.22 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.79 (1H, dd, $J=1.9, 6.1$ Hz), 5.94 (1H, br t, $J=5.9$ Hz), 6.59-6.72 (3H, m), 7.05-7.14 (3H, m), 7.22-7.27 (2H, m).

IR (KBr): 3282, 3055, 2924, 2806, 1616, 1549, 1485, 1282, 1153, 1119, 1092, 970, 773, 731 cm^{-1} .

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(4-클로로페네틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.40-1.75 (2H, m), 1.75-2.10 (3H, m), 2.90-3.50 (8H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.25-7.45 (5H, m), 7.53 (1H, s).

IR (KBr): 3425, 3061, 2935, 2731, 1633, 1566, 1537, 1498, 1292, 1215, 785 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.13; H, 5.47; N, 10.13

실측치 : C, 51.90; H, 5.54; N, 10.10

실시예 74

N-[1-(3-(3-플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.97 (m, 9H), 2.31-2.38 (m, 2H), 2.62 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.93 (br d, $J=11.8$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.79 (dd, $J=1.7, 6.1$ Hz, 1H), 5.77-5.85 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 3H), 6.81-6.96 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.117.25 (m, 1H).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-2.13 (m, 7H), 2.66 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.70-3.28 (m, 8H), 6.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.93-7.40 (m, 7H), 7.66 (s, 1H), 8.86-8.97 (m, 1H).

IR (KBr): 3417, 3064, 2941, 1635, 1574, 1535, 1294, 787 cm^{-1}

실시예 75

N-[1-(3-(4-플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-2.47 (m, 11H), 2.61 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.02 (br d, $J=12$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 5.76-5.80 (m, 1H), 6.04-6.20 (m, 1H), 6.57-6.68 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.92-7.17 (m, 5H).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40–2.04 (m, 6H), 2.53–3.10 (m, 11H), 6.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.08–7.31 (m, 6H), 7.57 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.78–8.88 (m, 1H).

IR (KBr): 1639, 1508, 1294, 1221 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.39; H, 5.68; N, 10.52

실측치 : C, 56.47; H, 5.85; N, 10.61

실시예 76

N-[1-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판-1-일)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.16–2.05 (m, 8H), 2.34 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.91 (br d, $J=12$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.76 (dd, $J=2.8, 5.0$ Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.56–6.82 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 7.07–7.18 (m, 1H).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35–2.06 (m, 7H), 2.60–3.49 (m, 10H), 6.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.00–7.46 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 8.82–8.90 (m, 1H).

IR (KBr): 3415, 3056, 2943, 2700, 1635, 1504, 1288 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.67; H, 5.40; N, 10.01

실측치 : C, 53.97; H, 5.28; N, 10.11

실시예 77

N-[1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.17–2.05 (m, 9H), 2.39 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.94 (br d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.78 (dd, $J=1.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 6.57–6.70 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.06–7.37 (m, 4H).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40–2.23 (m, 7H), 2.65–3.70 (m, 10H), 6.49–6.53 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.08–7.46 (m, 6H), 7.55 (s, 1H), 8.75–8.80 (m, 1H).

IR (KBr): 3452, 3375, 3055, 2951, 2690, 1641, 1531, 1439, 1288, 1217, 800 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.51; H, 5.52; N, 10.17

실측치 : C, 54.70; H, 5.71; N, 9.90

실시예 78

N-[1-(3-(3-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.18–2.00 (m, 9H), 2.29–2.37 (m, 2H), 2.59 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.91 (br d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.76 (dd, $J=2.4, 5.4$ Hz, 1H), 6.29 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.59–6.66 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.03–7.07 (m, 1H), 7.12–7.24 (m, 3H).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-클로로페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메

틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-2.12 (m, 7H), 2.65 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.72-3.26 (m, 6H), 3.38-3.50 (m, 2H), 6.61 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 6H), 7.65 (s, 1H), 8.89-8.99 (m, 1H).

IR (KBr): 3442, 1637, 1292, 1213, 793 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.82; H, 5.60; N, 10.04

실측치 : C, 54.07; H, 5.80; N, 9.79

실시예 79

N-[1-[3-(4-클로로페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-[3-(4-클로로페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.83 (5H, m), 1.85-2.03 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.53-2.67 (4H, m), 3.10-3.24 (4H, m), 5.754 (1H, dd, $J=2.4, 5.3$ Hz), 6.50-6.70 (3H, m), 6.822 (1H, s), 7.05-7.15 (3H, m), 7.22-7.30 (2H, m).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-[3-(4-클로로페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-1.95 (4H, m), 1.90-2.15 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.70-3.30 (5H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 6.685 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.017 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.017 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.24-7.39 (5H, m), 7.720 (1H, s), 8.90-9.10 (1H, m), 10.588 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 3250, 3050, 2950, 2850, 2720, 2670, 2600, 2550, 1650, 1630, 1560, 1530, 1500, 1440, 1280, 1220, 1090, 780 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.96; H, 5.69; N, 9.88

실측치 : C, 53.43; H, 5.71; N, 9.59

실시예 80

N-[1-(3-(2-메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-2.00 (m, 9H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.61 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.96 (br d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.74-5.78 (m, 1H), 6.16-6.30 (m, 1H), 6.55-6.67 (m, 3H), 6.78-6.89 (m, 2H), 6.99-7.20 (m, 3H).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-2.00 (m, 7H), 2.53-3.26 (m, 8H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.56 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.83-6.98 (m, 3H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.80-8.92 (m, 1H).

IR (KBr): 3463, 3390, 2948, 2702, 1638, 1533, 1498, 1441, 1290, 802, 764 cm^{-1} .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.41; H, 6.19; N, 10.12

실측치 : C, 56.69; H, 6.24; N, 10.07

실시예 81

N-[1-[3-(4-메톡시페닐)프로판-1-일]-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-[3-(4-메톡시페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일메

틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.95 (9H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 3.204 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.786 (3H, s), 5.791 (1H, dd, $J=1.8, 6.2$ Hz), 5.70-5.82 (1H, m), 6.632-6.692 (3H, m), 6.818 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.054 (1H, s), 7.093 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-[3-(4-메톡시페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-2.10 (7H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.70-3.30 (6H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 3.728 (3H, s), 6.604 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.867 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.973 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.13-7.32 (4H, m), 7.643 (1H, s), 8.90-8.96 (1H, m).

IR (KBr): 3420, 3280, 2980, 2930, 2670, 1635, 1560, 1530, 1510, 1460, 1280, 1260, 1240, 1220, 1030, 780 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.41; H, 6.19; N, 10.12

실측치 : C, 56.09; H, 6.36; N, 10.00

실시예 82

N-[1-(3-(2,3-디메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,3-디메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.15-1.98 (m, 9H), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.17 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.73-5.78 (m, 1H), 6.52-6.65 (m, 4H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 2H).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,3-디메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-2.03 (m, 7H), 2.55-3.07 (m, 8H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.78-7.03 (m, 4H), 7.14-7.29 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.81-8.90 (m, 1H).

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.91; H, 6.37; N, 9.31

실측치 : C, 53.98; H, 6.66; N, 9.06

실시예 83

N-[1-(3-(2,4-디메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,4-디메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.97 (m, 9H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.53 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.95 (br d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.76 (dd, $J=2.4, 5.6$ Hz, 1H), 6.26-6.43 (m, 3H), 6.60-6.68 (m, 3H), 6.99-7.03 (m, 2H).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,4-디메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.39-1.95 (m, 7H), 2.65-3.25 (m, 8H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.43-6.55 (m, 3H), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.04-7.24 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 8.77-8.84 (m, 1H).

IR (KBr): 3429, 1633, 1508, 1292, 1209, 787 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.11; H, 6.44; N, 9.18

실측치 : C, 53.30; H, 6.65; N, 9.18

실시예 84

N-[1-(3-(4-에틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-에틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.220 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.25-1.38 (1H, m), 1.40-2.05 (8H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 2.54-2.67 (4H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.196 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.778 (1H, dd, $J=1.8, 6.1$ Hz), 5.85-5.93 (1H, m), 6.573-6.695 (3H, m), 7.034 (1H, s), 7.097 (4H, s).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-에틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.159 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.43-1.85 (5H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 2.75-3.25 (5H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 6.603 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.970 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.14-7.31 (5H, m), 7.643 (1H, s), 8.85-9.00 (1H, m), 10.47 (1H, br s).

IR (KBr): 3400, 3250, 3050, 2950, 2920, 2730, 1630, 1560, 1530, 1500, 1440, 1390, 1290, 1110, 1045, 945, 780 cm^{-1} .

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 58.79; H, 6.58; N, 10.16

실측치 : C, 58.64; H, 6.62; N, 9.62

실시예 85

N-[1-(3-(2-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.18-2.05 (m, 9H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.85-3.01 (m, 2H), 3.21 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.79 (dd, $J=1.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.65-5.90 (m, 1H), 6.59-6.71 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-2.10 (m, 7H), 2.68-3.52 (m, 10H), 6.51 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.41-7.73 (m, 5H), 8.72-8.86 (m, 1H).

IR (KBr): 3425, 3250, 3059, 2947, 2710, 1637, 1308, 1115, 779 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.00; H, 5.37; N, 9.33

실측치 : C, 51.77; H, 5.28; N, 9.10

실시예 86

N-[1-(3-(3-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.18-2.03 (m, 9H), 2.30-2.37 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.88-2.94 (m, 2H), 3.20 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.78 (dd, $J=1.9, 5.9$ Hz, 1H), 6.07 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.62-6.68 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19-2.08 (m, 7H), 2.68-3.52 (m, 10H), 6.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 5H), 8.86-8.97 (m, 1H).

IR (KBr): 3423, 3060, 2942, 1637, 1329, 1120, 791 cm^{-1}

$C_{26}H_{29}N_4O_2SCl_2F_3 \cdot 2.0H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.23; H, 5.46; N, 9.19

실측치 : C, 51.25; H, 5.45; N, 9.17

실시예 87

N-[1-(3-(4-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.18-2.05 (m, 9H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.85-3.01 (m, 2H), 3.21 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.79 (dd, $J=1.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.65-5.90 (m, 1H), 6.59-6.71 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-(1-(3-(4-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.36-2-18 (m, 7H), 2.74 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.70-3.23 (m, 6H), 3.41-3.53 (m, 2H), 6.64 (d, $q=7.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=7.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.677 (s, 1H), 2.782 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.87-9.00 (m, 1H).

IR (KBr): 3398, 3057, 2941, 2673, 1635, 1327, 1119, 785 cm^{-1}

$C_{26}H_{29}N_4O_2SCl_2F_3 \cdot 1.5H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.00; H, 5.37; N, 9.33

실측치 : C, 51.87; H, 5.16; N, 9.47

실시예 88

N-[1-(3-(3-트리플루오로메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-트리플루오로메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.20-1.38 (2H, m), 1.42-1.60 (1H, m), 1.62-2.00 (6H, m), 2.335 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.645 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.915 (2H, d, $J=11.8$ Hz), 3.207 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.790 (1H, dd, $J=1.8, 6.2$ Hz), 5.78-5.85 (1H, m), 6.58-6.71 (3H, m), 7.00-7.13 (4H, m), 7.23-7.339 (1H, m).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-트리플루오로메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

1H -NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.42-1.95 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.61-3.23 (8H, m), 3.451 (2H, d like, $J=11.4$ Hz), 6.685 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.020 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.15-7.50 (6H, m), 7.719 (1H, s), 9.065 (1H, t like, $J=5.5$ Hz), 10.5 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 2950, 2720, 2550, 1635, 1565, 1535, 1500, 1440, 1395, 1280, 1220, 1150, 790, 740, 700, 630, 600 cm^{-1}

$C_{26}H_{29}N_4O_2SCl_2F_3 \cdot 1.5H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.65; H, 5.23; N, 9.09

실측치 : C, 50.32; H, 5.63; N, 8.81

실시예 89

N-[1-(3-(4-트리플루오로메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-트리플루오로메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.32-2.21 (m, 9H), 2.44-2.52 (m, 2H), 2.64 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 3.19 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J=2.6, 5.4$ Hz, 1H), 6.41-6.69 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.01-7.22 (m, 5H).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-트리플루오로메톡시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.38–2.16 (m, 7H), 2.67 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.70–3.26 (m, 6H), 3.38–3.52 (m, 2H), 6.62 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.19–7.41 (m, 6H), 7.65 (s, 1H), 8.90–8.96 (m, 1H).

IR (KBr): 3375, 3062, 2942, 2710, 1637, 1506, 1269, 1217, 1161, 787 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.65; H, 5.23; N, 9.09

실측치 : C, 50.38; H, 5.20; N, 8.87

실시예 90

N-[1-(3-(4-히드록시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-t-부틸디메틸실록시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.178 (6H, s), 0.978 (9H, s), 1.20–1.42 (2H, m), 1.42–2.05 (7H, m), 2.28–2.90 (2H, m), 2.544 (2H, t like, $J=7.5$ Hz), 2.88–3.00 (2H, m), 3.202 (2H, t like, $J=6.0$ Hz), 5.785 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 5.80–5.95 (1H, m), 6.59–6.76 (5H, m), 6.90–7.05 (3H, m).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-히드록시페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40–2.10 (7H, m), 2.65–3.20 (7H, m), 3.33–3.53 (3H, m), 6.61–6.78 (3H, m), 6.90–7.05 (3H, m), 7.15–7.35 (2H, m), 7.671 (1H, s), 8.85–9.03 (1H, m), 10.4 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 3250, 2950, 2930, 1650, 1635, 1610, 1560, 1540, 1520, 1500, 1290, 1220, 800 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.66; H, 5.98; N, 10.38

실측치 : C, 55.81; H, 5.91; N, 10.07

실시예 91

N-[1-(3-(4-비페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-(1-(3-(4-비페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.33–2.16 (m, 9H), 2.49–2.56 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.08 (br d, $J=11.8$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 5.73 (dd, $J=2.2, 5.6$ Hz, 1H), 6.53–6.72 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23–7.60 (m, 9H).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-비페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35–2.17 (m, 7H), 2.60–3.52 (m, 10H), 6.52 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.10–7.66 (m, 12H), 8.72–8.84 (m, 1H).

IR (KBr): 3425, 1635, 1292, 1213, 775 cm^{-1}

$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 60.28; H, 6.20; N, 9.07

실측치 : C, 60.10; H, 6.28; N, 8.79

실시예 92

N-[1-(1-나프틸메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(1-나프틸메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 진한 적색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.15–1.40 (2H, m), 1.45–1.80 (3H, m), 1.50–2.10 (2H, m), 2.96 (2H, br d, $J=11.0$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.88 (2H, s), 5.77 (1H, dd, $J=1.5, 6.3$ Hz), 5.75–5.90 (1H,

m), 6.57-6.70 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.35-7.65 (4H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.20-8.350 (1H, m).

IR (KBr): 3319, 3049, 2922, 2806, 2764, 1618, 1541, 1510, 1481, 1367, 1281, 1151, 1113, 970, 773, 733, 652 cm^{-1} .

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(1-나프틸메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 얻은 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.35-1.65 (2H, m), 1.80-2.05 (3H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.83 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.34-7.81 (6H, m), 7.98-8.08 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

IR (KBr): 3427, 3062, 2935, 2729, 1633, 1564, 1537, 1504, 1394, 1296, 1217, 779, 602 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 4.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.09; H, 6.05; N, 9.34

실측치 : C, 54.15; H, 5.79; N, 9.38

실시예 93

N-[1-(2-나프틸메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(2-나프틸메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 붉은 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDC) δ : 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.75 (3H, m), 1.80-2.15 (2H, m), 2.95 (2H, br d, $J=11.4$ Hz), 3.20 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.66 (2H, s), 5.77 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 5.80-5.95 (1H, m), 6.57-6.70 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.40-7.55 (3H, m), 7.70-7.90 (4H, m).

IR (KBr): 3292, 3257, 3051, 2912, 2800, 1630, 1545, 1512, 1481, 1365, 1335, 1279, 1146, 771, 730 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(2-나프틸메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.40-1.70 (2H, m), 1.80-2.05 (3H, m), 2.95-3.30 (4H, m), 3.45-2.65 (2H, m), 4.48 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.96 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33-7.41 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.50-7.65 (3H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.07 (1H, s).

IR (KBr): 3427, 3228, 3055, 2933, 2669, 2530, 1632, 1566, 1537, 1502, 1433, 1389, 1290, 1213, 781, 598, 478 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 59.45; H, 5.54; N, 10.27

실측치 : C, 59.52; H, 5.54; N, 10.27

실시예 94

N-[1-(3-(2-나프틸)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-나프틸)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.81 (m, 5H), 1.97-2.21 (m, 4H), 2.55-2.64 (m, 2H), 3.03-3.22 (m, 6H), 5.73 (dd, $J=2.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.51-6.63 (m, 3H), 6.79(s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.27-7.54 (m, 4H), 7.71 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-나프틸)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.39-1.71 (m, 5H), 2.03-2.23 (m, 2H), 2.70-3.28 (m, 8H), 3.37-3.50 (m, 2H), 6.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.90-9.01 (m, 1H).

IR (KBr): 3489, 3394, 3253, 2951, 2698, 1637, 1535, 1292, 1211, 793 cm^{-1}

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 59.79; H, 6.06; N, 9.62

실측치 : C, 59.65; H, 6.06; N, 9.46

실시예 95

N-[1-[2-(티오피-2-일)에탄-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 7-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(티오피-2-일)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.41 (2H, m), 1.45-1.8 (3H, m), 1.95-2.13 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.96-3.08 (4H, m), 3.212 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.789 (1H, dd, $J=1.9, 5.9$ Hz), 5.95-6.09 (1H, m), 6.58-6.71 (3H, m), 6.81-6.94 (1H, m), 7.035 (1H, s), 7.129 (1H, dd, $J=1.0, 5.0$ Hz).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(티오피-2-일)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.95 (5H, m), 2.80-3.10 (4H, m), 3.15-3.40 (4H, m), 3.549 (2H, d like, $J=12.2$ Hz), 6.633 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.96-7.03 (3H, m), 7.227 (1H, s), 7.22-7.34 (1H, m), 7.420 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.672 (1H, s), 8.95-9.00 (1H, m), 10.83 (1H, br s).

IR (KBr): 3430, 3250, 3050, 2930, 2700, 1635, 1585, 1540, 1500, 1440, 1390, 1290, 1280, 1210, 780, 700 cm^{-1}

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.17; H, 5.37; N, 11.06

실측치 : C, 52.05; H, 5.56; N, 10.88

실시예 96

N-[1-[2-(티오피-3-일)에탄-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(티오피-3-일)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.45 (2H, m), 1.45-1.68 (1H, m), 1.68-1.88 (2H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 2.56-2.68 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.011 (2H, d like, $J=11.6$ Hz), 3.224 (2H, t like, $J=6.0$ Hz), 5.800 (1H, dd, $J=1.8, 6.2$ Hz), 5.75-6.85 (1H, m), 6.59-6.72 (3H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.064 (1H, s), 7.23-7.26 (1H, m).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-[2-(티오피-3-일)에탄-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.90 (5H, m), 2.782.95 (2H, m), 3.00-3.18 (4H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 6.576 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.953 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.056 (1H, dd, $J=1.2, 5.0$ Hz), 7.17-7.32 (3H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.621 (1H, s), 8.87-8.93 (1H, m), 10.53 (1H, br s).

IR (KBr): 3430, 3250, 3050, 2930, 2680, 1635, 1565, 1540, 1500, 1440, 1390, 1290, 1280, 1220, 780 cm^{-1}

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.17; H, 5.37; N, 11.06

실측치 : C, 52.52; H, 5.16; N, 10.98

실시예 97

N-[1-(2-(푸란-3-일)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(푸란-3-일)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.40 (2H, m), 1.43-1.60 (1H, m), 1.62-1.78 (2H, m), 1.985 (2H, $J=1.6, 11.6$ Hz), 2.48-2.66 (4H, m), 2.991 (2H, d like, $J=11.4$ Hz), 3.216 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.792 (1H, dd, $J=1.7, 6.1$ Hz), 5.78-5.90 (1H, m), 6.284 (1H, s), 6.58-6.72 (3H, m), 7.052 (1H, s), 7.255 (1H, s), 7.347 (1H, t, $J=1.6$ Hz).

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(푸란-3-일)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-1.90 (5H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.30

(2H, m), 3.43-3.60 (2H, m), 6.42-6.45 (1H, m), 6.590 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.964 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.19-7.31 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 8.85-9.00 (1H, m), 10.6 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 3250, 3070, 3000, 2940, 2680, 2640, 1635, 1585, 1540, 1500, 1470, 1440, 1395, 1310, 1300, 1280, 1220, 1160, 1020, 940, 875, 800, 780, 630, 600 cm^{-1}

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.91; H, 5.65; N, 11.22

실측치 : C, 53.27; H, 5.38; N, 11.22

실시에 98

N-[1-[(티아졸-4-일)메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[(티아졸-4-일)메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 4-클로로메틸티아졸 255 mg (1.5 mM), N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 387 mg (1 mM), 및 트리에틸아민 697 ml (5 mM) 의 용액에 소듐 요오드 225 mg (1.5 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 90°C 의 오일용조상에서 방새 환류시켰다. 상기 반응혼합물에 물을 첨가하고, 반응 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하였다. 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (20/20/1) 으로 용출시킨 분획을 모아 표제화합물을 적색오일 형태로 수득하였다 (150 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.45 (2H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 1.60-1.72 (2H, m), 2.049 (2H, t like, J=11.4 Hz), 2.966 (2H, d like, J=11.8 Hz), 3.206 (2H, t like, J=6.0 Hz), 3.722 (2H, s), 5.791 (1H, dd, J=1.8, 6.2 Hz), 5.75-5.90 (1H, m), 6.59-6.71 (3H, m), 7.050 (1H, s), 7.184 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.786 (1H, d, J=2.0 Hz).

2) N-[1-[(티아졸-4-일)메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올중 N-[1-[(티아졸-4-일)메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 용액에 4N HCl/에틸 아세테이트 2 ml (8.0 mM)을 첨가하였다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 에테르로 희석하였다. 형성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다 (150 mg, 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-1.90 (5H, m), 2.80-3.25 (4H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 4.431 (2H, d, J=4.6 Hz), 6.674 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.010 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.21-7.38 (2H, m), 7.707 (1H, s), 8.052 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.90-9.10 (1H, m), 9.232 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.6, (1H, br s).

IR (KBr): 3400, 2950, 1635, 1560, 1540, 1500, 1290, 1220, 1110, 940, 890, 820, 780 cm^{-1}

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 45.33; H, 4.75; N, 13.22

실측치 : C, 45.31; H, 5.07; N, 13.09

실시에 99

N-[1-(3-시클로헥실프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-시클로헥실프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.75-1.87 (m, 20H), 2.30 (t, J=11.0 Hz, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 3.13-3.25 (m, 4H), 5.75 (dd, J=2.6, 5.4 Hz, 1H), 6.52-6.64 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.02 (m, 2H).

2) 일반적으로 실시예 67-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-시클로헥실프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-D) δ : 0.75-1.82 (m, 20H), 2.63-3.48 (m, 8H), 6.60 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.85-8.94 (m, 1H).

IR (KBr): 3438, 2924, 1635, 1535, 1298, 788 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.65; H, 7.38; N, 10.20

실측치 : C, 54.41; H, 7.37; N, 10.11

실시예 100

N-[1-[(퀴놀린-2-일)메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 98-1)의 방법을 수행하여 N-[1-[(퀴놀린-2-일)메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.44 (2H, m), 1.45-1.72 (3H, m), 2.128 (2H, t like $J=11.5$ Hz), 2.940 (2H, d like, $J=11.6$ Hz), 3.222 (2H, t like, $J=6.0$ Hz), 3.823 (2H, s), 5.781 (1H, dd, $J=1.8$, 6.2 Hz), 5.78-5.90 (1H, m), 6.57-6.70 (3H, m), 7.037 (1H, s), 7.47-7.82 (4H, m), 8.05-8.14 (2H, m).

2) 일반적으로 실시예 98-2)의 방법을 수행하여 N-[1-[(퀴놀린-2-일)메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-1.90 (5H, m), 3.00-3.25 (4H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 4.654 (2H, br s), 6.672 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.008 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.245 (1H, s), 7.336 (1H, dd, $J=7.6$, 9.1 Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.02-8.12 (2H, m), 8.523 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.98-9.05 (1H, m), 10.6 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 2620, 1630, 1550, 1530, 1500, 1390, 1300, 1210, 940, 790 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.96; H, 5.37; N, 11.65

실측치 : C, 52.12; H, 5.47; N, 11.81

실시예 101

N-[1-[3-(4-피리딜)프로판-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 98-1)의 방법을 수행하여 N-[1-[3-(4-피리딜)프로판-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.38 (2H, m), 1.42-1.60 (1H, m), 1.60-1.78, (2H, m), 1.80-1.98 (3H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.341 (2H, t like $J=7.5$ Hz), 2.627 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.911 (2H, d like, $J=11.8$ Hz), 3.200 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 5.783 (1H, dd, $J=2.0$, 6.2 Hz), 5.92-6.05 (1H, m), 6.58-6.69 (3H, m), 7.030 (1H, s), 7.114 (2H, dd, $J=1.4$, 4.8 Hz), 8.481 (2H, dd, $J=1.4$, 4.4 Hz).

2) 일반적으로 실시예 98-2)의 방법을 수행하여 N-[1-[3-(4-피리딜)프로판-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-1.90 (5H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.70-3.28 (8H, m), 3.471 (2H, d like), 6.530 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.928 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.12-7.25 (2H, m), 7.575 (1H, s), 7.944 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 8.851 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 8.80-8.91 (1H, m), 10.6 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 2920, 2700, 1635, 1500, 1295, 1220, 790, 780 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.57; H, 5.84; N, 12.29

실측치 : C, 50.59; H, 5.89; N, 12.10

실시예 102

N-[1-(2-(3-인돌릴)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 67-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(3-인돌릴)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 진한 적색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.90 (3H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.90-3.15 (4H, m), 3.23 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 5.79 (1H, dd, $J=1.7$, 6.1 Hz), 5.91 (1H, br t, $J=6.1$ Hz), 6.58-6.75 (3H, m), 7.00-7.25 (4H, m), 7.36 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.14 (1H, br s).

IR (KBr): 3334, 2922, 1618, 1541, 1510, 1481, 1456, 1342, 1281, 1153, 744 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 67-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(3-인돌릴)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.40–1.70 (2H, m), 1.70–2.10 (3H, m), 2.90–3.15 (2H, m), 3.15–3.50 (6H, m), 3.60–3.80 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.95–7.23 (5H, m), 7.34–7.41 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=7.0$ Hz).

IR (KBr): 3392, 3062, 2935, 2727, 1633, 1564, 1539, 1504, 1456, 1292, 1216, 1105, 748 cm^{-1} .

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.12; H, 5.87; N, 12.36

실측치 : C, 55.16; H, 6.03; N, 12.01

실시예 103

N-(1-벤질피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-(1-벤질피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올중 N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 0.589 (1.5 mM) 및 트리에틸아민 1.0 ml (7.5 mM) 의 용액에 벤질 브로미드 0.19 ml (1.6 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 6 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 40%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

수율 479 mg (79%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.17–1.69 (m, 5H), 1.94 (t, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.88 (br d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 5.72–5.76 (m, 1H), 6.35–6.50 (m, 1H), 6.59–6.64 (m, 3H), 6.96–6.97 (m, 1H), 7.18–7.38 (m, 5H).

2) N-(1-벤질피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4 ml) 중 N-(1-벤질피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 479 mg (1.18 mmol) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 1.0 ml (4 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 에탄올 및 디에틸 에테르로 희석하였다. 생성된 결정물 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 424 mg (73%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.42–1.87 (m, 5H), 2.79–3.35 (m, 6H), 4.25 (br s, 2H), 6.59 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.17–7.30 (m, 2H), 7.44–7.47 (m, 3H), 7.59–7.65 (m, 3H), 8.83–8.89 (m, 1H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.76; H, 5.70; N, 11.31

실측치 : C, 55.71; H, 5.70; N, 11.57

실시예 104

N-(1-페네틸피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 103-1) 의 방법을 수행하여 N-(1-페네틸피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.23–2.10 (m, 5H), 2.01 (t, $J=11.3$ Hz, 2H), 2.54–2.62 (m, 2H), 2.77–2.85 (m, 2H), 3.02 (br d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 5.76–5.81 (m, 1H), 5.92–6.13 (m, 1H), 6.56–6.69 (m, 3H), 7.02–7.05 (s, 1H), 7.16–7.32 (m, 5H).

2) 일반적으로 실시예 103-2) 의 방법을 수행하여 N-(1-페네틸피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40–1.87 (m, 7H), 2.79–3.59 (m, 8H), 6.55 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.15–7.39 (m, 7H), 7.60 (s, 1H), 8.80–8.91 (m, 1H).

IR (KBr): 3415, 3057, 2941, 2702, 1637, 1535, 1294, 1215, 789 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 57.60; H, 5.84; N, 11.19

실측치 : C, 57.52; H, 5.75; N, 11.00

실시예 105

N-[1-(4-페닐부탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 103-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(4-페닐부탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.18-1.94 (m, 11H), 2.32 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.91 (br d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.79 (dd, $J=1.6, 6.2$ Hz, 1H), 5.75-5.90 (m, 1H), 6.56-6.70 (m, 3H), 7.04-7.30 (m, 6H).

2) 일반적으로 실시예 103-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(4-페닐부탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-1.85 (m, 9H), 2.53-3.20 (m, 10H), 6.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.11-7.32 (m, 7H), 7.57 (s, 1H), 8.75-8.86 (m, 1H).

IR (KBr): 1635, 1566, 1533, 1502, 1294, 1217, 787 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.03; H, 6.55; N, 10.05

실측치 : C, 55.78; H, 6.55; N, 10.05

실시예 106

N-[1-(5-페닐펜탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 103-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(5-페닐부탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.90 (m, 10H), 2.34-3.31 (m, 11H), 5.74 (dd, $J=2.2, 5.8$ Hz, 1H), 6.51-6.63 (m, 2H), 6.90-7.31 (m, 7H).

(KBr): 3440, 1628, 1551, 1281, 1151 cm^{-1}

2) 일반적으로 실시예 103-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(5-페닐부탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25-1.85 (m, 11H), 2.65-3.20 (m, 10H), 2.59 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 7H), 7.60 (s, 1H), 8.75-8.86 (m, 1H).

IR(KBr): 1635, 1566, 1535, 1500, 1444, 1294, 1217 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 57.30; H, 6.70; N, 9.90

실측치 : C, 57.51; H, 9.96; N, 9.96

실시예 107

N-[1-(3-페닐-2-프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(3-페닐-2-프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 (6 ml) 중 N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 0.58 g (1.5 mM) 및 트리메틸아민 1.0 ml (7.2 mM)의 용액에 신나밀 브로미드 0.355 g (1.8 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 24 시간동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물에 신나밀 브로미드 0.29 g (1.47 mM)을 더 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올-클로로포름 = 1:19-1:10-1:5)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 379 mg (59%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.27-1.80 (m, 5H), 2.03 (br t, $J=10.9$ Hz, 2H), 2.90-3.25 (m, 6H), 5.75 (dd, $J=2.5, 5.3$ Hz, 1H), 6.28 (dt, $J=6.7, 15.8$ Hz, 1H), 6.49-6.65 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H).

2) N-[1-(3-페닐-2-프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4 ml) 중 N-[1-(3-페닐-2-프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 0.3919 g (0.84 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 1.0 ml (4 mM) 을 첨가하였다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 에탄올 및 디에틸 에테르로 희석하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 330.2 mg (77%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.38-1.91 (m, 5H), 2.81-3.10 (m, 4H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.84 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 6.32-6.49 (m, 1H), 6.57 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J=16 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.15-7.53 (m, 7H), 7.61 (s, 1H), 8.80-8.93 (m, 1H).

IR (KBr): 3452, 1639, 1292, 1215 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 58.59; H, 5.70; N, 10.93

실측치 : C, 58.37; H, 5.84; N, 10.66

실시예 108

N-[1-(2-페녹시에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(2-페녹시에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

질소기체하에서, 염화메틸렌 (6 ml) 중 페녹시에탄올 0.44 g (3.18 mM) 및 트리에틸아민 0.89 ml (6.39 mM) 의 용액에 메탄술폰닐 클로리드 0.37 ml (4.78 mM) 을 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 35 분동안 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응을 정지시키고, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 0.6989 g (<3.18 mM) 의 페녹시에틸 메실레이트를 수득하였다. 에탄올 (6.0 ml) 중 N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 0.58 g (1.5 mM) 및 트리에틸아민 1.0 ml (7.2 mM) 의 용액에 상기 페녹시에틸 메실레이트 0.6989 g (<3.18 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 17 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 3040%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 414 mg (63%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-2.18 (m, 7H), 2.80 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.02 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 3.20 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.10 (t, J=5.9 Hz, 2H), 5.78 (dd, J=2.0, 6.0 Hz, 1H), 6.01 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 6.57-6.70 (m, 3H), 6.86-6.98 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H).

2) N-[1-(2-페녹시에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (9 ml) 중 N-[1-(2-페녹시에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 414 mg (0.95 mM) 의 현탁액에 4N-HCl/메탄올 1.0 ml (4 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 363 mg (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.41-1.90 (m, 5H), 2.933.60 (m, 8H), 4.36-4.45 (m, 2H), 6.60 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.94-7.02 (m, 4H), 7.21-7.37 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 8.91-8.97 (m, 1H).

IR (KBr): 3388, 3238, 3057, 2638, 2514, 1639, 1294, 1230, 797, 764 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.81; H, 5.66; N, 10.85

실측치 : C, 55.84; H, 5.69; N, 10.69

실시예 109

N-[1-(4-페녹시부탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(4-페녹시부탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

에탄올 (6 ml) 중 N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 0.58 g (1.5 mM) 및 트리에틸아민 1.0 ml (27.5 mM) 의 용액에 4-페녹시부틸 브로미드 0.45 g (1.96 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 14 시간동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물에 4-

페녹시부틸 브로마이드 0.23 g (1.0 mM)을 더 첨가하고, 혼합물을 6 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 = 1/15-1/10-1/5) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 324 mg (47%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.40-1.92 (m, 9H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.53-2.67 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 4H), 3.97 (br t, J=5.3 Hz, 2H), 5.74 (dd, J=2.4, 5.6 Hz, 1H), 6.58-6.61 (m, 2H), 6.65-6.76 (m, 1H), 6.81-6.97 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H).

2) N-[1-(4-페녹시부탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4 ml) 중 N-[1-(4-페녹시부탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 0.3241 g (0.70 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 1.0 ml (4 mM) 을 첨가하였다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 에탄올 및 에테르로 희석하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 270 mg (70%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.35-1.93 (m, 9H), 2.653.21 (m, 6H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.99 (t, J=5.6 Hz, 2H), 6.58 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.89-6.98 (m, 4H), 7.19-7.33 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 8.89-8.94 (m, 1H).

IR (KBr): 3435, 3051, 2943, 1635, 1294, 1241, 764 cm⁻¹

C₂₆H₃₂N₄O₂SCl₂ · 1.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.41; H, 6.19; N, 10.12

실측치 : C, 56.57; H, 6.07; N, 10.19

실시예 110

N-[1-(3-페녹시프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 109-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-페녹시프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.20-1.73 (m, 5H), 1.90-2.08 (m, 4H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.98 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 3.18 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.2 Hz, 2H), 5.74 (dd, J=3.0, 5.0 Hz, 1H), 6.52-6.68 (m, 4H), 6.82-6.97 (m, 4H), 7.17-7.32 (m, 2H).

2) 일반적으로 실시예 109-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-페녹시프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.42-1.95 (m, 5H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.81-3.29 (m, 6H), 3.43-3.56 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.0 Hz, 2H), 6.61 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.91-6.9 (m, 4H), 7.21-7.34 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 8.87-9.00 (m, 1H).

IR (KBr): 3421, 3236, 3049, 2941, 2642, 2532, 1635, 1295, 1294, 1240, 762 cm⁻¹

C₂₅H₃₀N₄O₂SCl₂ · 0.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.60; H, 5.89; N, 10.56

실측치 : C, 56.38; H, 5.79; N, 10.56

실시예 111

N-[1-(3-(2-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(3-(2-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

에탄올 중 N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 0.58 g (1.5 mM) 및 트리에틸아민 1.0 ml (7.5 mM) 의 용액에 3-(2-플루오로페녹시)-프로필 클로리드 0.37 g (2.0 mM) 및 소듐 요오드 0.28 g (1.9 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 20 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-50%) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 무정형 물질. 수율 244 mg (35%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.16–2.06 (m, 9H), 2.48–2.55 (m, 2H), 2.94 (br d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.77 (dd, $J=2.5, 5.3$ Hz, 1H), 6.25 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.61–6.67 (m, 3H), 6.84–7.14 (m, 5H).

2) N-[1-(3-(2-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4 ml) 중 N-[1-(3-(2-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 244 mg (0.52 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 1.0 ml (4.0 mM) 을 첨가하였다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 재결정화에 의해 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 결정. 수율 218 mg (75%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35–1.90 (m, 5H), 2.13–2.30 (m, 2H), 2.80–3.60 (m, 8H), 4.14 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.93–7.02 (m, 2H), 7.10–7.28 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.87 (m, 1H).

IR (KBr): 3429, 1635, 1506, 1290 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.86; H, 5.60; N, 10.05

실측치 : C, 53.91; H, 5.46; N, 10.00

실시예 112

N-[1-(3-(3-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 111-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20–2.13 (m, 9H), 2.56 (br t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.00 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.60–5.71 (m, 1H), 6.35–6.83 (m, 7H), 6.98–7.05 (m, 1H), 7.13–7.29 (m, 1H).

2) 일반적으로 실시예 111-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(3-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.36–1.87 (m, 5H), 2.10–2.25 (m, 2H), 2.78–3.80 (m, 8H), 4.07 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.72–6.85 (m, 3H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.14–7.37 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 8.80–8.90 (m, 1H).

IR (KBr): 3413, 2948, 2648, 1635, 1491, 1288, 1136, 779 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.00; H, 5.69; N, 9.89

실측치 : C, 53.01; H, 5.72; N, 9.65

실시예 113

N-[1-(3-(4-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 111-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.25–2.13 (m, 7H), 2.55–2.62 (m, 2H), 3.00–3.06 (m, 4H), 3.19 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J=3.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.58–6.65 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.77–7.00 (m, 5H)

2) 일반적으로 실시예 111-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40–2.22 (m, 7H), 2.77–3.54 (m, 8H), 4.03 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.89–7.24 (m, 7H), 7.58 (s, 1H), 8.78–8.86 (m, 1H).

IR (KBr): 3461, 3400, 2711, 1637, 1504, 1294, 1211, 835, 790 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.86; H, 5.60; N, 10.05

실측치 : C, 53.65; H, 5.57; N, 9.81

실시예 114

N-[1-(2-(2-플루오로페녹시)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 108-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(2-플루오로페녹시)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-2.21 (7H, m), 2.847 (2H, t like, $J=6.0$ Hz), 3.00-3.10 (2H, d like), 3.217 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 5.799 (1H, dd, $J=1.8, 6.2$ Hz), 5.75-5.88 (1H, m), 6.60-6.73 (2H, m), 6.85-7.15 (6H, m).

2) 일반적으로 실시예 108-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(2-플루오로페녹시)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.95 (4H, m), 2.90-3.35 (5H, m), 3.40-3.65 (4H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 6.645 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.95-7.08 (2H, m), 7.13-7.35 (5H, m), 7.678 (1H, s), 8.85-8.98 (1H, m), 10.70 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 3050, 2950, 1635, 1560, 1535, 1280, 1260, 1220, 1150, 780, 760 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.53; H, 5.65; N, 9.82

실측치 : C, 50.81; H, 5.68; N, 9.65

실시예 115

N-[1-(2-(3-플루오로페녹시)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 108-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(3-플루오로페녹시)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.45 (2H, m), 1.45-1.63 (1H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.798 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.017 (2H, d like, $J=11.8$ Hz), 3.212 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.080 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 5.800 (1H, dd, $J=1.8, 6.1$ Hz), 5.75-5.90 (1H, m), 6.58-6.73 (6H, m), 7.054 (1H, s), 7.16-7.27 (1H, m).

2) 일반적으로 실시예 108-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(3-플루오로페녹시)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-1.95 (4H, m), 2.92-3.15 (4H, m), 3.18-3.35 (1H, m), 3.42-3.65 (4H, m), 4.38-4.52 (2H, m), 6.603 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.78-6.99 (4H, m), 7.20-7.42 (3H, m), 7.647 (1H, s), 8.90-9.00 (1H, m), 10.70 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 3250, 3050, 2950, 1635, 1610, 1590, 1560, 1540, 1500, 1490, 1290, 1260, 1220, 1170, 1140, 780 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.04; H, 5.38; N, 10.31

실측치 : C, 53.32; H, 5.59; N, 10.32

실시예 116

N-[1-(2-(4-플루오로페녹시)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 108-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(4-플루오로페녹시)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.42 (2H, m), 1.45-1.65 (1H, m), 1.63-1.77 (2H, m), 2.03-2.16 (2H, m), 2.783 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.015 (2H, d like, $J=11.8$ Hz), 3.214 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.055 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 5.798 (1H, dd, $J=1.6, 6.2$ Hz), 5.75-5.85 (1H, m), 6.59-6.72 (3H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 6.89-7.01 (2H, m), 7.058 (1H, s).

2) 일반적으로 실시예 108-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(4-플루오로페녹시)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.90 (5H, m), 2.90-3.15 (3H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 4.33-4.42 (2H, m), 6.599 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.94-7.06 (3H, m), 7.13-7.31(4H, m), 7.644 (1H, s), 8.85-8.95 (1H, m), 10.56 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 3250, 3050, 2950, 1635, 1560, 1540, 1500, 1290, 1250, 1210, 830, 780, 760 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.17; H, 5.47; N, 10.14

실측치 : C, 52.28; H, 5.53; N, 10.06

실시예 117

N-[1-(3-(2,4-디플루오로페녹시)프로판-1-일)-피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 111-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,4-디플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.73 (m, 4H), 1.90-2.08 (m, 5H), 2.54 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.96 (br d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 5.79 (dd, $J=1.8, 6.2$ Hz, 1H), 5.82-5.89 (m, 1H), 6.58-6.93 (m, 6H), 7.05 (s, 1H).

2) 일반적으로 실시예 111-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,4-디플루오로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.42-1.95 (m, 5H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.80-3.26 (m, 6H), 3.46-3.55 (m, 2H), 4.12 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 7.15-7.42 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 8.86-8.97 (m, 1H).

IR (KBr): 3460, 3381, 3246, 2951, 2702, 1639, 1510, 1294, 1215, 798 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.18; H, 5.25; N, 9.74

실측치 : C, 52.31; H, 5.29; N, 9.67

실시예 118

N-[1-(3-(4-클로로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 111-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-클로로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.19-2.01 (m, 9H), 2.50 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.95 (br d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.78 (dd, $J=2.2, 5.8$ Hz, 1H), 6.07 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.63-6.68 (m, 3H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H).

2) 일반적으로 실시예 111-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-클로로페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.39-1.90 (m, 5H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.76-3.31 (m, 6H), 3.43-3.58 (m, 2H), 4.05 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 3H), 7.16-7.37 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 8.87 (m, 1H).

IR (KBr): 3404, 1635, 1495, 1292, 1242 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.15; H, 5.35; N, 9.92

실측치 : C, 53.40; H, 5.23; N, 9.92

실시예 119

N-[1-(3-(2-메톡시페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 111-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-메톡시페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.26-2.15 (9H, m), 2.630 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.02-3.08 (2H, m), 3.218 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.861 (3H, s), 4.079 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.786 (1H, dd, J=1.8, 6.2 Hz), 5.90-6.05 (1H, m), 6.60-6.75 (3H, m), 6.907 (4H, s), 7.056 (1H, s).

2) 일반적으로 실시예 111-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2-메톡시페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.40-1.85 (5H, m), 2.102.30 (2H, m), 2.80-3.30 (6H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.762 (3H, s), 4.00-4.06 (2H, m), 6.571 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.86-7.01 (5H, m), 7.16-7.28 (2H, m), 7.611 (1H, s), 8.82-8.90 (1H, m).

IR (KBr): 3420, 2920, 1630, 1500, 1285, 1250, 1220, 1120, 780, 740 cm⁻¹

C₂₆H₃₂N₄O₃SCl₂ · 1.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.98; H, 6.10; N, 9.68

실측치 : C, 53.86; H, 6.14; N, 9.51

실시예 120

N-[1-(3-(4-메톡시페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 111-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-메톡시페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.38-2.25 (m, 9H), 2.63-2.71 (m, 2H), 3.11 (br d, J=11.4 Hz, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.97 (t, J=6.1 Hz, 2H), 5.77 (dd, J=2.0, 5.8 Hz, 1H), 6.15-6.27 (m, 1H), 6.60-6.67 (m, 2H), 6.77-6.83 (m, 5H), 7.05 (s, 1H).

2) 일반적으로 실시예 111-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-메톡시페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.40-1.95 (m, 5H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.78-3.30 (m, 6H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.98 (t, J=5.9 Hz, 2H), 6.56 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.87-6.97 (m, 5H), 7.15-7.28 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.80-8.92 (m, 1H).

IR (KBr): 3425, 3051, 2947, 2708, 2507, 1635, 1506, 1227 cm⁻¹.

실시예 121

N-[1-(3-(4-t-부틸페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 111-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-t-부틸페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.29 (s, 9H), 1.40-2.36 (m, 9H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.21 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.0 Hz, 2H), 5.74 (dd, J=2.2, 5.8 Hz, 1H), 6.36-6.67 (m, 3H), 6.79-6.84 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H).

2) 일반적으로 실시예 111-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(4-t-부틸페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.25 (s, 9H), 1.35-1.92 (m, 5H), 2.06-2.23 (m, 2H), 2.80-3.56 (m, 8H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 6.56 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.728.82 (m, 1H).

IR (KBr): 3429, 2954, 1635, 1510, 1294, 1244, 831, 785 cm⁻¹

실시예 122

N-[1-(3-(2,4,6-트리메틸페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 의 합성

1) 일반적으로 실시예 111-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,4,6-트리메틸페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.37-1.86 (m, 4H), 2.00-2.30 (m, 5H), 2.21 (s, 9H), 2.75-2.83 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 4H), 3.76 (t, J=5.8 Hz, 2H), 5.69-5.73 (m, 1H), 6.56-6.58 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.14-7.29 (m, 1H).

2) 일반적으로 실시예 111-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-(3-(2,4,6-트리메틸페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.95 (m, 4H), 2.05-2.40 (m, 3H), 2.17 (s, 9H), 2.80-3.36 (m, 6H), 3.52 (br d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.87-8.95 (m, 1H).

IR (KBr): 3392, 2947, 2715, 1635, 1492, 1294, 1215 cm^{-1}

실시예 123

N-[1-[2-(페닐티오)에탄-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 108-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-(2-(페닐티오)에탄-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 적색고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.40-1.60 (1H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.945 (2H, d like, $J=11.2$ Hz), 3.02-3.10 (2H, m), 3.201 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.791 (1H, dd, $J=1.7, 6.2$ Hz), 6.58-6.71 (3H, m), 7.053 (1H, s), 7.10-7.37 (5H, m).

2) 일반적으로 실시예 108-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-[2-(페닐티오)에탄-1-일]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-1.90 (5H, m), 2.75-3.30 (7H, m), 3.38-3.60 (3H, m), 6.600 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.966 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.17-7.46 (7H, m), 7.641 (1H, s), 8.83-8.93 (1H, m), 10-84 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 3250, 3050, 2680, 1650, 1635, 1565, 1540, 1500, 1440, 1,390, 1290, 1220, 750 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.13; H, 5.49; N, 10.52

실측치 : C, 53.68; H, 5.83; N, 10.22

실시예 124

N-[1-(페닐아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(페닐아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

에탄올 (30 ml) 중 N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 581 mg (1.5 mM) 및 트리에틸아민 759 mg (7.5 mM) 의 용액에 클로로아세틸아닐린 254 mg (1.5 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 18 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 = 1/2) 로 정제하여 표제화합물을 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.45 (2H, m), 1.45-2.68 (1H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.246 (2H, dt, $J=2.2, 11.65$ Hz), 2.936 (2H, br d, $J=11.8$ Hz), 3.109 (2H, s), 3.248 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 5.791 (1H, dd, $J=1.6, 6.0$ Hz), 5.88-5.95 (1H, m), 6.59-6.71 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 9.117 (1H, br s).

2) N-[1-(페닐아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

클로로포름-에탄올 (1:1) 중 N-[1-(페닐아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 용액에 4N-HCl/에틸 아세테이트 2 ml (8.0 mM) 을 첨가하였다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 에탄올/에테르 (1/10) 로 희석하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다 (506 mg, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.80 (5H, m), 3.00-3.30 (4H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 4.152 (2H, s), 6.618 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.977 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.114 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.24-7.39 (4H, m), 7.627 (1H, s), 7.666 (2H, s), 8.95-9.10 (1H, m), 10.00 (1H, br s), 11.016 (1H, s).

IR (KBr): 3400, 3250, 3050, 2950, 1690, 1630, 1600, 1560, 1540, 1500, 1440, 1390, 1300, 1210, 1110, 940, 780, 760 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.97; H, 5.70; N, 12.38

실측치 : C, 51.17; H, 5.68; N, 12.13

실시예 125

N-[1-[[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]아미노-카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]아미노카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

디클로로메탄 (20 ml) 중 3,5-비스(트리플루오로메틸)아닐린 709 mg (3 mM) 및 트리에틸아민 455 mg (4.5 mM) 의 용액에 클로로아세틸 클로리드 386 mg (3.3 mM)을 서서히 방냉하에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 5% 중탄산나트륨 수용액으로 세정하고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 결정 (830 mg)을 회수하였다. 상기 클로리드를 에탄올 (30 ml) 중에 용해시킨 후, 트리에틸아민 759 mg (7.5 mM) 및 N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 581 mg (1.5 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 밤새 환류시켰다. 농축시켜 과량의 에탄올을 초기 부피의 반까지 제거한 후, 잔류물을 물 (20 ml) 로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, 건조시키고, 용매를 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 = 1/2) 로 정제하여 표제화합물을 적색오일 (570 mg, 0.98 mM) 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.33-1.49 (2H, m), 1.50-1.70 (1H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 2.22-2.38 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.161 (2H, s), 3.282 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.75-5.85 (2H, m), 6.60-6.73 (3H, m), 7.081 (1H, s), 7.616 (1H, s), 8.081 (2H, s), 9.458 (1H, br s).

2) N-[1-[[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]아미노카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

클로로포름-에탄올 (1:1) 중 N-[1-[[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]아미노카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 용액에 4N-HCl/에틸 아세테이트 2 ml (8.0 mM)을 첨가하였다. 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 에테르로 희석하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다 (404 mg, 41%).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.45-1.95 (5H, m), 3.00-3.40 (4H, m), 3.50-3.68 (2H, m), 4.268 (2H, s), 6.647 (1H, d, J=7.4, Hz), 6.996 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.24-7.35 (2H, m), 7.698 (1H, s), 7.854 (1H, s), 8.392 (2H, s), 9.017 (1H, br s), 10.179 (1H, br s), 12.225 (1H, s).

IR (KBr): 3420, 3230, 3050, 2950, 1700, 1635, 1560, 1540, 1500, 1470, 1440, 1380, 1280, 1215, 1180, 1130, 940, 890, 840, 780, 700, 680 cm⁻¹

C₂₆H₂₅N₅O₂SC₁₂F₆ · 0.2H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 47.31; H, 3.88; N, 10.61

실측치 : C, 47.59; H, 4.19; N, 10.45

실시예 126

N-[1-[[2,6-비스(트리플루오로메틸) 페닐]아미노카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 125-1) 의 방법을 수행하여 N-[1-[[2,6-비스(트리플루오로메틸)페닐]아미노카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 적색고형물 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.85 (3H, m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.88-2.90 (2H, m), 3.172 (2H, s), 3.266 (2H, t, J=6.1 Hz), 5.75-5.80 (1H, m), 5.809 (1H, dd, J=6.3, 1.8 Hz), 6.61-6.75 (3H, m), 7.075 (1H, s), 7.452 (1H, d like), 7.744 (1H, d like), 8.896 (1H, s), 10.20 (1H, br s).

2) 일반적으로 실시예 125-2) 의 방법을 수행하여 N-[1-[[2,6-비스(트리플루오로메틸)페닐]아미노카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 황색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.40-1.70 (3H, m), 1.70-1.95 (3H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.15-4.40 (3H, m), 6.564 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.950 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.616 (1H, s), 7.928 (1H, d-like), 8.85-9.00 (1H, m), 10.04 (1H, br s), 10.80 (1H, br s).

IR (KBr): 3400, 3230, 3050, 2950, 1700, 1630, 1580, 1560, 1540, 1500, 1430, 1390, 1330, 1315, 1600, 1210, 1180, 1130, 1080, 1040, 940, 840, 780, 740, 630 cm⁻¹.

C₂₆H₂₅N₅O₂SC₁₂F₆ · 1.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 46.30; H, 4.03; N, 10.38

실측치 : C, 46.16; H, 3.91; N, 10.40

실시예 127

N-[1-[(4-플루오로페닐)아미노카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 125-1)의 방법을 수행하여 N-[1-[(4-플루오로페닐)아미노카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.45 (2H, m), 1.50-1.70 (1H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.107 (2H, s), 3.20-3.35 (2H, m), 5.797 (1H, dd, $J=2.2, 5.5$ Hz), 5.98-6.15 (1H, M), 6.59-6.77 (3H, m), 6.98-7.15 (3H, m), 7.45-7.65 (2H, m), 9.123 (1H, br s).

2) 일반적으로 실시예 125-2)의 방법을 수행하여 N-[1-[(4-플루오로페닐)아미노카르보닐메틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.95 (6H, m), 2.98-3.30 (3H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 4.157 (2H, s), 6.639 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.990 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.15-7.35 (3H, m), 7.63-7.75 (3H, m), 8.96-9.08 (1H, m), 10.026 (1H, br s), 11.162 (1H, s).

IR (KBr): 3400, 3230, 3050, 2950, 1695, 1630, 1560, 1535, 1500, 1300, 1210, 840, 780, 700, 620 cm^{-1}
 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 49.86; H, 5.30; N, 12.11

실측치 : C, 50.29; H, 5.31; N, 11.65

실시예 128

N-[1-(벤질아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 125-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(벤질아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.05-1.30 (2H, m), 1.40-1.60 (1H, m), 1.655 (2H, br d like, $J=12.8$ Hz), 2.127 (2H, t like, $J=10.7$ Hz), 2.828 (2H, br d, $J=11.4$ Hz), 3.020 (2H, s), 3.152 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.468 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.741 (1H, dd, $J=3.0, 5.2$ Hz), 6.490 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 6.59-6.65 (3H, m), 6.949 (1H, s), 7.239-7.385 (5H, m), 7.526-7.58 (1H, t, $J=5.9$ Hz).

2) 일반적으로 실시예 125-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(벤질아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.90 (4H, m), 2.95-3.51 (7H, m), 3.983 (2H, br s), 4.352 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.649 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.003 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.20-7.39 (6H, m), 7.693 (1H, s), 9.05-9.15 (1H, m), 9.316 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 10.00 (1H, br s).

IR (KBr): 3420, 3220, 3050, 2930, 1680, 1630, 1560, 1540, 1500, 1450, 1430, 1390, 1285, 1210, 1110, 950, 780, 740, 700 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.25; H, 5.56; N, 12.89

실측치 : C, 55.02; H, 6.29; N, 12.22

실시예 129

N-[1-(N-메틸-N-페닐아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 125-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(N-메틸-N-페닐아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 적색오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.18-1.53 (3H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 2.912 (2H, s), 3.150 (2H, t like, $J=5.9$ Hz), 3.266 (3H, s), 5.763 (1H, dd, $J=2.8, 5.4$ Hz), 6.433 (1H, br s), 6.60-6.63 (2H, m), 6.700 (1H, s), 6.991 (1H, s), 7.16-7.22 (2H, m), 7.29-7.48 (3H, m).

2) 일반적으로 실시예 125-2)의 방법을 수행하여 N-[1-(N-메틸-N-페닐아미노카르보닐메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40–1.95 (4H, m), 2.82–3.10 (3H, m), 3.10–3.55 (4H, m), 3.243 (3H, s), 3.80–3.91 (2H, m), 6.651 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.003 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.25–7.60 (6H, m), 7.694 (1H, s), 9.00–9.15 (1H, m), 9.632 (1H, br s).

IR (KBr): 3400, 3230, 3050, 2950, 1650, 1630, 1590, 1560, 1535, 1500, 1455, 1435, 1360, 1290, 1210, 1130, 1110, 1040, 950, 780, 700, 620 cm^{-1}

실시예 130

N-[1-(3,3-디페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 일반적으로 실시예 38-1)의 방법을 수행하여 N-[1-(3,3-디페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 진한 적색 거품 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30–1.75 (5H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.20–2.60 (4H, m), 2.98 (2H, br d, 11.4 Hz), 3.19 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.95 (1H, br t, 6.6 Hz), 5.78 (1H, dd, 1.8, 5.8 Hz), 5.95–6.05 (1H, m), 6.57–6.70 (2H, m), 6.72 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.10–7.35 (10H, m).

IR (KBr): 3359, 3059, 3026, 2927, 2810, 1618, 1543, 1510, 1481, 1452, 1282, 1155, 970, 771, 752, 735, 702 cm^{-1} .

2) N-[1-(3,3-디페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

상기 화합물을 사용하고, 일반적으로 실시예 1-6)의 방법을 수행하여 표제화합물을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.40–1.70 (2H, m), 1.80–2.00 (3H, m), 2.50–2.65 (2H, m), 2.80–3.10 (4H, m), 3.19 (2H, d, 5.8 Hz), 3.50–3.65 (2H, m), 4.02 (1H, t, 7.7 Hz), 6.60 (1H, d, 7.6 Hz), 6.96–7.01 (2H, m), 7.15–7.45 (11H, m), 7.51 (1H, s).

IR (KBr): 3388, 3061, 2933, 2694, 1635, 1564, 1535, 1498, 1454, 1394, 1290, 1215, 1103, 781, 704 cm^{-1}

$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 61.18; H, 6.13; N, 9.21

실측치 : C, 61.15; H, 6.21; N, 9.32

실시예 131

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로-클로리드의 합성

1) N-[(1-에톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사아미드의 합성

아세트니트릴 (30 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사산 2.02 g (9.26 mM) 용액에 N-히드록시숙신아미드 2.13 g (18.51 mM) 및 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 3.55 g (18.52 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 아세트니트릴 (27 ml) 중 잔류물의 용액에 아세트니트릴 (5 ml) 중 에틸 4-아미노피페리딘카르복실레이트 1.9 ml (11.08 mM) 및 트리에틸아민 2.5 ml (17.9 mM)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20%)로 정제하여 N-[(1-에톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사아미드 3.12 g (91%)을 적색무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16–1.46 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.93–2.02 (m, 2H), 2.84–2.97 (m, 2H), 3.87–4.21 (m, 2H), 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.67 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J=1.8, 6.2$ Hz, 1H), 6.59–6.71 (m, 3H), 7.05 (s, 1H).

2) N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사아미드의 합성

아르곤 기체하에서, 아세트니트릴 (35 ml) N-[(N-에톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사아미드 1.58 g (4.24 mM)의 용액에 트리에틸실릴 요오드 1.8 ml (12.65 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 16 시간동안 교반시켰다. 그 후, 트리에틸실릴 요오드 1.2 ml (8.43 mM)을 더 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 일동안 교반시켰다. 메탄올을 첨가하여 반응을 정지시키고, 반응혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 트리에틸아민 4 ml (28.7 mM) 및 디-t-부틸 디카보네이트 1.07 ml (4.66 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 10 분동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 10%)로 정제하여 N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디

아자아세나프틸렌카르복사아미드 2.12 g 을 적색무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13-1.99 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.73-1.98 (m, 2H), 2.74-2.95 (m, 2H), 3.84-4.18 (m, 3H), 5.70-5.85 (m, 1H), 5.79 (dd, $J=1.9, 5.7$ Hz, 1H), 6.58-6.72 (m, 3H), 7.04 (s, 2H).

3) N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사아미드 2.12 g 에 농축 염산 10 ml 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 고형물을 여과하고, 여액에 에탄올을 첨가하였다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 다시 에탄올을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 상기 과정을 수회 반복하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하였다. 상기 결정 수확물을 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사아미드 디히드로클로리드 0.95 g (60%) 을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.64-1.87 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 2H), 3.03-3.21 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.82-4.02 (m, 1H), 5.98 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.78 (dd, $J=7.2, 9.2$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H).

4) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (40 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사아미드 디히드로클로리드 3.0 g (8.84 mM) 및 트리에틸아민 4.1 ml (29.4 mM) 의 용액에 3-페닐-1-브로모프로판 1.6 ml (10.53 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 16 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-40%) 로 정제하여 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 2.91 g (86%) 을 적자색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.64 (m, 2H), 1.75-2.21 (m, 6H), 2.31-2.47 (m, 2H), 2.63 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.79-2.96 (m, 2H), 3.72-3.92 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 2H), 6.57-6.69 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H).

5) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 2.91 g (6.95 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 10 ml (40 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드 3.08 g (90%) 을 오렌지색 고형물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80-2.14 (m, 6H), 2.63 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.82-3.11 (m, 4H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.72-3.93 (m, 1H), 6.64 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.15-7.38 (m, 7H), 7.67 (s, 1H), 8.80-8.90 (m, 1H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.73; H, 6.20; N, 10.44

실측치 : C, 53.84; H, 6.06; N, 10.28

실시예 132

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

1) t-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 1/2 포타슘 수소 술페이트 염의 합성

메탄올 500 ml 중 4-아미노-1-벤질피페리딘 50 g (262.8 mM) 의 용액에 5% 팔라듐-상-탄소 (수화물) 5 g 을 첨가하고, 수소압력 5 kg / cm^2 , 35 $^\circ\text{C}$ 에서 15 시간동안 촉매성 환원반응을 수행하였다. 이후, 촉매 Pd/탄소를 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 4-아미노피페리딘을 수득하였다. 톨루엔 (500 ml) 중 상기 4-아미노피페리딘 용액에 벤즈알데히드 27.89 g (262.8 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 3 시간동안, 부가 생성물인 물을 디-스타크 트랩으로 제거하면서, 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 디-t-부틸 디카보네이트 63.08 g (289 mM) 을 약 1 시간에 걸쳐 서서히 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물에 포타슘 수소 술페이트 1N-수용액 290 ml 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 물, 에탄올, 및 디에틸 에테르로 린스하여 t-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 1/2 포타슘 수소 술페이트 염을 무색 결정 형태로 수득하였다 (49.02 g, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ : 1.47 (s, 9H), 1.52-1.73 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 2H), 2.75-2.98 (m, 2H), 3.41-3.59 (m, 1H), 4.10-4.32 (m, 2H).

IR (KBr): 1689, 1621, 1543, 1429, 1369, 1252, 1151, 1065, 862, 766, 617 cm^{-1}

2) N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사아미드 디히드로클로리

드의 합성

아세트오닐트릴 (27 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 카르복실산 12.88 g (53.8 mM) 의 현탁액에 N-히드록시숙신이미드 12.38 g (107.6 mM) 및 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 20.63 g (107.6 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 아세트오닐트릴 (80 ml) 중 t-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 1/2 포타슘 수소 술페이트 염 17.3 g (64.5 mM), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 19.6 g (128.7 mM), 및 트리에틸아민 7.5 ml (53.8 mM) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 64 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물에 소량의 에탄올 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 10%) 로 정제하여 N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사미드 22.48 g 을 적색무정형 물질 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16-1.46 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.87-4.21 (m, 2H), 4.13 (q, J=7.0 Hz, 2H), 5.67 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J=1.8, 6.2 Hz, 1H), 6.59-6.71 (m, 3H), 7.05 (s, 1H).

3) N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

N-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사미드 22.48 g 에 농축 염산 40 ml 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올을 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하였다. 상기 결정 수확물을 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사미드 디히드로클로리드 14.68 g (73%) 을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (D₂O) δ : 1.64-1.87 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 2H), 3.03-3.21 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.82-4.02 (m, 1H), 5.98 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.78 (dd, J=7.2, 9.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H).

4) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌카르복사미드 디히드로클로리드 12.0 g (32.1 mM) 및 트리에틸아민 22.4 ml (160.7 mM) 의 용액에 3-페닐-1-브로모프로판 5.9 ml (38.8 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 20 시간동안 환류시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-40%) 로 정제하였다. 수득된 결정을 에탄올 (100 ml)-클로로포름 (100 ml) 중에 용해시키고, 대기압하에 가열하여 클로로포름을 증류시켰다. 약 80 ml 로 농축시킨 후, 잔류물을 실온에서 방치하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하여 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 7.04 g (52%) 을 적색결정 형태로 수득하였다.

m.p. 187-188°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41-1.64 (m, 2H), 1.75-2.21 (m, 6H), 2.31-2.47 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.79-2.96 (m, 2H), 3.72-3.92 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 2H), 6.57-6.69 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H).

C₂₄H₂₆N₄OS 에 대한 기본분석

계산치 : C, 68.87; H, 6.26; N, 13.39

실측치 : C, 68.62; H, 6.25; N, 13.42

실시에 133

N-[1-[2-(6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-일)에틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[2-(6-t-부틸디메틸실록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-일)에틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

질소기체하에서, 디에틸 에테르 (8 ml) 중 6-t-부틸디메틸실록시-2-(2-히드록시에틸)-2,5,7,8-테트라메틸크로만 1.46 g (4.00 mM) 및 트리에틸아민 1.11 ml (7.96 mM) 의 용액에 메탄술폰닐 클로리드 0.46 ml (5.94 mM) 을 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 30 분동안 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응을 정지시키고, 반응혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 조 메실레이트 (1.76 g) 를 담황색 오일 형태로 수득하였다. 에탄올 (7 ml) 중 N-(피페리딘-4-일메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 0.77 g (1.99 mM) 및 트리에틸아민 1.4 ml (10.0 mM) 의 용액에 상기 조 메실레이트 (1.76 g, 3.98 mM) 를 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 18 시간동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-40%) 로 정제하여 표제화합물을 적색무정형 물질 형태로 수득하였다.

수율 1.00 g (76%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.42-2.01 (m, 11H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.45-2.61 (m, 4H), 2.84-3.00 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 2H), 5.72-5.84 (m, 1H), 5.80 (dd, J & 1.6, 6.2 Hz, 1H), 6.59-6.74 (m, 3H), 7.06 (s, 1H).

IR (KBr): 3442, 2929, 1622, 1545, 1468, 1257, 1153, 1092, 837, 773 cm^{-1}

2) N-[1-[2-(6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸-크로만-2-일)에틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4 ml) 중

N-[1-[2-(6-t-부틸디메틸실록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-일)에틸]피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 1.00 g (1.51 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 4.0 ml (16 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 63 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 에탄올 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

수율 789.4 mg (84%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.19 (s, 3H), 1.36-2.08 (m, 11H), 1.99 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.76-3.55 (m, 8H), 6.58 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.84-8.96 (m, 1H), 10.07-10.32 (m, 1H).

IR (KBr): 3392, 1635, 1564, 1450, 1294, 1253, 1161, 1088, 995, 789 cm^{-1}

$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.79; H, 6.76; N, 8.54

실측치 : C, 56.93; H, 6.79; N, 8.35

실시에 134

N-[1-[2-(6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-일)에틸]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[2-(6-t-부틸디메틸실록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-일)에틸]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

질소기체하에서, 디에틸 에테르 (8 ml) 중 6-t-부틸디메틸실록시-2-(2-히드록시에틸)-2,5,7,8-테트라메틸크로만 1.46 g (4.00 mM) 및 트리에틸아민 1.11 ml (7.96 mM) 의 용액에 메탄술폰닐 클로리드 0.46 ml (5.94 mM) 을 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 30 분동안 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응을 정지시키고, 반응혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 조 메실레이트 (1.75 g) 를 담황색 오일 형태로 수득하였다. 에탄올 (10 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 0.93 g (2.4 mM) 및 트리에틸아민 1.7 ml (12.2 mM) 의 용액에 상기 메실레이트 (1.75 g) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 16 시간 동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 수득된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/-에틸 아세테이트 20-30%) 로 정제하여 표제화합물을 적색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.11 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.68-2.22 (m, 8H), 2.05 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.24-2.90 (m, 6H), 3.03-3.22 (m, 2H), 3.79-4.02 (m, 2H), 5.79 (dd, J=1.8, 5.8 Hz), 5.97-6.09 (m, 1H), 6.57-6.69 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.06 (s, 1H).

IR (KBr): 3444, 2943, 1624, 1251, 1153, 1092, 837, 773 cm^{-1}

2) N-[1-(2-(6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-일)에틸]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-[1-[2-(6-t-부틸디메틸실록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-일)에틸]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 1.17 g (1.78 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 5.0 ml (20 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 90 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

수율 867.3 mg (80%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (s, 3H), 1.62-2.13 (m, 8H), 2.00 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.43-2.65 (m, 2H), 2.80-3.59 (m, 6H), 3.71-4.08 (m, 1H), 6.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dd, J=7.6, 8.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.72-8.91 (m, 1H), 10.37-10.79 (m, 1H).

IR (KBr): 3396, 1635, 1533, 1450, 1306, 1257, 1219 cm^{-1}

실시에 135

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) 에틸 3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트의 합성

아세트니트릴 (250 ml) 중 에틸 이미다조[1,2-a]피리딘-5-티아아세테이트 11.8 g (50 mM) 의 용액에 N,N-디메틸에틸렌암모늄 요오드 13.9 g (75 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 상기 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 10-20%) 로 정제하여 표제화합물을 적자색 오일 형태로 수득하였다.

수율 5.13 g (41%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.19 (t, 3H, J=7.2 Hz), 3.63-3.80 (m, 2H), 4.05-4.22 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H).

2) N-[(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-메틸]-3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 (20 ml) 중 에틸 3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트 5.13 g (20.7 mM) 의 용액에 2N-수산화나트륨 수용액 12 ml (24 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 6N-염산 4 ml (24 mM) 을 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하였다. 상기 결정 수확물을 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산을 갈색 결정 형태로 수득하였다. 상기 카르복실산을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다. 티오닐 클로리드 2.2 ml (30.0 mM) 에 상기 3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 661 mg (3.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 60°C 에서 1 시간동안 가열하였다. 그후, 과량의 티오닐 클로리드를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 톨루엔 10 ml 을 첨가하였다. 완전히 혼합시킨 후, 용매를 감압하에 증류시켜 3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 클로리드 디히드로클로리드를 수득하였다. THF 30 ml 중 상기 산 클로리드의 용액에 트리에틸아민 2.5 ml (40.0 mM) 및 1-(t-부톡시카르보닐)-4-아미노메틸피페리딘 1286 mg (6.0 mM) 을 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 이후, 반응혼합물을 50 ml 의 빙냉수에 부어넣고, 100 ml 의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 100 ml 의 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용출액: 에틸 아세테이트/에탄올 10/1) 로 정제하여 801 mg (수율 64.1%) 의 표제화합물을 갈색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.72-1.01 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 3H), 2.38-2.61 (m, 2H), 2.83-3.02 (m, 1H), 3.08-3.27 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H, J=17.4 Hz, 7.0 Hz), 3.87-4.09 (m, 4H), 6.66 (t, 1H, NH, J=5.8 Hz), 6.77 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.11 (dd, 1H, J=9.2, 7.2 Hz), 7.45 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.51 (s, 1H).

IR (KBr): 1666, 1385, 1188 cm⁻¹

3) N-(4-피페리딜)메틸-3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

2-프로판올 20 ml 중 N-[(1-t-부톡시카르보닐-4-피페리딜)메틸]-3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 480 g (1.15 mM) 의 용액에 12N-염산 0.47 ml (5.76 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 소량의 에테르로 세정하여 404 mg (90.2%) 의 표제화합물을 백색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.18-1.53 (m, 2H), 1.58-1.85 (m, 3H), 2.64-2.88 (m, 2H), 3.12-3.36 (m, 4H), 3.63-3.75 (m, 2H), 4.65 (t, 1H, J=5.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, J=6.4, 2.2 Hz), 7.77-7.92 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 9.04 (t, 1H, NH, J=5.4 Hz), 9.20 (br s, 2H, NH).

IR (KBr): 1649, 1554, 1504 cm⁻¹

4) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-(4-피페리딜)메틸-3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 746.4 mg (1.91 mM) 및 트리에틸아민 1.4 ml (10.0 mM) 의 용액에 1-브로모-3-페닐프로판 0.35 ml (2.30 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 64 시간동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-30-50%) 로 정제하여 표제화합물을 적색무정형 물질 형태로 수득하였다.

수율 583.9 mg (70%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.06-1.38 (m, 4H), 1.70-1.92 (m, 3H), 1.96-2.25 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.79-3.00 (m, 3H), 3.08-3.26 (m, 1H), 3.57-3.72 (m, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 6.53-6.69 (m, 1H), 6.78 (dd, J=7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.03-7.34 (m, 6H), 7.45 (dd, J=9.2, 1.0 Hz,

1H), 7.53 (s, 1H).

IR (KBr): 3304, 2926, 1657, 1620, 1556, 1481, 1306, 1140 cm^{-1} .

5) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-3,4-디히드로-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 583.9 mg (1.34 mM) 의 용액에 4N-HCl/메탄올 10 ml (40 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 2-프로판올을 첨가하고, 생성된 결정을 여과하였다. 여액을 농축시켜 표제화합물을 담갈색 무정형 물질 형태로 수득하였다.

수율 542.5 mg (80%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35-1.86 (m, 3H), 1.94-2.20 (m, 2H), 2.44-3.23 (m, 10H), 3.32-4.00 (m, 4H), 4.51-4.68 (m, 1H), 7.10-7.41 (m, 5H), 7.43-7.59 (m, 1H), 7.72-7.92 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.87-9.08 (m, 1H), 10.53-10.82 (m, 1H).

IR (KBr): 3421, 3064, 2933, 2721, 1662, 1551, 1502, 1441, 1365, 1215 cm^{-1}

실시예 136

N-[트랜스-4-(4-페닐피페리딘-1-일메틸)-1-시클로헥실메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[트랜스-4-(4-페닐피페리딘-1-일메틸)-1-시클로헥실메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트니트릴 (5 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 0.41 g (1.88 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 0.37 g (3.21 mM) 의 용액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 0.62 g (3.23 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 클로로포름 (10 ml) 중 1-(트랜스-4-아미노메틸)-1-시클로헥실메틸)-4-페닐피페리딘 디히드로클로리드 0.70 g (1.95 mM) 및 트리ethyl아민 1.0 ml (7.71 mM) 의 현탁액을 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 더 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 소량의 에탄올 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 농축시킨 후, 수득된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-50%) 로 정제하고, 에틸 아세테이트로 재결정화시켜 표제화합물을 적자색 결정 형태로 수득하였다.

수율 576.9 mg (63%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.78-1.03 (m, 4H), 1.62-2.03 (m, 12H), 2.20 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.39-2.59 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.11-3.23 (m, 2H), 5.72-5.84 (m, 1H), 5.79 (dd, $J=6.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.58-6.74 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.12-7.36 (m, 5H).

(KBr): 3336, 2922, 1618, 1533, 1277, 1161 cm^{-1}

2) N-[트랜스-4-(4-페닐피페리딘-1-일메틸)-1-시클로헥실메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-(트랜스-4-(4-페닐피페리딘-1-일메틸)-1-시클로헥실메틸)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 549.7 mg (1.13 mM) 의 용액에 12N-염산 1.0 ml (12.0 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 수분동안 교반시켰다. 반응혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 옐로우색 결정 형태로 수득하였다.

수율 541.1 mg (86%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.80-1.12 (m, 4H), 1.29-2.09 (m, 8H), 2.14-2.41 (m, 2H), 2.65-3.17 (m, 7H), 3.44-3.62 (m, 2H), 6.63 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.21-7.42 (m, 6H), 7.67 (s, 1H), 8.81 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 10.14-10.40 (m, 1H).

IR (KBr): 3417, 2924, 1635, 1564, 1535, 1500, 1441, 1292 cm^{-1}

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 59.38; H, 6.70; N, 9.55

실측치 : C, 59.10; H, 6.65; N, 9.55

실시예 137

N-[1-(4-페닐부탄-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(4-페닐부탄-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 (7 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 72.5 mg (1.94 mM) 및 트리ethyl아민 1.4 ml (10.0 mM) 의 용액에 1-요오도-4-페닐부탄 0.61 g (2.33

mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 6 시간동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30%) 로 정제하고, 에틸 아세테이트로 재결정화시켜 표제화합물을 얻은 자주색 결정 형태로 수득하였다.

수율 495.2 mg (59%)

m.p. 183-185°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.47-1.68 (6H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.12-2.29 (2H, m), 2.39-2.51 (2H, m), 2.57-2.72 (2H, m), 2.89-3.05 (2H, m), 3.74-3.97 (1H, m), 5.78 (1H, dd, J=6.2, 1.8 Hz), 5.81-5.92 (1H, m), 6.58-6.70 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.11-7.35 (5H, m).

IR (KBr): 3298, 2941, 1612, 1535, 1277, 1159 cm⁻¹.

2) N-[1-(4-페닐부탄-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[1-(4-페닐부탄-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 437.4 mg (1.01 mM) 의 용액에 12N-염산 0.5 ml (6 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 농축시키고, 잔류물에 소량의 에탄올을 첨가하고, 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

수율 431.1 mg (84%)

m.p. 232-237°C (dec.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.48-2.02 (8H, m), 2.54-2.67 (2H, m), 2.77-3.15 (4H, m), 3.24-3.53 (2H, m), 3.70-4.08 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.93 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.10-7.36 (7H, m), 7.58 (1H, s), 8.64-8.71 (0.2H, m), 8.78 (0.8H, d, J=7.2 Hz), 10.06-10.25 (0.2H, m), 10.38-10.60 (0.8H, m).

IR (KBr): 3415, 2939, 1632, 1566, 1535, 1500, 1304, 1213cm⁻¹.

C₂₅H₃₀N₄O₂Cl₂ · 2.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.45; H, 6.33; N, 10.35

실측치 : C, 55.46; H, 6.21; N, 10.56

실시에 138

N-[1-[3-(4-플루오로페닐)프로판-1-일]-피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[3-(4-플루오로페닐)프로판-1-일]-피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

질소기체하에서, 디에틸 에테르 (8 ml) 중 3-(4-플루오로페닐)프로판을 0.62 g (4.02 mM) 및 트리에틸아민 1.1 ml (7.89 mM) 의 용액에 메탄술폰일 클로리드 0.47 ml (6.07 mM) 를 0°C 에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 1 시간동안 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응을 정지시키고, 반응혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액 으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시켜 조 메실레이트를 회수하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다. 에탄올 (8 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 0.75 g (2.00 mM) 및 트리에틸아민 1.4 ml (10.0 mM) 의 용액에 상기 조 메실레이트 0.94 g (<4.02 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 16 시간동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 반응혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 수득된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-30-40%) 로 정제하고, 에틸 아세테이트-에탄올로 재결정화시켜 표제화합물을 적자색 결정 형태로 수득하였다.

수율 405.2 mg (46%)

m.p. 117-119°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.35-1.65 (2H, m), 1.70-2.21 (6H, m), 2.31-2.42 (2H, m), 2.60 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.72-2.96 (2H, m), 3.71-3.92 (1H, m), 5.66 (1H, br d, J=8.8 Hz), 5.78 (1H, dd, J=5.8, 1.6 Hz), 6.58-6.71 (3H, m), 6.91-7.16 (5H, m).

IR(KBr): 3284, 2941, 1614, 1535, 1508, 1281, 1160 cm⁻¹

2) N-[1-[3-(4-플루오로페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 5 ml 중 N-[1-[(4-플루오로페닐)부탄-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 378.4 mg (0.86 mM) 의 용액에 12N-염산 0.5 ml (6.0 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시킨 후, 잔류물에 2-프로판올 및 에탄올을 첨가하였다. 농

축시킨 후, 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 2-프로판올 및 디에틸 에테르로 린스하여 목적화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다. 상기 결정 수확물을 에탄올중에 용해시키고, 농축시킨 후, 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

수율 433.5 mg (65%)

m.p. 164-174°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.75-2.13 (6H, m), 2.54-2.70 (2H, m), 2.82-3.10 (4H, m), 3.23-3.57 (2H, m), 3.71-4.06 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.05-7.36 (6H, m), 7.62 (1H, s), 8.68-8.78 (0.14H, m), 8.81 (0.86H, d, $J=7.8$ Hz), 10.45-10.62 (0.14H, m), 10.68-10.94 (0.86H, m).

IR (KBr): 3412, 1633, 1506, 1217 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{SCl}_2\text{F} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.65; H, 5.54; N, 10.62

실측치 : C, 54.29; H, 5.83; N, 10.37

실시예 139

N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일메틸)벤질]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사מיד 디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일메틸)벤질]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 0.90 g (7.82 mM) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 1.51 g (7.88 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 아세트니트릴 (20 ml) 중 1-[4-(아미노메틸)벤질]-4-페닐피페리딘 디히드로클로리드 1.67 g (4.73 mM), DBU 1.44 g (9.46 mM), 및 트리에틸아민 0.55 ml (3.95 mM) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 4 시간동안 더 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (소량의 에탄올을 추가로 사용하였다). 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 상기 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-30%) 로 정제하여 표제화합물을 적색무정형 물질 형태로 수득하였다.

수율 1.59 g (72%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.68-1.89 (4H, m), 2.03-2.21 (2H, m), 2.39-2.60 (1H, m), 2.93-3.10 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=6.2, 1.8$ Hz), 5.95-6.08 (1H, m), 6.62-6.70 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.17-7.21 (9H, m).

IR (KBr): 3295, 1615, 1543, 1481, 1281, 1155 cm^{-1}

2) N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일메틸)벤질]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사מיד 디히드로클로리드의 합성

에탄올중 N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일메틸)벤질]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사מיד 1.59 g (3.31 mM) 의 용액에 12N-염산 1 ml (12 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 농축시키고, 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가한 후, 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

수율 1.26 g (69%)

m.p. 269-275°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.83-2.00 (2H, m), 2.02-2.29 (2H, m), 2.69-2.87 (1H, m), 2.90-3.14 (2H, m), 3.30-3.46 (2H, m), 4.29 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 4.37 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.13-7.22 (9H, m), 7.55-7.69 (3H, m), 9.35-9.47 (1H, m), 11.00-11.22 (1H, M).

IR (KBr): 3391, 1642, 15001, 1298, 770 cm^{-1}

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{SCl}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 60.94; H, 5.64; N, 9.80

실측치 : C, 60.84; H, 5.73; N, 9.71

실시예 140

N-[4-(4-벤질피페리딘-1-일메틸)벤질]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사מיד 디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(4-벤질피페리딘-1-일메틸)벤질]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 히드로클로리드 1.0 g (4.58 mM) 및 N-히드록시숙신이미드 0.90 g (7.82 mM) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로리드 1.51 g (7.88 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 아세트니트릴 (20 ml) 중 1-[4-(아미노메틸)벤질]-4-벤질피페리딘 디히드로클로리드 1.88 g (5.12 mM) 및 트리에틸아민 0.55 ml (3.95 mM) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 4 시간동안 더 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (소량의 에탄올을 추가로 사용하였다). 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성된 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20%) 로 정제하여 표제화합물을 적색무정형 물질 형태로 수득하였다.

수율 1.73 g (77%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.20-2.03 (7H, m), 2.53 (2H, d, J=6.4 Hz), 2.79-2.93 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.77 (1H, dd, J=6.2, 1.8 Hz), 5.93-6.08 (1H, m), 6.56-6.71 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.07-7.37 (9H, m).

IR (KBr): 3204, 1643, 1615, 1537, 1481, 1281, 1155, 772, 700 cm⁻¹

2) N-[4-(4-벤질피페리딘-1-일메틸)-벤질]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (12 ml) 중 N-[4-(4-벤질피페리딘-1-일메틸)벤질]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 1.73 g (3.50 mM) 의 용액에 12N-염산 1 ml (12 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 수분동안 교반시켰다 (결정이 분리됨). 상기 반응혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 이후, 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

수율 1.48 g (75%)

m.p. 164-172°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.42-1.87 (5H, m), 2.68-2.95 (3H, m), 3.02-3.17 (1H, m), 3.18-3.33 (2H, m), 4.12-4.25 (2H, m), 4.35 (2H, d, J=4.6 Hz), 6.57 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.96 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.11-7.39 (9H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 9.31-9.43 (1H, m), 10.49-10.79 (1H, m).

IR (KBr): 3217, 1634, 1566, 1537, 1505, 1298, 1217, 774, 700 cm⁻¹

C₃₀H₃₂N₄O₂Cl₂ · 0.5C₂H₅OH · 1.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 60.28; H, 6.20; N, 9.07

실측치 : C, 60.27; H, 5.89; N, 9.08

실시에 141

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

1) 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산의 합성

에탄올 500 ml 중 이미다조[1,2-a]피리딘-5-티올 120.02 g (0.7991 mol) 및 트리에틸아민 134 ml (0.959 mol) 의 용액에 에틸 브로모아세테이트 88.6 ml (0.799 mol) 을 실온에서 적가하고, 혼합물을 동일온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 이후, 용매를 감압하에 증류시키고, 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 생성된 침전물 (대부분, 트리에틸아민 히드로클로리드)을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켜 에틸 (이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오)아세테이트를 조생성물 형태로 수득하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

갈색 액체. 수율 199.7 g

아세트산 500 ml 중 조 에틸 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일티오아세테이트 199.7 g 및 헥사메틸렌테트라민 224 g (1.60 mol) 의 용액을 90°C 에서 1 일동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모으고, 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 고형 잔류물을 디에틸 에테르로 린스하여 조 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트를 수득하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

흑자색 고형물. 수율 193.69 g

에탄올 1 리터중 상기 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트 193.69 g 의 용액에 물 500 ml 중 수산화나트륨 62.9 g (1.57 mol) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 농축 염산 약 130 ml 을 첨가하여 pH 를 4-5 로 만들고, 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 에탄올, 아세톤, 및 디에틸 에테르 순서로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 96.3 g (55%)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 5.97 (1H, dd, J=6.6, 1.2 Hz), 6.57-6.73 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.12 (1H, s).

IR (KBr): 3413, 1632, 1338 cm^{-1} .

2) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 500 ml 중에 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 39.11 g (0.1792 mol) 및 N-히드록시숙신아미드 21.7 g (0.188 mol)을 함께 교반시키면서, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로리드 36.1 g (0.188 mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응 혼합물에 트리에틸아민 30.0 ml (0.215 mol)을 첨가하고, 이후, 아세트니트릴 (100 ml)-클로로포름 (50 ml) 중 4-아미노-1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘 39.1 g (0.179 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시키고, 생성된 오렌지색 침전물을 여과에 의해 회수하고, 아세트니트릴로 린스하였다 (수율 55.75 g). 상기 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트/메탄올 : 4/1-1/1)로 정제하고, 클로로포름-에탄올로 재결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

적색 결정. 수율 49.5 g (66%)

m.p. 189.5-191.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.350-1.568 (2H, m), 1.760-2.134 (6H, m), 2.359 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.623 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.804-2.865 (2H, m), 3.720-3.920 (1H, m), 5.584 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.787 (1H, dd, $J=1.6, 6.0$ Hz), 6.578-6.702 (3H, m), 7.045 (1H, s), 7.156-7.325 (5H, m).

IR (KBr): 2995, 1622, 1545, 1479, 1282 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 68.87; H, 6.26; N, 13.39

실측치 : C, 68.83; H, 6.39; N, 13.39

실시예 142

(E)-1-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)프로펜-1-온 디히드로클로리드의 합성

N,N-디메틸포름아미드 30 ml 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-메탄올 2.541 g (12.441 mM)의 용액에 활성 이산화망간 (Aldrich) 6 g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 N,N-디메틸포름아미드로 세정하였다. 여액 및 세정액을 조합하고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 상기 수득된 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드를 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

톨루엔 50 ml 중 t-부틸 4-[(디메톡시포스포릴)아세틸]피페리딘-1-카르복실레이트 5.30 g (14.9 mM)의 용액에 액체 파라핀중 소듐 히드라이드 60% 현탁액 0.55 g (13.7 mM)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통 온도에서 2.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 N,N-디메틸포름아미드 50 ml 중 상기 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드의 용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통 온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 조 (E)-1-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)프로펜-1-온을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

상기 조 (E)-1-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)프로펜-1-온에 농축 염산 5 ml을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 2.596 g (54%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-DMSO-d}_6$, 200 MHz) δ : 1.672-1.881 (2H, m), 2.050-2.123 (2H, m), 3.017-3.158 (3H, m), 3.422 (2H, t d, $J=4.0, 13.2$ Hz), 6.381 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.787 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.876 (1H, s), 7.133 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.354 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.494 (1H, dd, $J=7.8, 9.2$ Hz), 7.594 (1H, s).

IR (Nujol): 3431, 2686, 1680, 1635, 1587, 1215, 1027, 785 cm^{-1} .

2) (E)-1-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)프로펜-1-온의 합성

아세트니트릴 30 ml 중 (E)-1-(피페리딘-4-일)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)프로펜-1-온 디히드로클로리드 0.675 g (1.756 mM), 1-브로모-3-페닐프로판 0.52 g (2.63 mM), 및 트리에틸아민 0.86 ml (6.15 mM)의 혼합물을 1 일동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-에틸 아세테이트/메탄올 4/1)로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적자색 액체. 수율 0.159 g (21%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.619-2.110 (8H, m), 2.339-2.526 (3H, m), 2.634 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.962 (2H, t d, $J=3.2, 11.3$ Hz), 5.894 (1H, dd, $J=1.8, 6.4$ Hz), 6.050 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.345

(1H, s), 6.651-6.786 (2H, m), 7.028-7.325 (7H, m).

IR (neat): 2941, 1676, 1564, 1498, 1340, 1261, 1144, 1066, 773, 750, 700 cm^{-1} .

3) (E)-1-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)프로펜-1-온 디히드로클로리드의 합성

메탄올 2 ml 중에 0.159 g 의 (E)-1-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일)-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)프로펜-1-온을 현탁시킨 후, 화학량론적 과량의 메탄올 염산 용액을 첨가하고, 혼합물을 10 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 농축시키고, 에탄올-디에틸 에테르로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 0.151 g

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.722-1.921 (2H, m), 2.008-2.171 (4H, m), 2.726 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.006-3.178 (5H, m), 3.449 (0.4H, br d, $J=12.4$ Hz), 3.648 (1.6H, br d, $J=11.4$ Hz), 6.367 (0.8H, d, $J=15.4$ Hz), 6.420 (0.2H, d, $J=15.8$ Hz), 6.794 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.883 (1H, s), 7.134 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.199-7.418 (6H, m), 7.499 (1H, dd, $J=7.6, 9.2$ Hz), 7.592 (1H, s).

IR (Nujol): 2457, 1678, 1635, 1581, 1209, 1126, 1082, 972, 783, 754, 725 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS} \cdot 1.28\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 59.42; H, 6.05; N, 8.00

실측치 : C, 59.05; H, 5.65; N, 7.93

실시예 143

(E)-5-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)-1-펜텐-3-온 디히드로클로리드의 합성

1) (E)-5-(피페리딘-4-일)-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)-1-펜텐-3-온 디히드로클로리드의 합성

N,N-디메틸포름아미드 25 ml 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-메탄올 2.234 g (10.938 mM) 의 용액에 활성 이산화망간 6 g 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 N,N-디메틸포름아미드로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 농축시켜 용매를 제거하였다. 생성된 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드를 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

톨루엔 50 ml 중 t-부틸 4-[4-(디메톡시포스포릴)-3-옥소부틸]피페리딘-1-카르복실레이트 4.77 g (13.1 mM) 의 용액에 액체 파라핀중 소듐 히드라이드 60% 현탁액 0.48 g (12.0 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (30 ml)-톨루엔 (50 ml) 중 상기 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드 용액에 빙냉하에 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 3 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 상에서 건조시키고 MgSO_4 및 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트/메탄올 : 9/1) 로 정제하여 조 (E)-5-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)-1-펜텐-3-온을 수득하였다. 상기 조 생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

상기 조 (E)-5-(1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)-1-펜텐-3-온에 농축 염산 5 ml 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올을 첨가한 후, 교반시키고, 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 0.673 g (15%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.294-1.479 (2H, m), 1.583-1.646 (3H, m), 1.967 (2H, d, $J=13.6$ Hz), 2.756 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.961 (2H, t, $J=13.1$ Hz), 3.381 (2H, d, $J=12.6$ Hz), 6.270 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.803 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.848 (1H, s), 7.138 (1H, d, $J=.2$ Hz), 7.296 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.507 (1H, dd, $J=7.6, 9.0$ Hz), 7.588 (1H, s).

IR (Nujol): 3413, 2717, 1680, 1635, 1579, 1211, 1074, 972, 792 cm^{-1}

2) (E)-5-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)-1-펜텐-3-온의 합성

메탄올 30 ml 중 (E)-5(피페리딘-4-일)-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)-1-펜텐-3-1 디히드로클로리드 0.362 g (0.878 mM), 1-브로모-3-페닐프로판 0.26 g (1.32 mM), 및 트리에틸아민 0.43 ml (3.07 mM) 의 용액을 1 일동안 환류시켰다. 이후, 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트/메탄올 : 9/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

진한 자주색 액체. 수율 0.281 g (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.158-1.366 (2H, m), 1.524-1.987 (9H, m), 2.345 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.561 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.617 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.913 (2H, d, $J=11.0$ Hz), 5.898 (1H, dd, $J=1.8$, 6.2 Hz), 5.948 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.334 (1H, s), 6.649-6.785 (2H, m), 7.003 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.107 (1H, s), 7.127-7.319 (5H, m).

IR (neat): 2923, 1570, 1500, 1342, 1261, 1144, 1076, 964, 773, 733, 700 cm^{-1}

3) (E)-5-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)-1-펜텐-3-온 디히드로클로리드의 합성

메탄올 2 ml 중에

(E)-5-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-1-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)-1-펜텐-3-온 0.281 g 을 현탁시킨 후, 화학량론적 과량의 메탄올 염산 용액을 첨가하고, 혼합물을 10 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 농축시키고, 에탄올-디에틸 에테르로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 0.309 g

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.403-1.733 (5H, m), 1.952-2.148 (4H, m), 2.672-2.780 (4H, m), 2.910 (2H, t, $J=12.1$ Hz), 3.041-3.125 (2H, m), 3.555 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.254 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 6.791 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.841 (1H, s), 7.130 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.171-7.336 (6H, m), 7.496 (1H, dd, $J=7.5$, 8.9 Hz), 7.579 (1H, s).

IR (Nujol): 3408, 3165, 2679, 1668, 1641, 1184, 972, 762, 723 cm^{-1}

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 61.31; H, 6.43; N, 7.66

실측치 : C, 61.01; H, 6.53; N, 7.58

실시예 144

(E)-4-[2-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메탄술포닐)비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

1) (E)-4-[2-(피페리딘-4-일메탄술포닐)비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

N,N-디메틸포름아미드 30 ml 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-메탄올 0.904 g (4.426 mM) 의 용액에 활성 이산화망간 2 g (Aldrich) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 N,N-디메틸포름아미드로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드를 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

톨루엔 30 ml 중 t-부틸 4-(디에톡시포스포릴메탄술포닐메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 2.01 g (4.87 mM) 의 용액에 액체 파라핀중 소듐 히드라이드 60% 현탁액 0.18 g (4.43 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 1 시간동안 교반시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (10 ml)-톨루엔 (30 ml) 중 상기 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드의 용액에 상기 반응혼합물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-에틸 아세테이트/메탄올 = 9/1) 로 정제하여 조 (E)-4-[2-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메탄술포닐]비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌을 수득하였다. 상기 조생성물을 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

상기 조 (E)-4-[2-(1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메탄술포닐)비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌에 3 ml 의 농축 염산을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 1.398 g (73%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.520-1.734 (2H, m), 2.189 (2H, br d, $J=15.4$ Hz), 2.278-2.410 (1H, m), 3.068 (2H, t, $J=12.6$ Hz), 3.226 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 3.398 (2H, d, $J=12.4$ Hz), 6.801 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.805 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.920 (1H, s), 7.149 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.274 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.514 (1H, dd, $J=7.6$, 9.0 Hz), 7.625 (1H, s).

IR (Nujol): 2715, 1633, 1597, 1308, 1201, 1134, 945, 854, 785, 737 cm^{-1}

2) (E)-4-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메탄술포닐]비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌의 합성

에탄올 20 ml 중 (E)-4-[2-(피페리딘-4-일메탄술포닐)비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드 0.402 g (0.925 mM) 1-브로모-3-페닐프로판, 0.28 g (1.39 mM), 및 트리에틸아민 0.45 ml (3.24 mM) 의 용액을 1 일동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-에틸 아세테이트/메탄올 : 9/1-1/1) 로 정제하여 표

제화합물을 수득하였다.

적색 액체. 수율 0.373 g (94%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.681-1.822 (2H, m), 1.887-2.311 (7H, m), 2.542 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.653 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.977 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 3.072-3.182 (2H, m), 5.929 (1H, dd, $J=1.8, 6.2$ Hz), 6.060 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.396 (1H, s), 6.692-6.814 (2H, m), 7.023 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 7.161-7.326 (6H, m).

IR (neat): 2939, 1581, 1498, 1294, 1126, 837, 777, 731 cm^{-1}

3) (E)-4-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메탄술포닐]비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

메탄올 2 ml 중에 (E)-4-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메탄술포닐]비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 0.418 g 을 현탁시킨 후, 화학량론적 과량의 메탄올 염산 용액을 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 농축시키고, 에탄올-디에틸 에테르로 결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 고형물. 수율 0.373 g

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.584-1.799 (2H, m), 2.000-2.258 (5H, m), 2.711 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.962-3.141 (4H, m), 3.218 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 3.550-3.619 (2H, m), 6.800 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.802 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.924 (1H, s), 7.125-7.307 (7H, m), 7.510 (1H, dd, $J=7.4, 9.0$ Hz), 7.627 (1H, s).

IR (Nujol): 2638, 2360, 1633, 1591, 1306, 1269, 1122, 847, 816, 768 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 3.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.48; H, 6.15; N, 6.93

실측치 : C, 51.69; H, 6.20; N, 6.55

실시에 145

(E)-4-[2-(1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸티오)비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

1) (E)-4-[2-(피페리딘-4-일메틸티오)비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

클로로포름 30 ml 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-메탄올 1.073 g (5.253 mM) 의 용액에 활성 이산화망간 (Aldrich) 3 g 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 클로로포름으로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 상기 수득된 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드를 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

N,N-디메틸포름아미드 (10 ml)-톨루엔 (50 ml) 중 t-부틸 4-(디에톡시포스포릴메틸티오메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 2.20 g (5.78 mM) 및 상기 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드의 용액에 t-부톡시포타슘 0.59 g (5.25 mM) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 농축 염산 4 ml 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올을 첨가한 후, 교반시키고, 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 린스하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 고형물. 수율 0.667 g (32%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.409-1.612 (2H, m), 1.859-2.017 (1H, m), 2.098 (2H, d, $J=13.6$ Hz), 2.894 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 3.004 (2H, t, $J=12.4$ Hz), 3.418 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.318 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.321 (1H, s), 6.644 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.767 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.119 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.405 (1H, s), 7.473 (1H, dd, $J=7.8, 8.8$ Hz).

IR (Nujol): 2706, 1637, 1500, 1207, 937, 773 cm^{-1}

2) (E)-4-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸티오]비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌의 합성

에탄올 20 ml 중 (E)-4-[2-(피페리딘-4-일메틸티오)비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드 0.314 g (0.780 mM), 1-브로모-3-페닐프로판 0.19 g (0.94 mM), 및 트리에틸아민 0.38 ml (2.73 mM) 의 용액을 1 일 동안 환류시켰다. 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리콘 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트/메탄올 : 4/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

적색 액체. 수율 0.233 g (67%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.255-1.614 (3H, m), 1.795-2.004 (6H, m), 2.381 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.584-2.683 (4H, m), 2.956 (2H, d, 11.6 Hz), 5.862 (1H, dd, $J=1.0, 6.8$ Hz), 5.891 (1H, s), 5.986 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.113 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.625 (1H, dd, $J=6.8, 9.4$ Hz), 6.737 (1H, dd, $J=1.1, 9.1$ Hz), 6.951 (1H, s), 7.134-7.317 (5H, m).

IR (neat): 2933, 1610, 1475, 1290, 1246, 1136, 916, 851, 771, 700 cm^{-1}

3) (E)-4-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)-피페리딘-4-일메틸티오]비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 디히드로클로리드의 합성

메탄올 2 ml 중에 (E)-4-[2-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸티오]비닐]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌 0.233 g 을 현탁시킨 후, 화학량론적 과량의 메탄올 염산 용액을 첨가하고, 혼합물을 10 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 농축시켜 표제화합물을 수득하였다.

오렌지색 거품. 수율 0.253 g

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.504-1.700 (2H, m), 1.840-2.167 (5H, m), 2.713 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.882 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 2.969-3.141 (4H, m), 3.552-3.654 (2H, m), 6.312 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.321 (1H, s), 6.632 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.765 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.121 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.167-7.340 (5H, m), 7.405 (1H, s), 7.470 (1H, dd, $J=7.8, 9.2$ Hz).

IR (neat): 2949, 2717, 2553, 1635, 1574, 1498, 1448, 1304, 1213, 783, 752, 702 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 56.10; H, 6.34; N, 7.55

실측치 : C, 55.99; H, 6.50; N, 7.57

실시예 146

(E)-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-2-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)비닐-술폰아미드 디히드로클로리드의 합성

1) (E)-N-(피페리딘-4-일메틸)-2-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)비닐술폰아미드 디히드로클로리드의 합성

클로로포름 30 ml 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-메탄올 0.800 g (3.917 mM) 의 용액에 활성 이산화망간 3 g (Aldrich) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 클로로포름으로 세정하였다. 여액 및 세정액을 모아 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드를 정제하지 않고 그대로 이후의 반응에 사용하였다.

톨루엔 (20 ml)-테트라히드로푸란 (20 ml) 중 t-부틸 4-(디페녹시포스포릴메탄술폰아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 2.16 g (4.11 mM) 의 용액에 액체 파라핀중 소듐 히드라이드 60% 현탁액 0.33 g (8.23 mM) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 1 시간동안 교반시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (10 ml)-톨루엔 (50 ml) 중 상기 조 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보알데히드의 용액에 상기 반응혼합물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 보통온도에서 0.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 에틸 아세테이트/메탄올 : 9/1) 하여 조 (E)-N-[1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일메틸]-2-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)비닐술폰아미드를 수득하였다. 상기 조생성물에 농축 염산 1 ml 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물에 에탄올을 첨가한 후, 교반시키고, 및 생성된 침전물을 회수하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 세정하여 표제화합물을 수득하였다.

황색 고형물. 수율 0.384 g (22%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.339-1.631 (2H, m), 1.727-2.186 (3H, m), 2.910-3.063 (4H, m), 3.360-3.452 (2H, m), 6.546 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 6.809 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.840 (1H, s), 7.119 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 7.151 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.516 (1H, dd, $J=7.6, 9.2$ Hz), 7.594 (1H, s).

IR (Nujol): 3064, 2727, 2505, 1637, 1601, 1138, 1061, 851, 787 cm^{-1}

2) (E)-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-2-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)비닐술폰아미드의 합성

에탄올 20 ml 중 (E)-N-(피페리딘-4-일메틸)-2-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)비닐술폰아미드 디히드로클로리드 0.285 g (0.634 mM), 1-브로모-3-페닐프로판 0.15 g (0.76 mM), 및 트리에틸아민 용액 0.31 ml (2.22 mM) 의 용액을 1 일동안 환류시켰다. 이후, 상기 반응혼합물을 중탄산나트륨 수용액에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 조합하고 및 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-에틸 아세테이트/메탄올 : 9/1) 로 정제하여 표제화합물을 수득하였다. 적색 거품. 수율 0.217 g (69%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.230–1.623 (3H, m), 1.726–2.036 (6H, m), 2.333–2.496 (2H, m), 2.624 (2H, t, 7.7 Hz), 2.875–3.029 (4H, m), 5.130 (1H, br s), 5.895 (1H, dd, 1.4, 6.6 Hz), 6.003 (1H, d, 15.0 Hz), 6.322 (1H, s), 6.638–6.800 (2H, m), 6.901 (1H, d, 15.0 Hz), 7.120–7.315 (6H, m).

IR (neat): 3030, 2931, 1585, 1329, 1140, 731 cm^{-1} .

3) (E)-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-2-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)비닐술폰아미드 디히드로클로리드의 합성

메탄올 2 ml 중에 (E)-N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일메틸]-2-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)비닐술폰아미드 0.217 g을 현탁시킨 후, 화학량론적 과량의 메탄올 염산을 첨가하고, 혼합물을 10 분동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 농축시켜 표제화합물을 수득하였다. 오렌지색 거품. 수율 0.247 g

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1.434–1.628 (2H, m), 1.714–2.165 (5H, m), 2.709 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.911 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.008–3.141 (4H, m), 3.522–3.621 (2H, m), 6.536 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.803 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.838 (1H, s), 7.106 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.150 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.155–7.332 (5H, m), 7.506 (1H, dd, J=7.8, 9.0 Hz), 7.590 (1H, s).

IR (Nujol): 3351, 2667, 1632, 2331, 1144, 725 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.33; H, 5.85; N, 9.57

실측치 : C, 53.24; H, 5.59; N, 9.64

실시예 147

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

1) 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산의 합성

메탄올 (6.6 ml) 중 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트 2.2 g의 현탁액에 1N-수산화나트륨 수용액 (13 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 1N-염산으로 빙냉하에 pH 5로 조정하였다. 그후, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 결정 수확물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 (1.8 g, 94%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.97 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.60 (2H, d, J=9.1 Hz), 6.67 (1H, dd, J=7.0, 9.1 Hz), 6.89 (1H, s), 7.12 (1H, s).

2) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

(i) 방법 (A)

N,N-디메틸포름아미드 (15 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 (1.2 g), 4-아미노-1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘 디히드로클로리드 (1.5 g), 트리에틸아민 (1.5 ml), 1-히드록시-1H-벤조트리아졸 모노히드레이트 (0.8 g), 및 1-에틸-3-(3-디에틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로리드 (1.0 g)의 현탁액을 50°C에서 2 시간동안 교반시켰다. 저절로 냉각시킨 후, 상기 반응혼합물을 에틸아세테이트/테트라히드로푸란 (4/1; 90 ml)으로 추출하였다. 유기층을 1N-수산화나트륨 수용액 (10 ml) 및 물 (30 ml)로 세정하고, 농축시켰다. 생성된 결정 수확물을 디이소프로필 에테르 (20 ml)로 린스하고, 건조시켜 표제화합물을 수득하였다 (2.0 g, 95%).

ii) 방법 (B)

테트라히드로푸란 (100 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 (10 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1.8 ml)의 현탁액에 옥살릴 클로리드 (8 ml)을 빙냉하에 적가하였다. 그후, 실온에서, 혼합물을 24 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 농축시키고, N,N-디메틸포름아미드 (40 ml)중에 용해시켰다.

4-아미노-1-(3-페닐프로필)피페리딘 디히드로클로리드 (13.4 g), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (13.7 ml), 트리에틸아민 (25.6 ml), 및 N,N-디메틸포름아미드 (60 ml)의 용액에 상기 빙냉하에 제조된 용액을 온도가 10°C 이상 벗어나지 않도록 조심하면서 첨가하였다. 이후, 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반시켰다. 상기 반응혼합물을 물 (400 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트/테트라히드로푸란 (4/1; 200 ml)로 추출하였다. 유기층을 1N-수산화나트륨 수용액 (100 ml) 및 물 (300 ml)로 세정하고, 농축시켰다. 생성된 결정을 디이소프로필 에테르 (20 ml)로 린스하고, 건조시켜 표제화합물을 수득하였다 (12.9 g, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45–1.53 (2H, m), 1.69–1.83 (2H, m), 1.85–1.92 (2H, m), 1.96–2.08 (2H, m), 2.33–2.38 (2H, m), 2.60–2.65 (2H, m), 2.81–2.85 (2H, m), 3.79–3.82 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.78 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.59–6.69 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.16–7.19 (3H, m), 7.25–7.30 (2H, m).

실시예 148

N-[4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드

디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (20 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mmol.) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드·히드로클로리드 1.76 g (9.18 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (15 ml) 중 1-아미노아세틸-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진 디히드로클로리드 1.68 g (5.03 mmol.), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 1.53 g (10.05 mmol.) 및 트리에틸아민 0.7 ml (5.02 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (소량의 에탄올을 또한 사용하였다). 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물을 남기고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-50%) 로 정제하여 목적화합물을 적색 무정형 물질 형태로 수득하였다. 수율은 1.32 g (62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.71-1.91 (2H, m), 2.31-2.51 (6H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.36-3.45 (2H, m), 3.59-3.73 (2H, m), 4.06 (2H, d, $J=3.8$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=6.0$ & 1.8 Hz), 6.58-6.72 (3H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.13-7.35 (5H, m).

IR (KBr): 1637, 1622, 1481, 1282, 1238, 1155, 773, 731, 700 cm^{-1} .

2) N-[4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 1.306 g (2.83 mmol.) 의 용액에 12N 염산 1.5 ml (18 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 수분동안 교반시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성된 결정에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 에테르 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 옐로우 결정 형태로 수득하였다. 수율은 1.26 g (83%).

m.p. 189-196°C (decomp.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.93-2.17 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.80-3.29 (6H, m), 3.39-3.68 (2H, m), 3.91-4.48 (4H, m), 6.59 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.19-7.36 (6H, m), 7.66 (1H, s), 8.81-8.91 (1H, m), 11.18-11.45 (1H, m).

IR (KBr): 3260, 1667, 1638, 1503 cm^{-1} .

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.47; H, 5.74; N, 12.47

실측치 : C, 53.47; H, 5.65; N, 12.46.

실시예 149

N-[4-(2-페네틸)피페라진-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(2-페네틸)피페라진-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (20 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mmol.) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드·히드로클로리드 1.76 g (9.18 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (15 ml) 중 1-아미노아세틸-4-(2-페네틸)피페라진 디히드로클로리드 1.76 g (5.50 mmol.), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 1.67 g (10.97 mmol.) 및 트리에틸아민 0.64 ml (4.59 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (소량의 에탄올을 또한 사용하였다). 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시켜 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-40%) 로 정제한 후, 에틸 아세테이트로 결정화시켜 목적생성물을 주색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 1.18 g (57%).

m.p. 137-139°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 2.46-2.58 (4H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 2.75-2.87 (2H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 4.07 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=6.0$ & 1.8 Hz), 6.55-6.67 (2H, m), 6.71 (1H, s), 6.92-7.01 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16-7.36 (5H, m).

IR (KBr): 3423, 3255, 1632, 1618, 1556, 1481, 1282, 1246, 1157 cm^{-1} .

2) N-[4-(2-페네틸)피페라진-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[4-(2-페네틸)피페라진-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 1.13 g (2.52 mmol.) 의 용액에 12N 염산 1.5 ml (18 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 반응혼합물을 감압하에 농축시켰다. 생성된 결정에 에탄올 및 디에틸 알코올을 첨가하였다. 결정을 여과에 의해 수집한 후, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 1.20 g (91%).

m.p. 165-175°C (decomp.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 2.84-3.42 (8H, m), 3.49-3.73 (2H, m), 3.92-4.52 (4H, m), 6.61 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.19 (1H, s), 7.20-7.42 (6H, m), 7.68 (1H, s), 8.85-8.96 (1H, m), 11.42-11.72 (1H, m).

IR (KBr): 3260, 1669, 1634 cm⁻¹.

C₂₄H₂₇N₅O₂SCl₂ · 2.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.80; H, 5.61; N, 12.58

실측치 : C, 51.86; H, 5.34; N, 12.54.

실시에 150

N-[4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트오닐트릴 (20 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mmol.) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 1.76 g (9.18 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트오닐트릴 (20 ml) 중 1-(아미노아세틸)-4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드 1.91 g (5.48 mmol.), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 1.67 g (10.97 mmol.) 및 트리에틸아민 0.7 ml (5.0 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 포화 생리수용액으로 세정한 후, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물을 남기고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-50%) 로 정제하여 목적화합물을 무정형 물질 형태로 수득하였다.

수율은 1.00 g (46%).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1.68-1.97 (4H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 2.55-2.75 (6H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 4.03-4.08 (2H, m), 5.77 (1H, dd, J=6.2 & 1.8 Hz), 6.55-6.65 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.95-7.06 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.13-7.34 (5H, m).

IR (KBr): 3243, 1644, 1622, 1454, 1283, 1157, 772, 702 cm⁻¹

2) N-[4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[4-(3-페닐프로판-1-일)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 1.00 g (2.1 mmol.) 의 용액에 12N 염산 1 ml (12 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 수분동안 교반시킨 후, 감압하에 농축시켰다. 생성된 결정에 디에틸 에테르를 첨가하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적 생성물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 0.996 g (86%).

m.p. 269-275°C (decomp.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 1.90-2.19 (4H, m), 2.54-2.70 (2H, m), 2.85-3.36 (4H, m), 3.38-3.65 (5H, m), 3.77-4.19 (3H, m), 6.63 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.15-7.38 (7H, m), 7.69 (1H, s), 8.83-8.96 (1H, m), 11.04-11.31 (1H, m).

IR (KBr): 3268, 1661, 1638, 1501 cm⁻¹

C₂₆H₃₁N₅O₂SCl₂ · 1.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.12; H, 5.87; N, 12.36

실측치 : C, 54.82; H, 5.59; N, 12.54.

실시에 151

N-[4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트오닐트릴 (20 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mmol.) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 1.76 g (9.18 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트오닐트릴 (20 ml) 중 1-(아미노아세틸)-4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀 디히드로클로리드 1.84 g (5.50 mmol.), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 1.68 g (11.0 mmol.) 및 트리에틸아민 0.7 ml (5.0 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (소량의 에탄올을 또한 사용하였다). 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시킨 후, 용매를 증류시켜 조생성물을 남겼다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20-50%) 로 정제하여 목적화합물을 적색 무정형 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 0.91 g (43%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.78-1.99 (2H, m), 2.64-2.85 (8H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.61-3.76 (2H, m), 4.01-4.09 (2H, m), 5.78 (1H, dd, $J=5.8$ & 1.8 Hz), 9.55-6.68 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.96-7.05 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.13-7.34 (5H, m).

2) N-[4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사이드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[4-(2-페네틸)-2,3,5,6-테트라히드로-7H-1,4-디아제핀-1-일카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사이드 0.91 g (1.97 mmol.) 의 용액에 12N 염산 1 ml (12 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 결정에 디에틸 에테르를 첨가하고, 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 0.9181 g (87%).

m.p.269-275°C (decomp.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.99-2.23 (2H, m), 2.96-4.21 (14H, m), 6.59 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.14-7.41 (7H, m), 7.65 (1H, s), 8.80-8.90 (1H, m), 10.99-11.23 (1H, m).

IR (KBr): 3425, 1633, 1566, 1500, 1458, 1296, 1121, 783 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.47; H, 5.74; N, 12.47

실측치 : C, 53.37; H, 5.65; N, 12.69.

실시에 152

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일아미노카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사이드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일아미노카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사이드의 합성

아세트오닐트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 0.5 g (2.29 mmol.) 및 N-히드록시숙신이미드 0.53 g (4.61 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 0.88 g (4.59 mmol.) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트오닐트릴 (10 ml) 중 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]아미노아세타이드 디히드로클로리드 0.96 g (2.76 mmol.), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 0.84 g (5.52 mmol.) 및 트리에틸아민 0.4 ml (2.87 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물을 남겼다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 1:3 - 1:1 - 3:1) 로 정제한 후, 에틸 아세테이트로 재결정화시켜 목적화합물을 자주색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 303.2 mg (28%).

m.p.202-205°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.36-2.00 (6H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.76-2.92 (2H, m), 3.66-3.87 (1H, m), 3.91 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=6.0$ & 1.8 Hz), 5.80-5.90 (1H, m), 6.56-6.74 (4H, m), 7.05 (1H, s), 7.13-7.33 (5H, m).

IR (KBr): 3281, 3065, 2946, 1649, 1622, 1553, 1483, 1287, 1267, 1159, 775 cm^{-1}

2) N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일아미노카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사이드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일아미노카르보닐메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사이드 303.2 mg (0.64 mmol.) 의 용액에 12N 염산 0.5 ml (6.0 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 농축물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 257.5 mg (73%).

m.p.178-183°C (decomp.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.61-2.11 (6H, m), 2.54-2.71 (2H, m), 2.77-3.87 (9H, m), 6.54 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.10-7.36 (6H, m), 7.61 (1H, s), 8.16-8.25 (1H, m), 8.80-8.95 (1H, m).

IR (KBr): 3220, 3059, 1649, 1636, 1566, 1535, 1501, 1298 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.26; H, 5.95; N, 12.17

실측치 : C, 54.01; H, 5.74; N, 12.18.

실시에 153

N-[4-(4-벤조일피페라진-1-일)부탄-1-일-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[4-(4-벤조일피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

아세트니트릴 (15 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mmol.) 및 N-히드록시숙신아미드 1.05 g (9.12 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 1.76 g (9.18 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (10 ml) 중 4-(4-아미노부탄-1-일)-1-벤조일피페라진 디히드로클로리드 1.68 g (5.5 mmol.), 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데센 (DBU) 1.68 g (11.04 mmol.) 및 트리에틸아민 1.5 ml (10.76 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (소량의 에탄올을 또한 사용하였다). 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시킨 후, 용매를 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20 - 30%) 로 정제하여 목적화합물을 적색무정형 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 1.25 g (59%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.42-1.63 (4H, m), 2.24-2.56 (6H, m), 3.19-3.55 (4H, m), 3.63-3.88 (2H, m), 5.76-5.80 (1H, m), 5.96-6.08 (1H, m), 6.55-6.69 (3H, m), 7.02 (1H, s), 7.34-7.45 (5H, m).

IR (KBr): 3309, 1616, 1547, 1437, 1281, 1155, 1012, 775, 733, 712 cm^{-1}

2) N-[4-(4-벤조일피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 중 N-[4-(4-벤조일피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 1.16 g (2.51 mmol.) 의 용액에 12N 염산 1 ml (12 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 0.918 g (69%).

m.p. 247-253°C (decomp.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.40-1.58 (2H, m), 1.62-1.84 (2H, m), 2.96-3.24 (8H, m), 3.31-3.64 (4H, m), 6.61 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J=7.6$ & 9.2 Hz), 7.42-7.55 (5H, m), 7.64 (1H, s), 8.85-8.97 (1H, M).

IR (KBr): 3398, 1632, 1568, 1533, 1500, 1429, 1288 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.47; H, 5.74; N, 12.47

실측치 : C, 53.28; H, 5.74; N, 12.73.

실시에 154

N-[3-(4-벤조일피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-(4-벤조일피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

아세트니트릴 (15 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 0.8 g (3.67 mmol.) 및 N-히드록시숙신아미드 0.84 g (8.8 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 디히드로클로리드 1.41 g (7.36 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (15 ml) 중 4-(3-아미노프로판-1-일)-1-벤조일피페라진 디히드로클로리드 1.41 g (4.4 mmol.), 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 1.34 g (8.8 mmol.) 및 트리에틸아민 1.0 ml (7.17 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (소량의 에탄올을 또한 사용하였다). 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 감압하에 증류시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-40%) 로 분별정제한 후, 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물을 적자색 결정 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 0.738 g (45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.68-1.81(2H,m), 2.43-2.63 (6H, m), 3.37-3.49 (2H, m), 3.55-3.92 (4H, m), 5.77 (1H, dd, $J=1.8$ & 6.6 Hz), 6.60-6.69 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.25-7.35 (1H,

m), 7.35-7.47 (5H, m).

IR (KBr): 3319, 1612, 1545, 1444, 1273, 1153 cm^{-1} .

2) N-[3-(4-벤조일피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[3-(4-벤조일피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 0.715 g (1.60 mmol.) 의 용액에 12N 염산 10 ml (120 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 16 시간동안 교반시키고, 감압하에 농축시켰다.

농축물에 에탄올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하고 목적화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 0.715 g (86%).

m.p.277-282°C (decomp.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.82-2.01 (2H, m), 2.96-3.28 (8H, m), 3.34-3.61 (4H, m), 6.55 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.93 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.18-7.26 (1H, m), 7.41-7.51 (5H, m), 7.60 (1H, s), 8.84-8.96 (1H, p).

IR (KBr): 3344, 1632, 1529, 1423, 1302, 800 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.65; H, 5.52; N, 12.79

실측치 : C, 52.95; H, 5.30; N, 12.95.

실시에 155

N-시스-[4-(4-벤질-3,5-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-시스-[4-(1-벤질-2,6-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

아세트니트릴 (15 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mmol.) 및 N-히드록시숙신아미드 1.05 g (9.12 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필 카르보디이미드 트리히드로클로리드 1.76 g (9.18 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (15 ml) 중 시스-4-(1-벤질-2,6-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일아민 1.64 g (5.95 mmol.) 및 트리에틸아민 1.5 ml (10.76 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물을 남기고, 칼럼 크로마토그래피 (에탄올/에틸 아세테이트 30%) 로 분별정제하여 목적화합물을 적색 무정형 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 1.55 g (91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.05 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.47-1.63 (4H, m), 1.73-1.93 (2H, m), 2.24-2.36 (2H, m), 2.61-2.82 (4H, m), 3.23-3.36 (2H, m), 3.83 (2H, m), 5.74 (1H, dd, J=6.2 & 1.8 Hz), 6.56 (1H, s), 6.57-6.69 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.13-7.39 (5H, m).

IR (KBr): 3319, 1618, 1549, 1479, 1281, 1153, 773, 729 cm^{-1}

2) N-시스-[4-(1-벤질-2,6-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-시스-[4-(1-벤질-2,6-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 1.55 g (3.21 mmol.) 의 용액에 12N 염산 3.0 ml (36 mmol.) 을 첨가하였다. 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 2-프로판올을 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 2-프로판올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다. 수율은 1.274 g (67%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.35-1.84 (10H, m), 3.00-3.45 (6H, m), 3.56-3.84 (4H, m), 4.42-4.64 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.98 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.22 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=9.2 & 7.6 Hz), 7.38-7.62 (5H, m), 7.65 (1H, s), 8.82-8.95 (1H, M).

IR (KBr): 3423, 1635, 1537, 1498, 1448, 1296, 1215, 783, 746 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl}_3 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 53.78; H, 6.39; N, 11.61

실측치 : C, 53.54; H, 6.39; N, 11.48.

실시에 156

N-시스-[3-(4-벤질-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-시스-[3-(4-벤질-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트니트릴 (30 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mmol.) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보이미드 히드로클로리드 1.76 g (9.18 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (15 ml) 중 시스-4-(3-아미노프로필)-1-벤질-2,6-디메틸피페라진 1.56 g (5.97 mmol.) 및 트리에틸아민 2.0 ml (14.3 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 그후, 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물을 남기고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30%) 로 분별정제하여 목적화합물을 적색 무정형 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 1.00 g (48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.03 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 1.58-1.79 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.62-2.93 (4H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.77 (2H, s), 5.69 (1H, dd, $J=6.2$ & 1.8 Hz), 6.55-6.67 (3H, m), 6.98 (1H, s), 7.13-7.42 (5H, m), 8.03-8.14 (1H, m).

IR (KBr): 3283, 2960, 2810, 1618, 1543, 1479, 1279, 1151, 729 cm^{-1}

2) N-시스-[3-(4-벤질-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-시스-[3(4-벤질-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 1.00 g (2.17 mmol.) 의 용액에 12N 염산 2.0 ml (36 mmol.) 을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 2-프로판올 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 2-프로판올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 오렌지색결정 형태로 수득하였다. 수율은 0.8489 g (69%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.41-1.70 (6H, m), 1.78-1.98 (2H, m), 2.97-3.43 (6H, m), 3.55-3.82 (4H, m), 4.42-4.62 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J=9.2$ & 7.2 Hz), 7.41-7.63 (5H, m), 7.66 (1H, s), 8.92-9.04 (1H, m).

IR (KBr): 3435, 3390, 1633, 1566, 1535, 1500, 1452, 1390, 1298, 1213, 785 cm^{-1}

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.22; H, 6.24; N, 11.71

실측치 : C, 52.41; H, 6.40; N, 11.59.

실시예 157

N-시스-[2-[4-(3-페닐프로판-1-일)-3,5-디메틸피페라진-1-일]에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-시스-[2-[4-(3-페닐프로판-1-일)-3,5-디메틸피페라진-1-일]에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트니트릴 (15 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mmol.) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보이미드 히드로클로리드 1.76 g (9.18 mmol.) 을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (15 ml) 중 시스-1-(2-아미노에틸)-4-(3-페닐프로판-1-일)-3,5-디메틸피페라진 1.89 g (6.86 mmol.) 및 트리에틸아민 2.0 ml (14.3 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류시켜 조생성물을 남기고, 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30%) 로 정제하여 목적화합물을 적색 무정형 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 1.33 g (61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.03 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 1.63-2.01 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.55 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.61-2.88 (6H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 5.74 (1H, dd, $J=6.4$ & 1.6 Hz), 6.40-6.49 (1H, m), 6.52-6.69 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.13-7.35 (5H, m).

IR (KBr): 3325, 2939, 2812, 1618, 1547, 1483, 1281, 1153, 773, 733, 700 cm^{-1} .

2) N-시스-[2-[4-(3-페닐프로판-1-일)-3,5-디메틸피페라진-1-일]에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-시스-[2-[4-(3-페닐프로판-1-일)-3,5-디메틸피페라진-1-일]에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 1.32 g (2.78 mmol.) 의 용액에 12N 염산 2.0 ml (24 mmol.) 을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 오렌지색 결정 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 1.41 g (87%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.32 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 1.79-2.04 (2H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 3.07-3.39 (6H, m), 3.48-3.62 (2H, m), 3.72-4.06 (4H, m), 6.61 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.17-7.40 (7H, m), 7.64 (1H, s), 9.02-9.15 (1H, M).

IR (KBr): 2419, 2426, 2637, 1566, 1498, 1444, 1290, 1213 cm^{-1} .

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}\text{SCl}_3$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.43; H, 6.20; N, 11.97

실측치 : C, 55.39; H, 6.23; N, 11.97.

실시에 158

N-트랜스-[4-(4-벤질-2,5-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-트랜스-[4-(4-벤질-2,5-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트니트릴 (15 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 1.0 g (4.58 mmol.) 및 N-히드록시숙신이미드 1.05 g (9.12 mmol.) 의 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보이미드 히드로클로리드 1.76 g (9.18 mmol.)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 아세트니트릴 (15 ml) 중 트랜스-1-(4-아미노부틸)-4-벤질-2,5-디메틸-피페라진 1.64 g (5.95 mmol.) 및 트리ethyl아민 2.0 ml (14.3 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시킨 후, 용매를 증류시켜 조생성물을 남겼다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30%) 로 정제하여 목적화합물을 적색 무정형 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 1.797 g (83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.97 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.17 (3H, d, $J=5.8$, Hz), 1.47-1.63 (4H, m), 1.83-2.52 (4H, m), 2.61 (1H, dd, $J=11.0$ & 2.8 Hz), 2.71-2.80 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=11.4$ & 3.0 Hz), 3.05 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 3.24-3.37 (2H, m), 4.09 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=6.4$ & 1.8 Hz), 6.21-6.33 (1H, m), 6.57-6.70 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.17-7.36 (5H, m).

IR (KBr): 3325, 3253, 2935, 2800, 1618, 1547, 1279, 1151, 734 cm^{-1} .

2) N-트랜스-[4-(4-벤질-2,5-디메틸피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-트랜스[4-(4-벤질-2,5-디메틸-피페라진-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 1.65 g (3.47 mmol.) 의 용액에 12N 염산 2.0 ml (24 mmol.) 을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 2-프로판올을 첨가하였다. 생성된 결정 침전물을 여과에 의해 수집하고, 2-프로판올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 옐로우색 결정 형태로 생성물 수득하였다. 수율은 1.844 g (91%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.30 (3H, d, $J=5.6$ Hz), 1.43-1.78 (7H, m), 2.93-3.90 (10H, m), 4.03-4.28 (1H, m), 4.55-4.73 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.13-7.32 (2H, m), 7.39-7.50 (3H, m), 7.56-7.69 (3H, m), 8.77-8.92 (1H, m).

IR (KBr): 3453, 3223, 2611, 2463, 2353, 1633, 1497, 1443, 1298, 777, 746 cm^{-1}

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}\text{SCl}_3$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 55.43; H, 6.20; N, 11.97

실측치 : C, 55.37; H, 6.23; N, 11.96

실시에 159

N-[2-(2,6-디옥소-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[2-(2,6-디옥소-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트니트릴 (10 ml) 중 에틸 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실레이트 0.8 g (3.67 mmol.) 및 N-히드록시숙신이미드 0.84 g (7.30 mmol.) 을 현탁액에 N-에틸-N'-3-(N,N-디메틸아미노)프로필카르보이미드 1.41 g (7.36 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 시스템에 클로로포름 (5 ml) 중 1-(2-아미노에탄-1-일)-2,6-디옥소-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진 디히드로클로리드 1.66 g (4.77 mmol.) 및 트리ethyl아민 2.7 ml (19.4 mmol.) 의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 더 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시켰다. 농축물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 20%) 로 정제하여 목적화합물을 적색 무정형 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 1.56 g (89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.72-1.92 (2H, m), 2.40-2.54 (2H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 3.24-3.59 (6H, m), 3.97-4.06 (2H, m), 5.73 (1H, dd, $J=6.2$ & 1.4 Hz), 6.23-6.35 (1H, m), 6.54-6.66 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.11-7.35 (5H, m).

IR (KBr): 3350, 2941, 1736, 1682, 1620, 1545, 1346, 1279, 1234, 1182, 1151, 748, 700, 644 cm^{-1} .

2) N-[2-(2,6-디옥소-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (10 ml) 중 N-[2-(2,6-디옥소-4-(3-페닐프로판-1-일)피페라진-1-일)에탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 11.56 g (3.28 mmol.) 의 용액에 12N 염산 2 ml (24 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 수분동안 교반시키고, 감압하에 농축시켜 결정을 남겼다. 상기 결정에 에탄올을 첨가하고, 여과하여 결정을 수득하였다. 결정을 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 오렌지색 결정 생성물 형태로 수득하였다. 수율은 1.20 g (66%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.87-2.08 (2H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 2.96-3.13 (2H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.72-3.85 (2H, m), 4.13 (4H, br s), 6.64 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.14-7.37 (6H, m), 7.64 (1H, s), 8.81-8.92 (1H, m).

IR (KBr): 3260, 2952, 2590, 1745, 1697, 1633, 1562, 1529, 1500, 1438, 1345, 1293, 1212, 780, 630 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 51.37; H, 5.35; N, 11.98

실측치 : C, 51.69; H, 5.28; N, 12.05.

실시에 160

N-[1-(3-(4-에톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[3-(4-에톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 (20 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 0.80 g (2.14 mmol.), 트리에틸아민 1.5 ml (10.76 mmol.) 및 소듐 요오드 0.38 g 의 용액에 에틸 4-(3-클로로-1-프로폭시)벤조에이트 0.62 g (2.55 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2 일동안 질소대기하에서 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 칼럼 크로마토그래피 (에탄올/에틸 아세테이트 20-40%) 으로 정제하여 목적화합물을 적색 고형 생성물 형태로 수득하였다 (758.4 mg, 75%). 생성물을 에탄올로 재결정화시켜 목적화합물을 적색 결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.37-1.55 (2H, m), 1.87-2.03 (4H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 2.79-2.94 (2H, m), 3.74-3.94 (1H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.35 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.47-5.58 (1H, m), 5.80 (1H, dd, $J=6.2$ & 1.6 Hz), 6.59-6.71 (3H, m), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

IR (KBr): 3280, 2945, 1706, 1608, 1536, 1511, 1482, 1280, 1257, 1172, 1056, 954, 883, 844, 771 cm^{-1} .

2) N-[1-[3-(4-에톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-[1-(3-(4-에톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 329.7 mg (0.65 mmol.) 의 용액에 12N 염산 2 ml (24 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반시켰다. 생성된 결정 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물 (369.8 mg, 98%) 을 오렌지색결정 형태로 수득하였다.

m.p. 162-166 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ : 1.31 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.83-2.10 (4H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.89-3.24 (4H, m), 3.44-3.60 (2H, m), 3.74-3.96 (1H, m), 4.08-4.21 (2H, m), 4.28 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.58 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.20-7.29 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.79-8.87 (1H, m).

IR (KBr): 3265, 2945, 2636, 1697, 1633, 1605, 1534, 1511, 1255, 1216, 1170, 1128, 1112, 852, 771 cm^{-1} .

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.68; H, 5.89; N, 9.10

실측치 : C, 52.96; H, 5.68; N, 8.94.

실시에 161

N-[1-(3-(3-에톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르

복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[3-(3-에톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

에탄올 (20 ml) 중 N-(피페리딘-1-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 0.80 g (2.14 mmol.), 트리에틸아민 1.5 ml (10.76 mmol.) 및 소듐 요오드 0.38 g 의 용액에 에틸 4-(3-클로로-1-프로폭시)벤조에이트 0.62 g (2.55 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2 일동안 질소대기하에서 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이후, 반응 시스템에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-40%) 로 정제하여 목적화합물 (636.2 mg, 59%) 을 적색결정 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.41-1.58 (2H, m), 1.88-2.04 (4H, m), 2.06-2.21 (2H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.73-3.94 (1H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.57 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 5.80 (1H, dd, $J=6.2$ & 1.6 Hz), 6.59-6.71 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.04-7.12 (1H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.53-7.67 (2H, m).

IR (KBr): 3275, 2952, 1720, 1610, 1540, 1278, 1232, 1162, 873, 771 cm^{-1}

2) N-[1-[3-(3-에톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-[1-[3-(3-에톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 473.3 mg (0.93 mmol.) 의 용액에 12N 염산 2 ml (24 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 반응혼합물을 감압하에 농축시켰다. 농축물에 에탄올을 첨가하였다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다 (425.4 mg, 79%).

m.p. 140-145°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.84-2.08 (4H, m), 2.14-2.31 (2H, m), 2.94-3.28 (4H, m), 3.47-3.61 (2H, m), 3.79-3.96 (1H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.18-7.30 (3H, m), 7.42-7.63 (4H, m), 8.85 (1H, d, $J=7.2$ Hz).

IR (KBr): 3370, 3053, 2607, 1699, 1635, 1565, 1540, 1444, 1290, 1233, 1203, 1124, 813, 751 cm^{-1} .

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl}_2 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.68; H, 5.89; N, 9.10

실측치 : C, 52.80; H, 5.76; N, 9.17.

실시예 162

N-[1-[3-(2-메톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[3-(2-메톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세토니트릴 (20 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 0.80 g (2.14 mmol.), 트리에틸아민 1.5 ml (10.76 mmol.) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센 (DBU) 0.65 g (4.27 mmol.) 의 용액에 소듐 요오드 0.38 g 및 메틸 2-(3-클로로-1-프로폭시)벤조에이트 0.59 g (2.58 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 3 일동안 질소대기하에서 가열하였다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 생리수용액으로 세정하고, 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 30-50%) 로 정제하고, 용매를 감압하에 증류시켜 목적화합물 (0.81 g, 77%) 을 적색 무정형 생성물 형태로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1.37-1.61 (2H, m), 1.87-2.23 (4H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.80-2.95 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.09 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 5.51-5.62 (1H, m), 5.80 (1H, dd, $J=6.2$ & 1.8 Hz), 6.59-6.71 (3H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.40-7.49 (1H, m), 7.76-7.80 (1H, m).

IR (KBr): 3230, 2949, 1727, 1617, 1540, 1482, 1454, 1286, 1249, 1151, 1085, 772, 757 cm^{-1} .

2) N-[1-[3-(2-메톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5 ml) 중 N-[1-[3-(2-메톡시카르보닐페녹시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 0.81 g (1.64 mmol.) 의 용액에 12N 염산 1 ml (12 mmol.) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 수분동안 교반시켰다. 반응혼합물을 농축시키고, 아세토니트릴 첨가하였다. 생성된 결정 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적화합물 (809.1 mg, 87%) 을 오렌지색 결정 형태로 수득하였다.

m.p. 164–168°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 1.82–2.07 (4H, m), 2.15–2.32 (2H, m), 2.94–3.26 (4H, m), 3.43–3.58 (2H, m), 3.78–3.99 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.10–4.20 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.95–7.07 (2H, m), 7.14–7.32 (3H, m), 7.50–7.71 (3H, m), 8.87 (1H, d, J=6.8 Hz).

IR (KBr): 3159, 2643, 1687, 1629, 1314, 1247, 764 cm⁻¹.

C₂₆H₃₀N₄O₄SCl₂ · 0.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.36; H, 5.44; N, 9.75

실측치 : C, 54.30; H, 5.72; N, 9.80.

실시예 163

2-[3-[4-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보닐아미노)피페리딘-1-일]프로판-1-일옥시]벤조산 디히드로클로리드

N-[1-[3-(2-메톡시카르보닐페녹시)-프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (400 mg) 을 6N 염산 (20 ml) 과 혼합하였다. 혼합물을 2.5 시간동안 80°C 에서 교반시켰다. 용매를 감압하에 증류시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 이소프로필 에테르로 세정하여 목적화합물을 수득하였다 (379 mg, 97%).

m.p. 180–183°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 10.70–10.40 (1H, br s), 8.89 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.75–7.60 (2H, m), 7.60–7.40 (1H, m), 7.40–7.20 (2H, m), 7.20–6.90 (3H, m), 6.64 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.20–2.80 (9H, m), 2.40–1.80 (6H, m).

IR (KBr) v: 3000, 1695, 1635, 1538, 1496, 1436, 1394, 1230, 1087, 1016, 753 cm⁻¹

C₂₅H₂₈N₄O₄SCl₂ · 3.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 48.86; H, 5.74; N, 9.12

실측치 : C, 48.62; H, 5.51; N, 9.13.

실시예 164

3-[3-[4-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보닐아미노)피페리딘-1-일]프로판-1-일옥시]벤조산 디히드로클로리드

N-[1-(3-(3-메톡시카르보닐페녹시)-프로판-1-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (400 mg) 를 6N 염산과 혼합하였다. 혼합물을 4 시간동안 80°C 에서 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하여 목적화합물을 수득하였다 (255 mg). 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 이소프로필 에테르로 세정하여 추가적 목적화합물을 수득하였다 (122 mg) (총 377 mg, 87%), m.p.224–230°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 8.90–8.75 (1H, m), 7.64–7.36 (4H, m), 7.30–7.15 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.58 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.29–3.00 (9H, m), 2.35–2.10 (2H, m), 2.10–1.80 (4H, m).

IR (KBr) v: 3000, 1706, 1635, 1565, 1538, 1500, 1448, 1388, 1212, 1112, 952, 786, 763 cm⁻¹

C₂₅H₂₈N₄O₄SCl₂ · 4.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 47.47; H, 5.90; N, 8.86

실측치 : C, 47.39; H, 5.62; N, 9.10.

실시예 165

4-[3-[4-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르보닐아미노)피페리딘-1-일]프로판-1-일옥시]벤조산 디히드로클로리드

N-[1-[3-(4-메톡시카르보닐페녹시)-프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (400 mg) 를 6N 염산 (20 ml) 과 혼합하였다. 혼합물을 5 시간동안 80°C 에서 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하여 목적화합물을 수득하였다 (397 mg, 91%), m.p.277–280°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 7.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.15–7.26 (2H, m), 7.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.92 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.05–4.20 (1H, m), 3.15–4.00 (8H, m), 2.10–2.30 (2H, m), 1.80–2.00 (4H, m).

IR (KBr) v: 3051, 1683, 1633, 1606, 1569, 1502, 1440, 1316, 1259, 1212, 1168, 773 cm⁻¹

C₂₅H₂₈N₄O₄SCl₂ · 4.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 48.16; H, 5.82; N, 8.99

실측치 : C, 48.18; H, 5.73; N, 9.08.

실시예 166

N-[1-[3-(2-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드

1) N-[1-[3-(2-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드

N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 (800 mg), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (662 mg), 트리에틸아민 (1.09 g) 및 소듐 요오드 (285 mg) 의 아세트니트릴 용액 (20 ml) 에 2-(3-클로로프로판-1-일)옥시벤조니트릴 (503 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 7.5 시간동안 질소대기하에서 가열하였다. 반응혼합물을 감압하에 농축시켰다. 농축물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출액을 포화 생리수용액으로 세정하고, 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 농축물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/메탄올=2/1) 로 정제하여 목적화합물 (816 mg, 83%) 을 적자색 오일성 생성물 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.55 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.06-6.95 (3H, m), 6.78 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=5.8 Hz), 6.10-5.80 (1H, m), 5.78 (1H, dd, J=1.8 & 5.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.00-3.80 (1H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 3.10-2.90 (2H, m), 2.83-2.65 (2H, m), 2.20-1.90 (6H, m), 1.85-1.60 (2H, M).

2) N-[1-[3-(2-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드

N-[1-[3-(2-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (565 mg) 의 에탄올 용액 (8.0 ml) 에 농축 염산 (3.0 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 15 분동안 실온에서 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올로 세정하여 목적화합물을 수득하였다 (462 mg, 70%), m.p.234-240°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 8.90-8.78 (1H, m), 7.80-7.58 (3H, m'), 7.34-7.06 (4H, m), 6.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.59 (1H, d, J=7.2 Hz), 4.40-4.20 (2H, m), 4.00-2.80 (7H, m), 2.40-2.20 (2H, m), 2.20-1.80 (4H, m).

IR (KBr) ν : 3290, 3031, 2638, 2225, 1644, 1633, 1569, 1540, 1498, 1450, 1291, 1263, 1218, 1112, 796 cm⁻¹.

C₂₅H₂₇N₅O₂SCl₂ · 2.0H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.82; H, 5.50; N, 12.32

실측치 : C, 52.89; H, 5.24; N, 12.29

실시예 167

N-[1-[3-(3-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드

1) N-[1-[3-(3-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드

N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 (800 mg), 1,8b-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (662 mg), 트리에틸아민 (1.09 g) 및 소듐 요오드 (285 mg) 의 아세트니트릴 용액 (20 ml) 에 3-(3-클로로프로판-1-일)옥시벤조니트릴 (503 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 6.5 시간동안 질소대기하에서 가열하였다. 반응혼합물을 감압하에 농축시켰다. 농축물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출액을 포화 생리수용액으로 세정하고, 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 농축물을 실리카겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/메탄올=2/1) 로 정제하여 목적화합물 (565 mg, 57%) 을 적자색 결정 형태로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.48-7.00 (4H, m), 6.80-6.58 (3H, m), 5.90-5.70 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.95-3.70 (1H, m), 3.00-2.81 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.30-1.80 (6H, m), 1.70-1.40 (2H, m).

2) N-[1-[3-(3-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드

N-[1-[3-(3-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (565 mg) 의 에탄올 용액 (8.0 ml) 에 농축 염산을 첨가하였다. 혼합물을 15 분동안 실온에서 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올로 세정하였다 (462 mg, 70%), m.p.169-172°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 8.90-8.80 (1H, m), 7.62-7.39 (4H, m), 7.38-7.18 (3H, m), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.58 (1H, d, J=7.2 Hz), 4.20-4.10 (2H, m), 4.00-2.90 (7H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 2.10-1.80 (4H, m).

IR (KBr) ν : 3224, 3055, 2549, 2227, 1635, 1565, 1502, 1432, 1317, 1301, 1264, 1214, 784 cm⁻¹.

$C_{25}H_{27}N_5O_2SCl_2 \cdot 2.0H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.82; H, 5.50; N, 12.32

실측치.: C, 52.92; H, 5.34; N, 12.28.

실시예 168

N-[1-[3-(4-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드

1) N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드 (800 mg), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (662 mg), 트리에틸아민 (1.09 g) 및 소듐 요오드 (285 mg) 의 아세트니트릴 용액 (20 ml) 에 4-(3-클로로프로판-1-일)옥시벤조니트릴 (503 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 19 시간동안 질소대기하에서 가열하였다. 반응혼합물을 감압하에 농축시켰다. 농축물에 물을 첨가하고, 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 추출액을 포화 생리수용액으로 세정하고, 무수 마그네슘 술페이트상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 농축물을 실리카겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/메탄올=2/1) 로 정제하여 목적화합물 (733 mg, 74%) 을 적자색 결정 형태로 수득하였다.

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.96-6.58 (3H, m), 5.88-5.74 (1H, m), 5.79 (1H, dd, J=1.8 & 6.2 Hz), 4.07 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.00-3.75 (1H, m), 3.05-2.90 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.35-1.90 (6H, m), 1.80-1.50 (2H, m).

2) N-[1-[3-(4-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 디히드로클로리드

N-[1-[3-(2-시아노페닐옥시)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드 (621 mg) 의 에탄올 용액 (8.0 ml) 에 농축 염산 (3.0 ml) 을 첨가하였다. 혼합물을 15 분동안 실온에서 교반시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올로 세정하여 목적화합물을 수득하였다 (572 mg, 79%), m.p.268-272°C.

1H -NMR ($DMSO-d_6$, 200 MHz) δ : 8.86 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.68-7.58 (1H, m), 7.34-7.18 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=9.2 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.60 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.30-4.10 (2H, m), 4.00-2.94 (7H, m), 2.40-2.15 (2H, m), 2.151.80 (4H, m).

IR (KBr) ν : 3212, 3055, 2219, 1631, 1604, 1569, 1538, 1506, 1297, 1263, 1168, 1126, 834, 792 cm^{-1} .

$C_{25}H_{27}N_5O_2SCl_2 \cdot 0.8H_2O$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 54.90; H, 5.27; N, 12.81

실측치 : C, 54.91; H, 5.06; N, 12.96.

실시예 169

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 (5.00 g), 테트라히드로푸란 (40 ml) 및 디메틸포름아미드 (0.89 ml) 의 현탁액에 옥살릴 클로리드 (4.00 ml) 을 병행하에 10 분동안 적가하였다. 이를 2 시간동안 실온에서 교반시켰다. 반응액을 농축시켰다 (농축물). 4-아미노-1-(3-페닐프로필)피페리딘 디히드로클로리드 (7.34 g) 및 디메틸포름아미드 (20 ml) 의 현탁액에 트리에틸아민 (19.8 ml) 을 적가하였다. 반응혼합물로부터 불용성 물질을 여과해 내고, 30 분동안 교반시켰다 (아민 용액). 상기 아민 용액을 농축물 및 디메틸포름아미드 (20 ml) 의 현탁액에 1 시간동안 50°C (내부 온도) 에서 적가하고, 이후 반응혼합물을 1 시간동안 50°C (내부 온도) 에서 교반시켰다. 물 (200 ml) 및 1N-수산화나트륨 (20 ml) 을 첨가한 반응혼합물을 에틸 아세테이트:테트라히드로푸란 = 4:1 (100 ml x 3) 로 추출하였다. 유기층을 1N-수산화나트륨 (50 ml) 및 물 (150 ml) 로 3회 세정하였다. 유기층을 농축시켜 수득된 잔류물 결정에 에틸 아세테이트:이소프로필 에테르 = 1:1 (20 ml) 을 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 실온에서 교반시키고, 이후 여과하였다. 잔류물을 감압하에 건조시켜 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드를 수득하였다 (7.45 g, 77.7%).

1H -NMR ($CDCl_3$, 300MHz, 2H) δ : 1.45-1.50 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.91-1.95 (d, J=12.68 Hz, 2H), 2.04-2.11 (t, J=9.62 Hz, 2H), 2.33-2.38 (t, J=7.89 Hz, 2H), 2.60-2.65 (t, J=7.79 Hz, 2H), 2.81-2.85 (d, J=11.94 Hz, 2H), 3.79-3.81 (m, 1H), 5.68-5.70 (d, J=7.73 Hz, 1H), 5.76-5.78 (m, 1H), 6.58-6.68 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H).

실시예 170

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사아미드의 합성

4-아미노-1-(3-페닐프로필)피페리딘 디히드로클로리드 (7.01 g) 및 디메틸포름아미드 (40 ml) 의 현탁액에 트리에틸아민 (6.7 ml) 을 적가하였다. 혼합물을 10 분동안 교반시켰다. 반응혼합물에 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 (5.00 g), 1-히드록시-1H-벤조트리아졸 모노히드레이트 (0.710 g) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 (4.61 g) 를 첨가하였다. 이를 2 시간동안 68-70°C (내부 온도) 에서 교반시켰다. 반응 용액에 에틸 아세테이트:테트라히드로푸란 4:1 (380 ml), 1N-수산화나트륨 (50 ml) 및 물 (80 ml) 을 첨가하였다. 에틸 아세테이트:테트라히드로푸란 =4:1 (120 ml x 2) 로 수성층을 추출하였다. 유기층을 물 (130 ml x 3) 로 세정하고, 이후 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (15

ml) 을 첨가한 잔류물을 2 시간동안 실온에서 교반시켰다. 반응혼합물을 감압하에 건조시켜 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 (8.87 g, 92.5 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.45-1.50 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.91-1.95 (d, J=12.68 Hz, 2H), 2.04-2.11 (t, J=9.62 Hz, 2H), 2.33-2.38 (t, J=7.89 Hz, 2H), 2.60-2.65 (t, J=7.79 Hz, 2H), 2.81-2.85 (d, J=11.94 Hz, 2H), 3.79-3.81 (m, 1H), 5.68-5.70 (d, J=7.73 Hz, 1H), 5.76-5.78 (m, 1H), 6.58-6.68 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H).

실시예 171

N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

4-아미노-1-(3-페닐프로필)피페리딘 디히드로클로리드 (1.40 g) 및 디메틸포름아미드 (10 ml) 의 현탁액에 트리에틸아민 (1.34 ml) 을 첨가하였다. 혼합물을 10 분동안 교반시키고, 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 (1.00 g) 및 디에틸 시아노포스포네이트 (0.81 ml) 를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 실온에서, 및 2 시간동안 55°C 에서 교반시켰다. 반응혼합물에 에틸 아세테이트:테트라히드로푸란 4:1 (1.75 ml) 및 1N-수산화나트륨 (30 ml) 를 첨가하였다. 유기층을 수산화나트륨 (30 ml x 3) 및 물 (30 ml x 2) 로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물 결정에 에틸 (4 ml) 을 첨가하고, 1 시간동안 실온에서 교반시켰다. 이를 감압하에 건조시켜 N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 (1.07 g, 63.6 %) 를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.45-1.50 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.91-1.95 (d, J=12.68 Hz, 2H), 2.04-2.11 (t, J=9.62 Hz, 2H), 2.33-2.38 (t, J=7.89 Hz, 2H), 2.60-2.65 (t, J=7.79 Hz, 2H), 2.81-2.85 (d, J=11.94 Hz, 2H), 3.79-3.81 (m, 1H), 6.58-6.68 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H).

실시예 172

N-[3-(4-페닐메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-(4-t-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트노트릴 (30 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 (2.40 g, 11.0 mmol) 및 N-히드록시숙신이미드 (2.53 g, 22.0 mmol) 의 교반 현탁액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 디히드로클로리드 (4.22 g, 22.0 mmol) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 아세트노트릴 (15 ml) 중 1-(3-아미노프로판-1-일)-4-t-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진 (3.67 g, 14.3 mmol) 및 트리에틸아민 (4.45 g, 44.0 mmol) 의 용액을 첨가하였다.

실온에서 19 시간동안 교반시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (50 g) 상에서 에틸 아세테이트-메탄올 (10:1) 로 크로마토그래피하여 N-[3-(4-t-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 자주색 무정형 분말 형태로 수득하였다 (1.53 g, 30%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.45-7.30 (1H, m), 7.03 (1H, s), 6.70-6.55 (3H, m), 5.75 (1H, dd, J=6.0 및 1.8 Hz), 4.13 (2H, s), 3.75-3.60 (2H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 3.40-3.30 (2H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 1.85-1.60 (2H, m), 1.48 (9H, s).

IR (KBr): 3269, 2977, 2931, 1695, 1644, 1482, 1419, 1284, 1164 cm^{-1}

2) N-[3-(2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

N-[3-(4-t-부톡시카르보닐-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 (1.53 g, 3.34 mmol) 에 농축 염산 (4.0 ml) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반시켰다. 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켜 N-[3-(2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색무정형 분말 형태로 수득하였다 (1.53 g, quant.).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.00-9.60 (1H, m), 8.85-8.70 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.36-7.25 (1H, m), 7.14 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.65 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.00-2.80 (6H, m), 2.40-2.10 (2H, m), 1.80-1.55 (4H, m).

3) N-[3-(4-페닐메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트노트릴 (20 ml) 중 N-[3-(2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 (518 mg, 1.20 mmol), 트리에틸아민 (605 mg, 5.98 mmol), 소듐 요오드 (216 mg, 1.44 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데센 (366 mg, 2.41 mmol) 의 교반용액에 벤질클로리드 (187 mg, 1.48 mmol) 를 실온에서 첨가하였다. 질소하에서 2 일동안 환류시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (20 g) 상에서 에틸

아세테이트-에탄올 (8:1) 로 크로마토그래피하여 N-[3-(4-페닐메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 자주색 무정형 분말 형태로 수득하였다 (303 mg, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.62-7.45 (1H, m), 7.40-7.20 (5H, m), 7.00 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.60-6.50 (2H, m), 5.73 (1H, dd, $J=5.6$ 및 2.4 Hz), 3.58 (2H, s), 3.52-3.38 (2H, m), 3.38-3.10 (4H, m), 3.20 (2H, s), 2.70 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 1.80-1.60 (2H, m).

IR (KBr): 3242, 2937, 1627, 1505, 1482, 1282, 1156, 913, 734 cm^{-1} .

4) N-[3-(4-페닐메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5.0 ml) 중 N-[3-(4-페닐메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (300 mg, 0.670 mmol) 의 교반용액에 농축 염산 (0.8 ml) 을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간동안 교반시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켜 N-[3-(4-페닐메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 무정형 분말 형태로 수득하였다 (345 mg, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.80-8.60 (1H, m), 7.80-7.40 (6H, m), 7.40-7.15 (1H, m), 7.05 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 4.38 (2H, s), 4.00-3.20 (8H, m), 3.20-3.00 (2H, m), 1.80-1.50 (2H, m).

IR (KBr): 3240, 3058, 2941, 1635, 1565, 1538, 1502f 1293, 1214, 759, 705 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.97; H, 5.70; N, 12.38.

실측치 : C, 50.90; H, 5.71; N, 12.08.

실시예 173

N-[3-[4-(2-페닐에탄-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-[4-(2-페닐에탄-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (20 ml) 중 N-[3-(2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 (610 mg, 1.42 mmol), 트리에틸아민 (722 mg, 7.13 mmol), 소듐 요오드 (255 mg, 1.70 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데센 (438 mg, 2.88 mmol) 의 교반용액에 (2-브로모에틸)벤젠 (312 mg, 1.68 mmol) 을 실온에서 첨가하였다. 질소하에서 2 일동안 환류시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (20 g) 상에서 에틸 아세테이트/에탄올 (8:1) 로 크로마토그래피하여 N-[3-[4-(2-페닐에탄-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 자주색 무정형 분말 형태로 수득하였다 (288 mg, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.65-7.45 (1H, m), 7.40-7.15 (5H, m), 7.01 (1H, s), 6.60-6.50 (2H, m), 5.74 (1H, dd, $J=6.0$ 및 2.2 Hz), 3.60-3.40 (2H, m), 3.40-3.00 (6H, m), 3.00-2.60 (6H, m), 1.80-1.60 (2H, m).

IR (KBr): 3286, 2935, 1714, 1635, 1506, 1482, 1282, 1156, 732 cm^{-1}

2) N-[3-[4-(2-페닐에탄-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (5.0 ml) 중 N-[3-[4-(2-페닐에탄-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (369 mg, 0.799 mmol) 의 교반용액에 농축 염산 (0.8 ml) 을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간동안 교반시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켜 N-[3-[4-(2-페닐에탄-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 무정형 분말 형태로 수득하였다 (424 mg, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.80-8.65 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.60-7.20 (6H, m), 7.08 (1H, s), 7.00-6.90 (1H, m), 6.62-6.50 (1H, m), 4.20-3.20 (10H, m), 3.20-3.00 (4H, m), 1.85-1.55 (2H, m).

IR (KBr): 3242, 2935, 1652, 1635, 1565, 1538, 1500, 1455, 1361, 1293, 1214, 784, 703 cm^{-1}

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.7\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.60; H, 6.22; N, 11.62.

실측치 : C, 52.74; H, 5.96; N, 11.68.

실시예 174

N-[3-[4-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-[4-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트니트릴 (10 ml) 중 N-[3-(2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 (389 mg, 0.904 mmol), 트리에틸아민 (459 mg, 4.53 mmol), 소듐 요오드 (163 mg, 1.09 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데센 (275 mg, 1.81 mmol) 의 교반용액에 1-브로모-3-페닐프로판 (210 mg, 1.05 mmol) 을 실온에서 첨가하였다. 질소하에서 2 일동안 환류시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (15 g) 상에서 에틸 아세테이트-메탄올 (8:1) 로 크로마토그래피하여 N-[3-[4-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 자주색 무정형 분말로 수득하였다 (285 mg, 66%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.62-7.50 (1H, m), 7.40-7.15 (5H, m), 7.01 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.62-6.50 (2H, m), 5.74 (1H, dd, J=6.0 및 2.2 Hz), 3.54-3.40 (1H, m), 3.36-3.26 (2H, m), 3.26-3.12 (2H, m), 3.18 (2H, s), 2.67 (4H, t, J=7.4 Hz), 1.95-1.40 (4H, m).

IR (KBr) : 3294, 2935, 1714, 1635, 1506, 1282, 1156, 732 cm⁻¹.

2) N-[3-[4-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드의 합성

메탄올 (5.0 ml) 중 N-[3-(4-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-1-일)프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 (261 mg, 0.549 mmol) 의 교반용액에 농축 염산 (0.8 ml) 을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간동안 교반시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켜 N-[3-[4-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-1-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드를 오렌지색무정형 분말 형태로 수득하였다 (295 mg, 98%).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.82-8.70 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.40-7.15 (6H, m), 7.10 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.63 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.00-2.70 (8H, m), 2.64 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.20-1.85 (4H, m), 1.80-1.50 (4H, m).

IR (KBr) : 3219, 2937, 1652, 1538, 1500, 1455, 1291, 1216, 786, 757 cm⁻¹

C₂₆H₃₁Cl₂N₅O₂S · 2.5H₂O 에 대한 기본분석

계산치 : C, 52.61; H, 6.11; N, 11.80.

실측치 : C, 52.88; H, 6.18; N, 11.58.

실시예 175

N-[1-[3-(4-아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드의 합성

아세트니트릴 (20 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 디히드로클로리드 (400 mg, 1.07 mmol), 트리에틸아민 (539 mg, 5.33 mmol), 소듐 요오드 (192 mg, 1.28 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데센 (326 mg, 2.14 mmol) 의 교반용액에 3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로필 메탄술포네이트 (423 mg, 1.28 mmol) 을 실온에서 첨가하였다. 질소하에서 1 일동안 환류시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (20 g) 상에서 에틸 아세테이트-메탄올 (3:1) 로 크로마토그래피하여 N-[1-(3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드를 자주색 무정형 형태로 수득하였다 (350 mg, 61%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.00 (4H, m), 6.80-6.58 (3H, m), 6.45-6.38 (1H, m), 5.79 (1H, dd, J=5.8 및 1.4 Hz), 5.65-5.55 (1H, m), 3.90-3.70 (1H, m), 2.95-2.78 (2H, m), 2.70-2.50 (2H, m), 2.45-2.30 (2H, m), 2.20-1.58 (8H, m), 1.43 (9H, s).

2) N-[1-[3-(4-아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드의 합성

N-[1-[3-(4-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 (350 mg, 0.656 mmol) 에 농축 염산 (1.5 ml) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 혼합물에 메탄올을 첨가하여 N-[1-[3-(4-아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복스아미드 트리히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하고 (251 mg, 71%), 여과에 의해 수집하고, 메탄올로 세정하였다.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.80-8.70 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.40-7.15 (6H, m), 6.94 (1H, d,

$J=9.6$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.00-3.20 (3H, m), 3.20-2.80 (6H, m), 2.80-2.60 (2H, m), 2.20-1.80 (6H, m).

IR (KBr) : 3000, 2557, 1653, 1631, 1515, 1498, 1299, 1216, 1116, 823, 782 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.57; H, 5.84; N, 12.29.

실측치 : C, 50.60; H, 5.77; N, 12.33.

실시에 176

N-[1-[3-(3-아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 트리히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[3-(3-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (20 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 (400 mg, 1.07 mmol), 트리에틸아민 (539 mg, 5.33 mmol), 소듐 요오드 (192 mg, 1.28 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데센 (326 mg, 2.14 mmol) 의 교반용액에 3-(3-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로필 메탄술포네이트 (423 mg, 1.28 mmol) 를 실온에서 첨가하였다. 질소하에서 16 시간동안 환류시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (15 g) 상에서 에틸 아세테이트-메탄올 (3:1) 로 크로마토그래피하여 N-[1-[3-(3-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 자주색 무정형 분말 형태로 수득하였다 (413 mg, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.23-7.00 (3H, m), 6.85 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.70-6.50 (4H, m), 5.90-5.75 (1H, m), 5.78 (1H, dd, $J=5.8$ 및 1.8 Hz), 4.00-3.75 (1H, m), 3.00-2.80 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.43 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.30-1.55 (8H, m), 1.51 (9H, s).

2) N-[1-[3-(3-아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 트리히드로클로리드의 합성

N-[1-[3-(3-t-부톡시카르보닐아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (392 mg, 0.735 mmol) 에 농축 염산 (1.5 ml) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 에탄올을 첨가하여 N-[1-[3-(3-아미노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 트리히드로클로리드를 오렌지색 결정 형태로 수득하고 (265 mg, 66%), 여과에 의해 수집하고, 에탄올로 세정하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.85-8.75 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.50-7.36 (1H, m), 7.32-7.16 (5H, m), 6.96 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 4.20-3.20 (4H, m), 3.20-2.80 (5H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.20-1.80 (6H, m).

IR (KBr) : 3050, 1633, 1567, 1540, 1498, 1307, 1220, 1112, 782 cm^{-1}

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 기본분석

계산치 : C, 50.57; H, 5.84; N, 12.29.

실측치 : C, 50.27; H, 5.92; N, 12.05.

실시에 177

N-[1-[3-(4-시아노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[1-[3-(4-시아노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트니트릴 (20 ml) 중 N-(피페리딘-4-일)-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드 (400 mg, 1.07 mmol), 트리에틸아민 (539 mg, 5.33 mmol), 소듐 요오드 (192 mg, 1.28 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데센 (326 mg, 2.14 mmol) 의 교반용액에 3-(4-시아노페닐)프로필 메탄술포네이트 (307 mg, 1.28 mmol) 를 실온에서 첨가하였다. 질소하에서 14 시간동안 환류시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (20 g) 상에서 에틸 아세테이트-메탄올 (2:1) 로 크로마토그래피하여 N-[1-[3-(4-시아노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 자주색 오일 형태로 수득하였다 (298 mg, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.06 (1H, s), 6.75-6.55 (3H, m), 5.79 (1H, dd, $J=6.0$ 및 1.6 Hz), 5.56 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 3.92-3.70 (1H, m), 2.92-2.75 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.36 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.20-2.02 (2H, m), 2.02-1.88 (2H, m), 1.88-1.76 (2H, m), 1.60-1.40 (2H, m).

IR (neat) : 3209, 2943, 2227, 1615, 1540, 1508, 1482, 1286, 1156, 734 cm^{-1}

2) N-[1-[3-(4-시아노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (4.0 ml) 중 N-[1-[3-(4-시아노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (298 mg, 0.672 mmol) 의 교반용액에 농축 염산 (1.5 ml) 을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간동안 교반시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켜 N-[1-[3-(4-시아노페닐)프로판-1-일]피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색 무정형 분말 형태로 수득하였다 (324 mg, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.85-8.75 (1H, m), 7.79 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.32-7.10 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.00-3.20 (3H, m), 3.15-2.90 (2H, m), 2.80-2.65 (2H, m), 2.20-1.90 (4H, m), 1.90-1.80 (2H, m).

IR (KBr) : 3037, 2939, 2223, 1633, 1500, 1307, 1220, 1114, 776 cm^{-1}

실시에 178

N-[3-[1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-4-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

1) N-[3-[1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-4-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드의 합성

아세트노트릴 (10 ml) 중 5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복실산 (900 mg, 4.12 mmol) 및 N-히드록시숙신이미드 (948 mg, 8.24 mmol) 의 교반용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 디히드로클로리드 (1.58 g, 8.24 mmol) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 아세트노트릴 (20 ml) 중 4-(3-아미노프로판-1-일)-1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진 (1.38 g, 5.01 mmol), 트리에틸아민 (459 mg, 4.54 mmol) 및 118-디아자비시클로[5.4.0]운데센 (1.25 g, 8.24 mmol) 의 용액을 첨가하였다. 실온에서 1 일동안 교반시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 브라인으로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (60 g) 상에서 에틸 아세테이트-메탄올 (5:1) 로 크로마토그래피하여 N-[3-[1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-4-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드를 자주색 무정형 분말 형태로 수득하였다 (978 mg, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.10 (5H, m), 7.02 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.66-6.50 (2H, m), 5.72 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 3.60-3.20 (6H, m), 3.17 (2H, s), 2.75-2.60 (4H, m), 2.53 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.00-1.78 (2H, m), 1.78-1.60 (2H, m).

IR (KBr) : 3248, 2941, 1639, 1544, 1504, 1482, 1282, 1155, 734 cm^{-1}

2) N-[3-[1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-4-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드의 합성

에탄올 (12.0 ml) 중 N-[3-[1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-4-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 (954 mg, 2.01 mmol) 의 교반용액에 농축 염산 (4.5 ml) 을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간동안 교반시킨 후, 반응혼합물을 진공상태에서 농축시켜 N-[3-[1-(3-페닐프로판-1-일)-2-옥소피페라진-4-일]프로판-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 디히드로클로리드를 오렌지색무정형 분말 형태로 수득하였다.

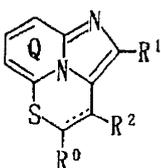
산업상이용가능성

화합물 (1) 또는 그의 염은 탁월한 LDL 수용체 저하, 혈지방 저하, 혈당 저하 및 당뇨병 복합증-개선작용을 갖는다. 따라서, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 아테롬성 동맥경화증, 과지방혈증, 당뇨병, 당뇨병 복합증s, 등을 위한 안전하고 유용한 예방 및 치료 약품이 될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 식의 화합물 또는 그의 염:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

R^0 , R^1 및 R^2 중 하나는 $-Y^0-Z^0$ 이고, 나머지 2 개의 기는 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

Y^0 는 결합 또는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

Z^0 는 산소, 질소, $-CO-$, $-CS-$, $-SO_2N(R^3)-$ (R^3 은 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이다), 또는 $-S(O)_n-$ (n 은 0, 1 또는 2 이다) 를 통해 결합할 수 있는 염기성기이고;

===== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

청구항 2

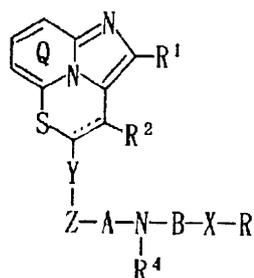
제 1 항에 있어서, R^0 은 $-Y^0-Z^0$ (Y^0 및 Z^0 는 청구항 1 에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다) 인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, Z^0 은 분자량 1000 이하의 기인 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 염인 화합물:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

A 및 B 는 독립적으로 $-CON(R^{4a})-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^{4a})-$ 를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기 이고;

X 는 결합, 산소, 황, $-N(R^5)CO-$, $-CO(R^5)-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^5)-$ 이고;

Y 는 결합, $-CH=CH-$ 또는 $-CH=CH-$  이고;

Z 는 $-CO-$, $-COO-$, $-CON(R^3)-$, $-SO_2N(R^3)-$ 또는 $-S(O)_m$ (m 은 0, 1 또는 2 이다) 이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R^3 , R^4 , R^{4a} 및 R^5 은 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이거나; 또는

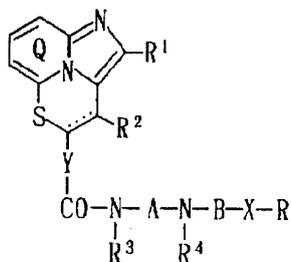
R^3 및 A, R^4 및 A, R^4 및 B, R^4 및 R^5 , 또는 R^4 및 R 은 독립적으로 서로에게 결합하여 고리를 형성할 수 있고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

===== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

청구항 5

제 1 항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 염인 화합물:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

A 및 B 는 독립적으로 $-CON(R^{4a})-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^{4a})-$ 를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기 이고;

X 는 결합, 산소, 황, $-N(R^5)CO-$, $-CO(R^5)-$, $-CO-$ 또는 $-N(R^5)-$ 이고;

Y 는 결합, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는  이고;

Z 는 $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CON}(\text{R}^3)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_m$ (m 은 0, 1 또는 2 이다) 이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R^3 , R^4 , R^{4a} 및 R^5 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이거나; 또는

R^3 및 A , R^4 및 A , R^4 및 B , R^4 및 R^5 , 또는 R^4 및 R 은 독립적으로 서로에게 결합하여 고리를 형성할 수 있고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

==== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

청구항 6

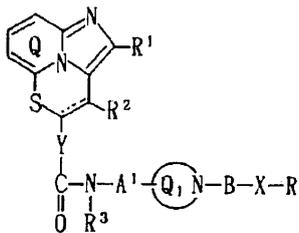
제 5 항에 있어서, A 및 B 는 독립적으로 알킬렌기이고; X 는 결합이고; R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소이거나 또는 임의치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 아랄킬 또는 아릴기인 화합물.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; X 는 결합이고; Y 는 결합,  또는  이고; A 및 B 는 독립적으로 C_{1-15} 알킬렌기이고; R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소이고; R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소이거나 또는 C_{1-15} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-18} 알케닐, C_{7-16} 아랄킬 또는 C_{6-14} 아릴기이고; R 은 C_{6-14} 아릴기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 염인 화합물:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

고리 Q_1 은 임의치환된 질소-함유 복소환 고리이고;

A^1 은 결합 또는 $-\text{CON}(\text{R}^{4a})-$, $-\text{CO}-$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^{4a})-$ 를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

B 는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

X 는 결합, 산소, 황, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}-$, $-\text{CO}(\text{R}^5)-$, $-\text{CO}-$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 이고;

Y 는 결합, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는  이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R^3 , R^{4a} 및 R^5 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이거나; 또는

R^3 및 A^1 은 서로 결합되어 고리를 형성할 수 있고;

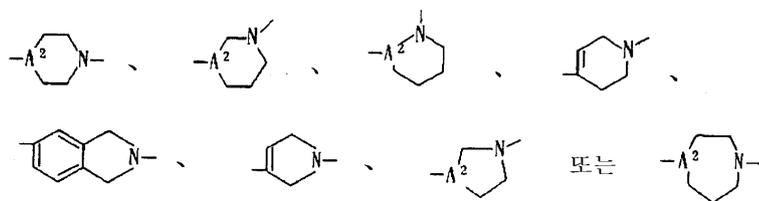
R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

==== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

청구항 9

제 8 항에 있어서, 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R^1 및 R^2 는 수소이고; R^3 은 수소이거나 또는 C_{1-15} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-18} 알케닐, C_{7-16} 아랄킬 또는 C_{6-14} 아릴기이고; A^1 은 (i) 결합, (ii) 히드록시, 옥소 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 C_{1-15} 알킬렌기, (iii) C_{2-16} 알케닐렌기 또는 (iv) 페닐렌기이고; B 는 (i) 히드록시, 옥소 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 C_{1-15} 알킬렌기, (ii) C_{2-16} 알케닐렌기 또는 (iii) 페닐렌

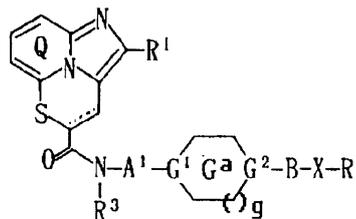
기이고; 고리 Q₁ 은 하기 식의 기인 화합물:



(식중, A² 는 =C 또는 CH 이고; X 는 결합, 산소, 황 또는 -CON(R⁵)- 이고; R⁵ 는 수소 또는 C₁₋₁₅ 알킬기이다).

청구항 10

제 1 항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 염인 화합물:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

A¹ 은 결합 또는 -CON(R^{4a})-, -CO- 또는 -N(R^{4a})- 를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

B 는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

X 는 결합, 산소, 황, -N(R⁵)CO-, -CON(R⁵)-, -CO- 또는 -N(R⁵)- 이고;

R¹ 은 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R³, R^{4a} 및 R⁵ 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

G¹ 및 G² 중 하나는 N 이고, 다른 하나는 CH 또는 N 이고;

고리 G^a 는 임의치환된 고리이고;

g 는 0, 1 또는 2 이고;

==== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

청구항 11

제 10 항에 있어서, 고리 Q 는 니트로, 히드록시, 시아노, 카르바모일, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬-카르바모일, 카르복시, C₁₋₄ 알콕시-카르보닐, 술폰, 할로겐, C₁₋₄ 알콕시, 페녹시, 나프톡시, 벤질옥시, 할로페녹시, C₁₋₄ 알킬티오, 머캅토, 페닐티오, 피리딜티오, C₁₋₄ 알킬술피닐, 페닐술피닐, C₁₋₄ 알킬술폰닐, 페닐술폰닐, 아미노, C₁₋₃ 아실아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 피리딘 고리인 화합물.

청구항 12

제 10 항에 있어서, A¹ 은 결합이거나, 또는 -CON(R^{4a})-, -CO- 또는 -N(R^{4a})- (R^{4a} 는 청구항 10 에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다) 를 통해 결합될 수 있는 C₁₋₁₅ 알킬렌 또는 C₂₋₁₆ 알케닐렌기인 화합물.

청구항 13

제 10 항에 있어서, B 는 C₁₋₁₅ 알킬렌 또는 C₂₋₁₆ 알케닐렌기인 화합물.

청구항 14

제 10 항에 있어서, X 는 결합, 산소, 황, -CONH- 또는 -CO- 인 화합물.

청구항 15

제 10 항에 있어서, R¹ 은 (1) 수소, (2) 할로겐, (3) C₁₋₆ 알킬, 페닐, C₇₋₁₀ 아랄킬, 포르밀, C₁₋₆ 알킬카르보닐, 페닐옥시카르보닐, C₇₋₁₀ 아랄킬옥시-카르보닐, 피라닐, 푸라닐 또는 실릴기로 치환될 수 있는 히드록시기, (4) C₁₋₁₅ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₈ 알케닐, C₇₋₁₆ 아랄킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴기, 또는 (5) C₁₋₆ 알

콕시-카르보닐, 모노-C₁₋₆ 알킬카르바모일, 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일 또는 C₁₋₁₀ 알카노일기인 화합물.

청구항 16

제 10 항에 있어서, R³ 는 수소이거나 또는 C₁₋₁₅ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₈ 알케닐, C₇₋₁₆ 아랄킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴기인 화합물.

청구항 17

제 10 항에 있어서, R 은

(1) (i) 니트로, (ii) 히드록시, (iii) 시아노, (iv) 카르바모일, (v) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬카르바모일, (vi) 카르복시, (vii) C₁₋₄ 알콕시-카르보닐, (viii) 술포, (ix) 할로겐, (x) C₁₋₄ 알콕시, (xi) 페녹시, (xii) 할로페녹시, (xiii) C₁₋₄ 알킬티오, (xiv) 머캅토, (xv) 페닐티오, (xvi) 피리딜티오, (xvii) C₁₋₄ 알킬술폰, (xviii) C₁₋₄ 알킬술폰, (xix) 아미노, (xx) C₁₋₃ 알카노일아미노, (xxi) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노, (xxii) 4- 내지 6-원 고리형 아미노, (xxiii) C₁₋₃ 알카노일, (xxiv) 벤조일 및 (xxv) 5- 내지 10-원 복소환기로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 5 개의 치환체로 치환될 수 있는 C₁₋₁₅ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬 또는 C₂₋₁₈ 알케닐기;

(2) (i) 할로겐, (ii) C₁₋₄ 알킬, (iii) C₂₋₆ 알케닐, (iv) C₁₋₃ 알카노일, (v) C₁₋₄ 알콕시, (vi) 니트로, (vii) 시아노, (viii) 히드록시, (ix) C₁₋₄ 알콕시-카르보닐, (x) 카르바모일, (xi) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬-카르바모일 및 (xii) 모노- 또는 디-C₂₋₄ 알케닐-카르바모일로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환될 수 있는 C₇₋₁₆ 아랄킬기;

(3) (i) 할로겐, (ii) C₁₋₄ 알킬, (iii) C₁₋₄ 할로알킬, (iv) C₁₋₄ 할로알콕시, (v) C₁₋₄ 알콕시, (vi) C₁₋₄ 알킬티오, (vii) 히드록시, (viii) 카르복시, (ix) 시아노, (x) 니트로, (xi) 아미노, (xii) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노, (xiii) 포르밀, (xiv) 머캅토, (xv) C₁₋₄ 알킬-카르보닐, (xvi) C₁₋₄ 알콕시-카르보닐, (xvii) 술포, (xviii) C₁₋₄ 알킬술폰, (xix) 카르바모일, (xx) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬-카르바모일, (xxi) 옥소 및 (xxii) 티옥소로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환될 수 있는 C₆₋₁₄ 아릴기; 또는

(4) 각각은 (i) 할로겐, (ii) C₁₋₄ 알킬, (iii) C₁₋₄ 할로알킬, (iv) C₁₋₄ 할로알콕시, (v) C₁₋₄ 알콕시, (vi) C₁₋₄ 알킬티오, (vii) 히드록시, (viii) 카르복시, (ix) 시아노, (x) 니트로, (xi) 아미노, (xii) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노, (xiii) 포르밀, (xiv) 머캅토, (xv) C₁₋₄ 알킬-카르보닐, (xvi) C₁₋₄ 알콕시-카르보닐, (xvii) 술포, (xviii) C₁₋₄ 알킬술폰, (xix) 카르바모일, (xx) 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬-카르바모일, (xxi) 옥소 및 (xxii) 티옥소로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환될 수 있는, 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4 개의 이종원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단일고리형 복소환기 또는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 6 개의 이종원자를 함유하는 융합 이중고리형 복소환기인 화합물.

청구항 18

제 10 항에 있어서, 고리 G^a 는 옥소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환체로 치환될 수 있는 고리인 화합물.

청구항 19

제 10 항에 있어서, 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R³ 는 수소이고; G¹ 은 CH 이고; G² 는 N 이고; g 는 1 이고; R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기인 화합물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 고리 G^a 는 비치환 고리인 화합물.

청구항 21

제 19 항에 있어서, A¹ 은 결합 또는 C₁₋₆ 알킬렌기인 화합물.

청구항 22

제 19 항에 있어서, A¹ 은 결합인 화합물.

청구항 23

제 19 항에 있어서, B 는 C₁₋₆ 알킬렌기인 화합물.

청구항 24

제 19 항에 있어서, X 는 결합인 화합물.

청구항 25

제 10 항에 있어서, 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R³ 는 수소이고; A¹ 은 결합이고; G¹ 은 CH 이고; G² 는 N 이고; 고리 G^a 는 옥소 및 C₁₋₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환체로 치환될 수 있는 고리이고; g 는 1 이고; B 는 C₁₋₆ 알킬렌기이고; X 는 결합이고; R 은 임의치환된 페닐기 인 화합물.

청구항 26

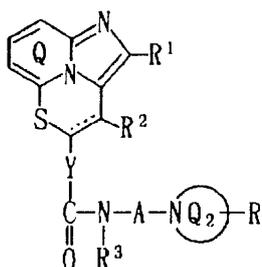
제 25 항에 있어서, 고리 G^a 는 비치환 고리인 화합물.

청구항 27

제 25 항에 있어서, R 이 할로겐, 히드록시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 페닐기인 화합물.

청구항 28

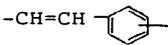
제 1 항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 염인 화합물:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

고리 Q₂ 는 임의치환된 질소-함유 복소환 고리이고;

A 는 -CON(R^{4a})-, -CO- 또는 -N(R^{4a})-을 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

Y 는 결합, -CH=CH- 또는  이고;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R³ 및 R^{4a} 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이거나; 또는

R³ 및 A 는 서로 결합하여 고리를 형성할 수 있고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

==== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

청구항 29

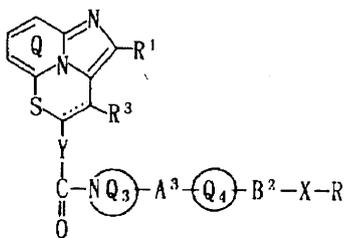
제 28 항에 있어서, 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R² 는 수소이고; R³ 은 수소이거나 또는 C₁₋₁₅ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₈ 알케닐, C₇₋₁₆ 아랄킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴기이고; A 는 (i) 히드록시, 옥소 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있는 C₁₋₁₅ 알킬렌기, (ii) C₂₋₁₆ 알케닐렌기 또는 (iii) 페닐렌기이고; 고리 Q₂ 는 하기 식의 기인 화합물:



(식중, B¹ 은 =C, CH 또는 N 이다).

청구항 30

제 1 항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 염인 화합물:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

고리 Q₃ 및 Q₄ 는 독립적으로 임의치환된 질소-함유 복소환 고리이고;

A³ 및 B² 는 독립적으로 결합 또는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

X 는 결합, 산소, 황, -N(R⁵)CO-, -CON(R⁵)-, -CO- 또는 -N(R⁵)- 이고 ;

Y 는 결합, -CH=CH- 또는  이고;

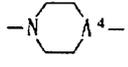
R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

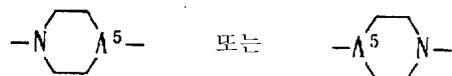
R⁵ 는 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이고;

R 은 임의치환된 탄화수소기 또는 임의치환된 복소환기이고;

==== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

청구항 31

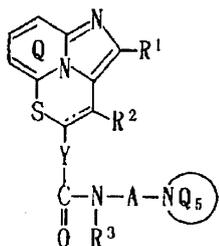
제 30 항에 있어서, 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R² 는 수소이고; A³ 및 B² 는 독립적으로 결합 또는 C₁₋₁₅ 알킬렌, C₂₋₁₆ 알케닐렌 또는 페닐렌기이고; 고리 Q₃ 는 식  (식중, A⁴ 는 =C 또는 CH 이다) 의 기이고; 고리 Q⁴ 는 하기 식:



(A⁵ 는 =C 또는 CH 이다) 인 화합물.

청구항 32

제 1 항에 있어서, 하기 식의 화합물 또는 그의 염인 화합물:



[식중, 고리 Q 는 임의치환된 피리딘 고리이고;

고리 Q 는 임의치환된 질소-함유 복소환 고리이고;

A 는 -CON(R^{4a})-, -CO- 또는 -N(R^{4a})-를 통해 결합될 수 있는 임의치환된 2가 탄화수소기이고;

Y 는 결합, -CH=CH- 또는  이고;

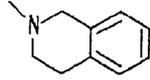
R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소, 할로겐, 임의치환된 히드록시기, 임의치환된 탄화수소기 또는 아실기이고;

R³ 및 R^{4a} 는 독립적으로 수소 또는 임의치환된 탄화수소기이고;

==== 는 단일결합 또는 이중결합이다].

청구항 33

제 32 항에 있어서, 고리 Q 는 비치환 피리딘 고리이고; R¹ 및 R² 는 수소이고; R³ 은 수소이거나 또는 C₁₋₁₅ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₈ 알케닐, C₇₋₁₆ 아릴킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴기이고; A 는 C₁₋₁₅ 알킬렌, C₂₋₁₆ 알



케닐렌 또는 페닐렌기이고; 고리 Q₅ 는 식

청구항 34

제 1 항에 있어서, (R)-N-[1-(1,4-벤조디옥산-2-일메틸)피페리딘-4-일메틸]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 화합물.

청구항 35

제 1 항에 있어서, N-[1-(3-페닐프로필)피페리딘-4-일메틸]-3-(5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-일)아크릴아미드 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 화합물.

청구항 36

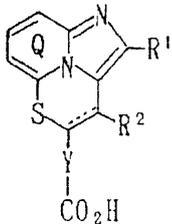
제 1 항에 있어서, N-[4-(4-페닐피페리딘-1-일)부탄-1-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 화합물.

청구항 37

제 1 항에 있어서, N-[1-(3-페닐프로판-1-일)피페리딘-4-일]-5-티아-1,8b-디아자아세나프틸렌-4-카르복사미드 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 화합물.

청구항 38

하기 식:

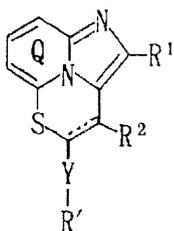


[식중, 모든 기호는 청구항 5 에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

의 화합물 또는 그의 염을 식 R³-NH-A-N(R⁴)-B-X-R [식중, 모든 기호는 청구항 5 에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다] 의 화합물 또는 그의 염과 축합시키는 것을 특징으로 하는 청구항 5 의 화합물의 제조방법.

청구항 39

하기 식의 화합물 또는 그의 염:



[식중, R' 은 임의보호된 COOH, CH₂OH 또는 CHO 기이고; 기타 기호는 청구항 4 에서 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다].

청구항 40

청구항 1 의 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 41

제 40 항에 있어서, 저밀도 지질단백질 수용체의 상향 조절제인 약제학적 조성물.

청구항 42

제 40 항에 있어서, 혈중 지질 저하용 치료제인 약제학적 조성물.

청구항 43

제 40 항에 있어서, 아테롬성 동맥경화증의 치료제인 약제학적 조성물.