

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61K 31/445  
A61K 31/44

(11) 공개번호   특1998-703257  
(43) 공개일자   1998년10월15일

(21) 출원번호	특1997-706661		
(22) 출원일자	1997년09월24일		
번역문제출일자	1997년09월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 96/003306	(87) 국제공개번호	WO 96/030017
(86) 국제출원출원일자	1996년03월20일	(87) 국제공개일자	1996년10월03일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 EA EURASIAN특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기스스탄 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 아이슬란드 일본 키르기스스탄 대한민국 카자흐스탄 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽골 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바크 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 러시아 싱가포르		
(30) 우선권주장	8/410,442 1995년03월24일 미국(US)		
(71) 출원인	쉐링 코포레이션   딕커 에릭 에스 미국 뉴저지주 07033 케닐워스 갠로핑 힐 로오드 2000		
(72) 발명자	아폰소 아드리아노 미국 뉴저지주 07006 웨스트 칼드웰 우드미어 로오드 100 켈리 조셉 엠 미국 뉴저지주 08859 파를린 프린스톤 로오드 112 올린 로날드 엘 미국 뉴저지주 07090 웨스트필드 마운틴 애브뉴 406		
(74) 대리인	이병호, 최달용		

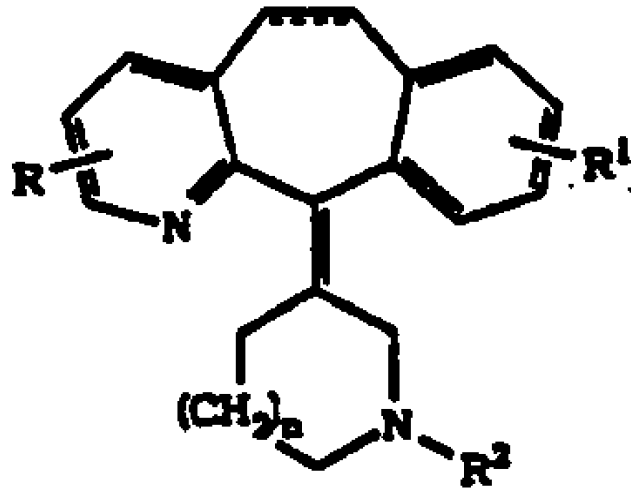
**심사청구 : 있음**

**(54) G-단백질 기능 억제 및 증식성 질환 치료에 유용한 트리사이클릭 화합물**

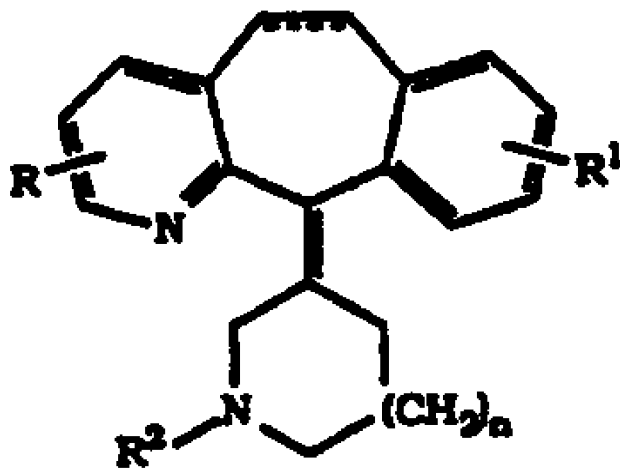
**요약**

Ras 작용을 억제함으로써, 세포 성장을 억제하는 방법이 기술되어 있다. 본 방법은 Ia, Ib 또는 Ic의 신규 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염의 투여를 포함한다.

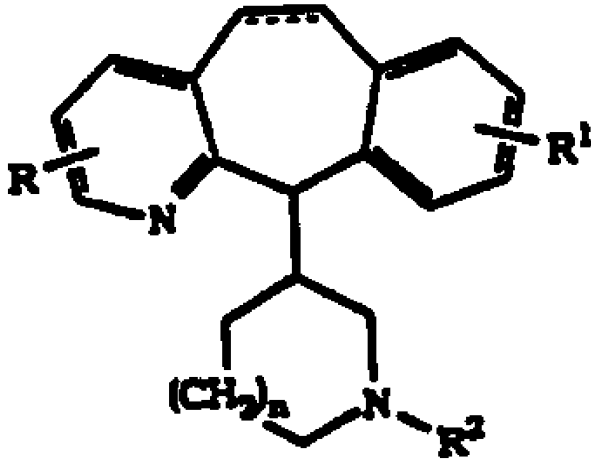
[화학식 1a]



[화학식 1b]



[화학식 1c]



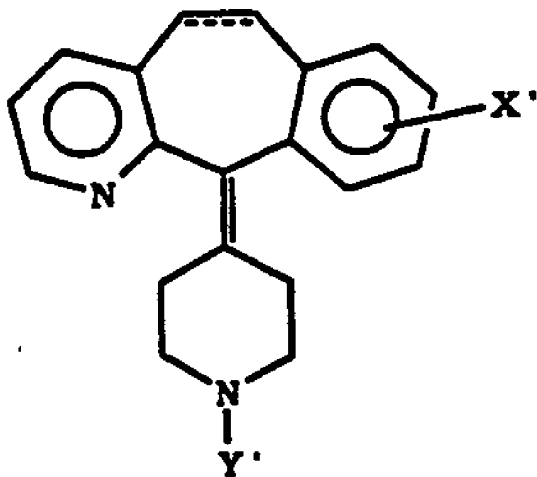
상기 화학식 1a, 1b 및 1c에서,

R 및 R<sup>1</sup>은 H, 알킬, 할로게노, OH, 알콕시, NH<sub>2</sub>, 알킬아미노, 디알킬아미노, CF<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 또는 CONHR<sup>4</sup>이며, R<sup>2</sup>는 R<sup>5</sup>C(O)-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>SCH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>OC(O)-, R<sup>5</sup>NHC(O)-, R<sup>5</sup>C(O)C(O)- 또는 R<sup>5</sup>SC(O)-이고, R<sup>5</sup>는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐 또는 헤테로사이클로알킬이며, R<sup>6</sup>은 알킬이거나, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>는 카보사이클릭 환이고, n은 0 또는 1이다.

### 명세서

### 배경기술

1992년 7월 9일에 공개된 국제 특허공보 제W092/11034호는 항신생물제 및 하기 화학식의 상승제를 동시에 투여함으로써, 항신생물제에 대해 내성이 있는 종양의 항신생물제에 대한 감도를 증가시키는 방법을 기술하고 있다 :



(상기 화학식에서, Y¹은 수소, 치환된 카복실레이트 또는 치환된 설포닐이다)

이러한 상승제의 예로는 로라타딘과 같은 11-(4-피페리딜리덴)-5H-벤조[5, 6]사이클헵타[1, 2-b]피리딘이 포함된다.

형질전환 잠재력을 획득하기 위하여, Ras 온코단단백질의 전구체는 카복실 말단 테트라펩티드에 위치한 시스테인 잔기의 파니실화(farnesylation)를 수행해야만 한다. 따라서, 이러한 변형을 촉매화하는 효소의 억제제인, 파니실 단백질 전이효소가, Ras가 형질전환에 기여하는 종양의 항암제로서 제안되고 있다. 돌연변이된 온코진성 형태의 Ras가 많은 사람의 암에서, 대부분의 경우에는 결장 및 직장암의 50% 이상에서

종종 발견된다(참조 : Kohl et al., Science, Vol, 260, 1834 내지 1837, 1993).

파니실 단백질 전이효소의 억제에 유용한 화합물이 선행 기술 분야에 요구되고 있다. 이러한 요구는 본 발명에 의해서 제공된다.

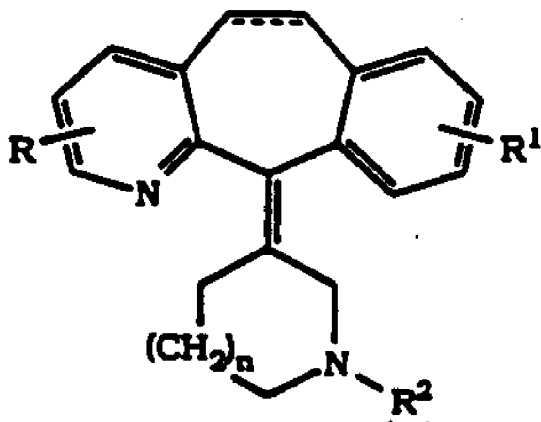
발명의 요약

본 발명은 (i) 게라닐게라닐 단백질 전이효소 1은 아닌, FPT를 시험관내에서 효능있게 억제하고, (ii) 게라닐게라닐 수용체로 처리되는 형질전환 Ras의 형태로 의해서는 아닌, 파니실 수용체인 Ras의 형태에 의해서 유도되는 표현형변화를 차단하고, (iii) 게라닐게라닐 수용체로 처리되는 Ras가 아닌, 파니실 수용체인 Ras의 세포내 공정을 차단하고, (iv) 형질전환 Ras에 의해 유도되는 배양시의 이상 세포 성장을 차단하는, 트리아이클릭 화합물을 사용한 파니실 단백질 전환효소(farnesyl protein transferase ; FPT)의 억제 방법을 제공한다.

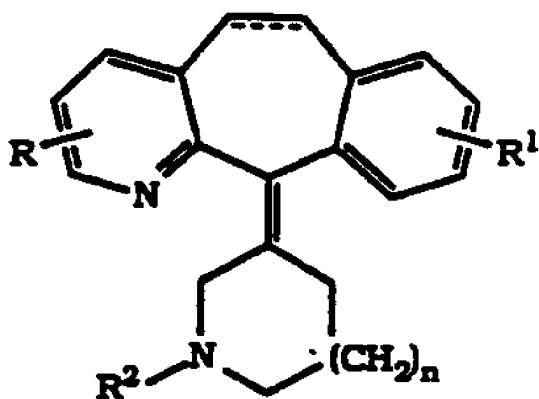
또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 유효량 투여함으로써, 형질전환된 세포를 포함한, 세포의 이상 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 세포의 이상 성장은 (1) 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양 세포(종양) ; (2) 다른 유전자에서 온코진성 돌연변이의 결과로서 Ras 단백질이 활성화되는 종양 세포 및 (3) 이상형 Ras 활성화가 일어나는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포의 이상 성장을 포함한, 정상적인 조절 메카니즘과 무관한 세포 성장(예 ; 접촉 억제의 손실)을 의미한다.

본 발명은 하기 화학식 1a, 1b 및 1c의 화합물 및 억제학적으로 허용되는 이들의 염을 제공한다.

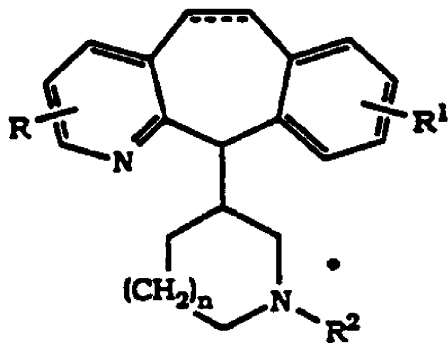
[화학식 1a]



[화학식 1b]



[화학식 1c]



상기 화학식 1a, 1b 및 1c에서,

R 및 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 할로게노, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)아미노, CF<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 및 CONHR<sup>4</sup>로부터 선택되며, R<sup>2</sup>는 R<sup>5</sup>C(O)-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>SCH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>OC(O)-, R<sup>5</sup>NHC(O)-, R<sup>5</sup>C(O)C(O)- 또는 R<sup>5</sup>OC(O)-이고, R<sup>3</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 아릴이며, R은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고, R<sup>5</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 헤테로아릴(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐 또는 헤테로사이클로알킬이며, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬을 나타내거나, R<sup>6</sup> 그룹은 모두 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릭 환을 포함하고, n은 0 또는 1이며, 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

본 발명은 본 명세서에 기술된 유효량의 트리사이클릭 화합물을 종양 성장의 억제를 필요로 하는 포유동물(예 : 사람)에 투여함으로써 당해 종양 성장을 억제하는 방법을 또한 제공한다. 특히, 본 발명은 위에서 기술한 화합물을 유효량 투여함으로써 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 억제될 수 있는 종양의 예로는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 폐암(예 : 폐선암), 췌장암(예 : 외분비 췌장암과 같은 췌장암), 결장암(예 : 결장선암 및 결장선종과 같은 결장직장암), 골수성 백혈병(예 : 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia : AML)), 갑상선 모낭암, 방광암 및 골수형성 이상 증후군(MDS)이 포함된다.

본 발명은 또한, Ras 단백질이 다른 유전자에서 온코진성 돌연변이의 결과로서 이상형으로 활성화되는, 즉 Ras 유전자 자체는 온코진성 형태로 돌연변이에 의해 활성화되지 않는 양성 및 악성의 증식성 질환을 억제하는 방법을 제공하는데, 이러한 억제는 유효량의 본 명세서에 기술한 트리사이클릭 화합물을 당해 치료를 필요로 하는 포유동물(예 : 사람)에 투여함으로써 성취되리라 여겨진다. 예를 들면, 양성 증식성 질환인 신경성유종증 또는, Ras가 티로신 키나제 온코진(예 : neu, src, abl, lck, lyn, fyn)의 돌연변이 또는 과잉 발현으로 인하여 활성화되는 종양은 본 명세서에 기술한 트리사이클릭 화합물에 의해 억제될 수 있다.

본 발명의 화합물은 파니실 단백질 전이효소 및 온코진 단백질 Ras의 파니실화를 억제한다. 본 발명은 또한, 위에서 기술한 트리사이클릭 화합물을 유효량 투여함으로써 포유동물, 특히 사람의 ras 파니실 단백질 전이효소를 억제하는 방법을 제공한다. 파니실 단백질 전이효소를 억제하기 위하여 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하면 위에서 기술한 양의 치료에 유용하다.

본 발명의 방법에 유용한 트리사이클릭 화합물은 이상 세포 성장을 억제한다. 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 이들 화합물은 G-단백질 이소프레닐화를 차단하여 G-단백질 기능(예 : Ras p21) 억제를 통하여 작용함으로써, 종양 성장 및 암과 같은 증식성 질환 치료에 유용해질 수 있다고 여겨진다. 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 이들 화합물은 ras 파니실 단백질 전이효소를 억제함으로써, ras 형질전환된 세포에 대한 항증식 활성을 나타내리라 여겨진다.

### 발명의 상세한 설명

본 명세서에 사용된 바와 같이, 다음의 용어는 달리 제시되지 않는 한, 하기에서 정의한 바와 같다 :

알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노의 알킬 부분을 포함한, 알킬은 직쇄 또는 측쇄의 탄소수 1 내지 12, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 탄소쇄를 의미한다.

알케닐은 한 개 또는 두 개의 이중 결합을 함유하는 알킬 그룹을 의미한다.

헤테로사이클로알킬은 탄소수 3 내지 7, 바람직하게는 탄소수 4 내지 6의 포화된 카보사이클릭 환을 의미하며, 여기서 카보사이클릭 환은 O, S 및 N으로 부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자에 의해 차단되고, 2- 또는 3-테트라하이드로 푸라닐, 2-, 3- 또는 4-테트라하이드로피라닐, 2- 또는 3-테트라하이드로티에닐, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2- 또는 3-피페라지닐 및 2- 또는 3-디옥사발과 같은, 헤테로사이클로알킬이 포함된다.

아릴은 탄소수 6 내지 10의 카보사이클릭 방향족 그룹(예 : 페닐 또는 나프틸)을 나타내며, 당해 카보사이클릭 그룹은 할로게노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 하이드록시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, 페녹시, CF<sub>3</sub>, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, CH<sub>3</sub>C(O)NH-, CH<sub>3</sub>(O)O-, NO<sub>2</sub> 및 -COOR<sup>8</sup>(여기서, R<sup>8</sup>은 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다)로 부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

할로게노는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

헤테로아릴은 2 내지 9개의 탄소 원자 및 O, S, N 및 N→O(여기서, N→O는 N-옥사이드를 나타낸다)로 부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는, 5 내지 10원 환의 사이클릭 방향족 그룹을 의미하며, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 3- 또는 4-피리딜 N-옥사이드, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티에닐 및 푸라닐과 같은 헤테로아릴을 포함하고, 이때 헤테로아릴 그룹은 할로게노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>- 및 -COOR<sup>8</sup>(여기서, R<sup>8</sup>은 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다)로 부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

환 시스템 위에 그려진 선은 제시된 결합이 치환 가능한 환 탄소 원자 중의 어느 하나에 결합될 수 있음을 나타내는 것이다.

본 발명의 특정 화합물은 상이한 이성체 형태(예 : 에난티오머 및 디아스테레오 이성체)로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 형태 및 라세미 혼합물을 포함한, 혼합물인 모든 이성체를 포함한다. 엔올 형태로 포함된다.

본 발명의 화합물은 수화 형태(예 : 반수화물)를 포함한, 용매화 형태 뿐만 아니라, 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 약제학적으로 허용되는 용매(예 : 물, 에탄올 등)와의 용매화 형태는 본 발명의 목적을 위하여 용매화되지 않은 형태와 동등하다.

특정 트리사이클릭 화합물은 본래 산성으로, 예를 들면, 카복실 또는 펜올성하이드록실 그룹을 갖는 화합물이 있다. 이들 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 금 및 은염이 포함될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 아민(예 : 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민 및 N-메틸글루카민 등)과의 염을 또한 형성할 수 있다.

특정 염기성 트리사이클릭 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염(예 : 산부가염)을 형성한다. 예를 들면, 피리도-질소 원자는 강산과 염을 형성할 수 있지만, 염기성 치환체(예 : 아미노 그룹)를 갖는 화합물은 또한 보다 약산과의 염을 형성한다. 염 형성에 적합한 산의 예로는 당해 분야에 잘 공지되어 있는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산과 다른 무기 및 카복실산이 있다. 염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 통상적인 방법으로 염을 형성함으로써 제조한다. 유리 염기 형태는 염을 적절한 묽은 염기 수용액(예 : 묽은 수성 수산화나트륨, 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산나트륨)으로 처리함으로써 재생성할 수 있다. 유리 염기 형태는 특성의 물리적 특성(예 : 극성 용매 중의 용해도) 면에서, 이들 각각의 염 형태와 다소 상이하지만, 반면에 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위한 이들 각각의 유리 염기 형태와 동등하다.

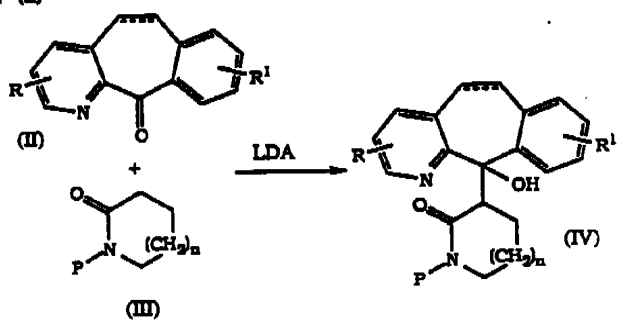
이러한 모든 산 및 염기의 염은 본 발명의 범위내에서 약제학적으로 허용되는 염으로 간주하고자 하며, 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위한 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 간주된다.

다음의 화합물 및 시약은 본 명세서에서 제시되는 약어로 언급된다 ; 트리플루오로아세트산 무수물(TFAA) ; 4-디메틸아미노피리딘(DMAP) ; 메탄올(MeOH) ; 에탄올(EtOH) ; 디메틸 에테르(Et<sub>2</sub>O) ; 트리에틸아민(Et<sub>3</sub>N) ; 에틸 아세테이트(EtOAc) ; 아세트산(HOAc) ; m-클로로퍼벤조산(MCPBA) ; 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) ; 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(DEC) ; 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT) ; N-메틸모르폴린(NMM) ; 디메틸포름아미드(DMF).

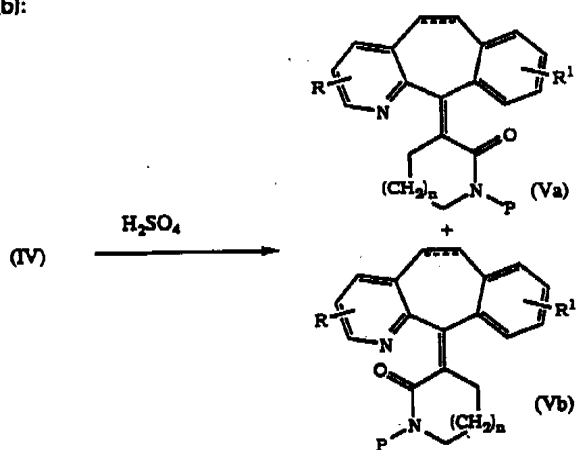
화학식 1a 및 1b의 화합물은 반응식 1에 제시된 공정에 의해 제조할 수 있다.

[반응식 1]

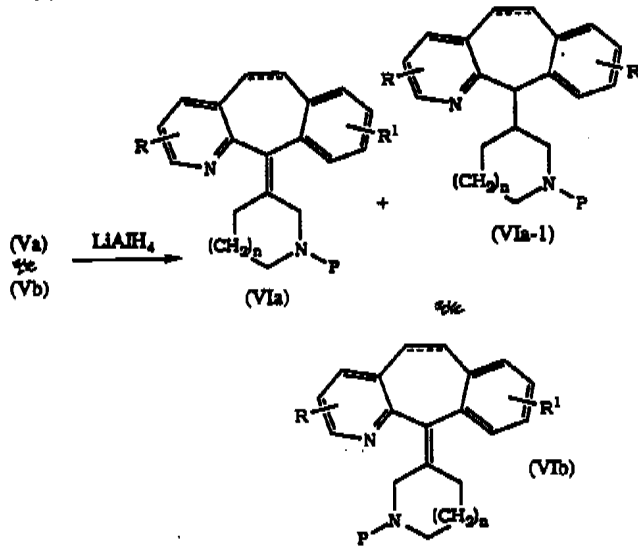
단계 (a)



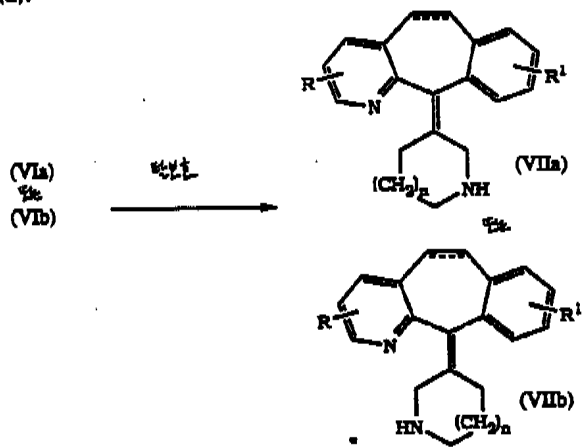
단계 (b):



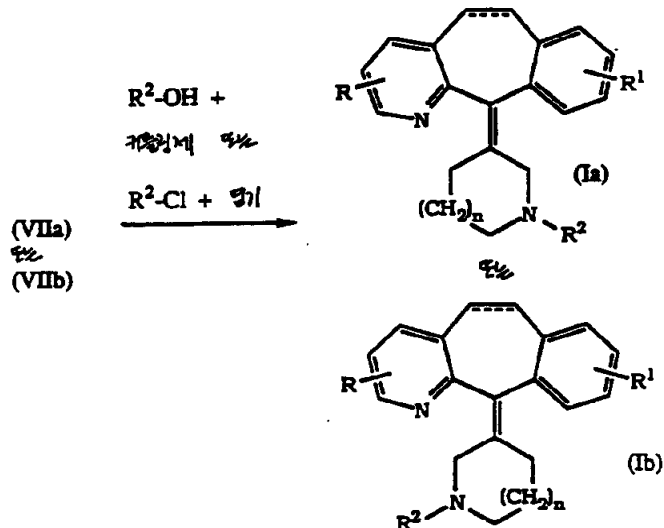
단계 (c):



단계 (d):



단계 (e):



반응식 1의 단계(a)에서, 화학식 III의 보호된 락탐(여기서, P는 CH<sub>3</sub>, 벤질 또는 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>-와 같은, 아민 보호 그룹이고, n은 위에서 정의한 바와 같다)은 LDA 처리한 다음, -100 내지 0°C, 바람직하게는 -80 내지 -20°C에서 화학식 II의 케톤(여기서, R 및 R<sup>1</sup>은 위에서 정의한 바와 같고, 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다)과 반응시켜 화학식 IV의 알코올을 형성한다.

단계(b)에서는, 단계 (a)로부터 수득한 알코올 IV을 친한 황산으로 처리하여 탈수시킴으로써, 이성체 화합물 Va 및 Vb의 혼합물을 형성한다. 화합물 Va 및 Vb는, 예를 들면, 칼럼 크로마토그래피로 분리하고, 단일 이성체 Va 또는 Vb를 단계 (c)에서 사용한다.

단계 (c)에서는, 화합물 Va 또는 Vb를 -40 내지 40°C, 바람직하게는 -10 내지 20°C, 가장 바람직하게는



약 0°C에서 적절한 용매(예 : THF 또는 Et<sub>2</sub>O) 속에서 LiAlH<sub>4</sub>로 처리하여, 각각 화학식 VIa 및 VIa-1의 화합물을 혼합물 또는, 화학식 VIb의 화합물을 형성한다.

단계 (d)에서는, 화합물 VIa 또는 VIb를 문헌(참조 : Greene, et al. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., pages 315-385, John Wiley Sons, New York(1991))에 기술된 바와 같은, 특정 보호 그룹(P)에 대해 적절한 시약 및 반응 조건을 사용하여 탈보호시켜, 화학식 VIIa 또는 VIIb의 아민을 각각 형성한다.

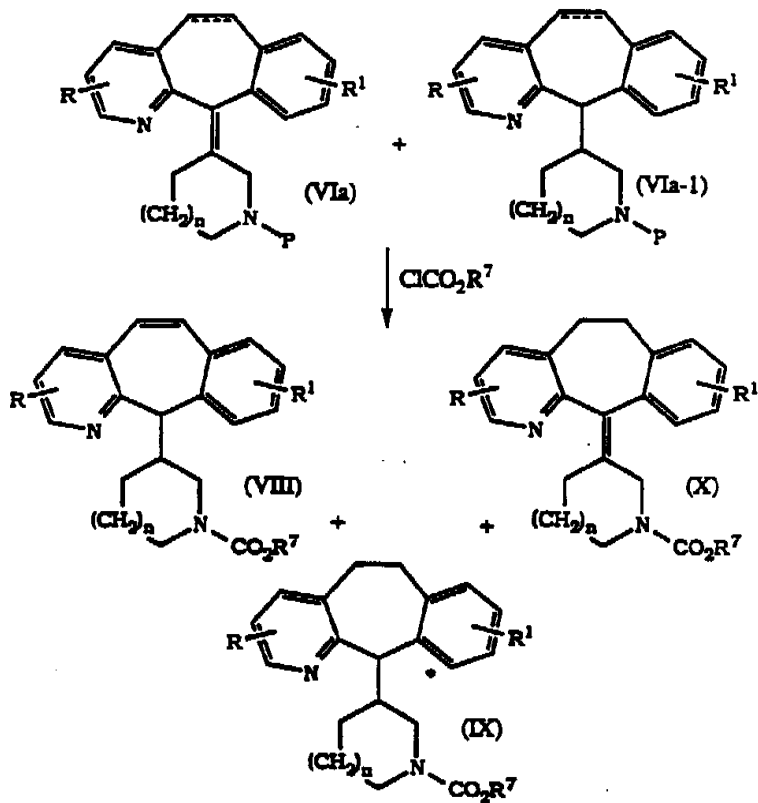
단계 (e)에서는, 아민 VIIa 또는 VIIb를 커플링제(예 : DCC 또는 DEC)의 존재하에 적절한 용매(예 : DMF 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 속에서 화학식 R<sup>2</sup>-OH의 화합물(여기서, R<sup>2</sup>는 위에서 정의한 바와 같다)과 반응시켜 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 각각 형성한다.

이와 달리, 아민 VIIa 또는 VIIb를 3급 아민 염기(예 : DMAP 또는 피리딘)의 존재하에서 화학식 R<sup>2</sup>-Cl의 화합물(여기서, R<sup>2</sup>는 위에서 정의한 바와 같다)과 반응시켜 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 각각 형성한다.

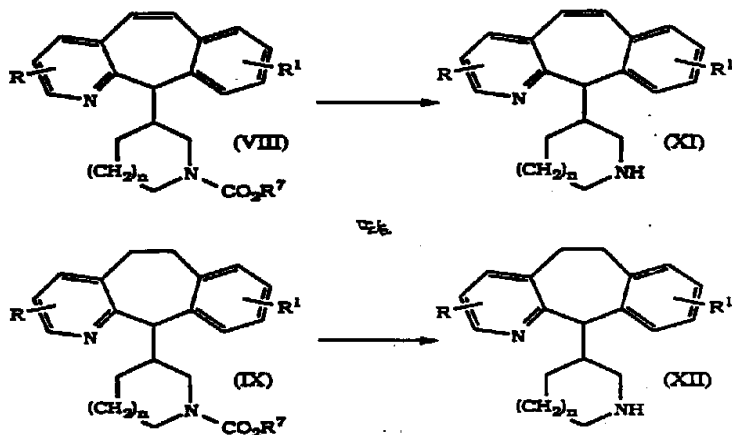
화학식 Ic의 화합물은 반응식 2에 제시된 공정에 의해 제조할 수 있다.

[반응식 2]

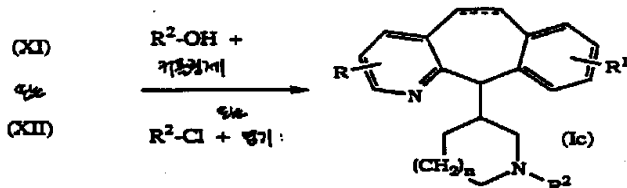
단계 (a):



단계 (b):



단계 (c):



반응식 2의 단계(a)에서는, 반응식 1의 단계 (c)로 부터 수득한 화학식 VIa 및 VIa-1의 화합물 (여기서, P는 CH<sub>3</sub>이고, R, R<sup>1</sup> 및 n은 위에서 정의한 바와 같으며, 임의의 이중 결합은 존재하지 않는다)의 혼합물을 3급 아민 염기, 바람직하게는 Et<sub>3</sub>N의 존재하에 적절한 용매(예 : 톨루엔) 속에서 40 내지 110°C, 바람직하게는 70 내지 90°C에서 화학식 ClCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>의 화합물(여기서, R<sup>7</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다)(즉, 알킬 클로로포르메이트, 바람직하게는 에틸 클로로포르메이트)와 반응시켜, 화합물 VIII, IX 및 X의 혼합물을 형성한다(화합물 VIII 및 X는 화합물 VIa로부터 형성되는 반면에, 화합물 IX는 화합물 VIa-1로부터 형성한다). 화합물 VIII, IX 및 X은, 예를 들면, 크로마토그래피에 의해 분리한다.

단계 (b)에서는, 화학식 VIII 또는 IX의 화합물을 40 내지 110°C, 바람직하게는 70 내지 90°C에서 진한 염산과 반응시켜, 화학식 XI 또는 XII의 아민을 형성한다.

이와 달리, 단계(b)에서, 화학식 VIII 또는 IX의 화합물을 40 내지 100°C, 바람직하게는 50 내지 80°C에서 적절한 용매(예 : C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콜과 물의 혼합물, 바람직하게는 EtOH와 물 또는 iPrOH와 물의 혼합물)의 존재

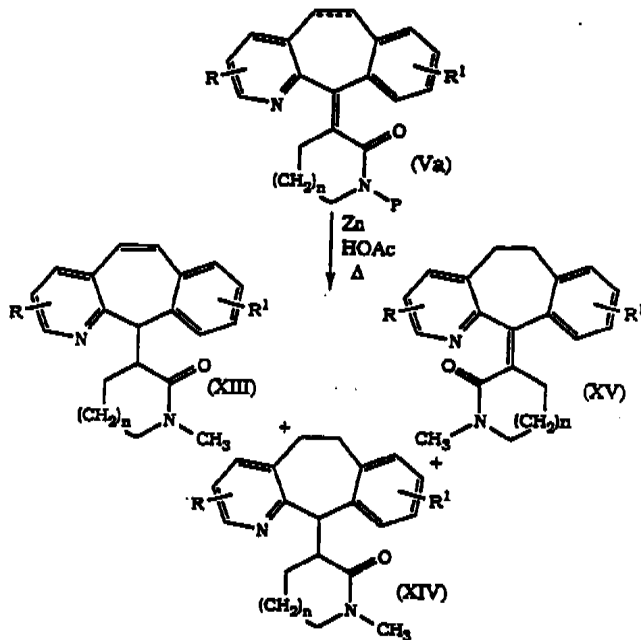
하에 하이드록사이드 염기(예 : NaOH 또는 KOH, 바람직하게는 KOH)와 반응시켜, 화학식 XI 또는 XII의 화합물을 각각 형성한다.

단계 (c)에서는, 화학식 XI 또는 XII의 화합물을 실질적으로 반응식 1의 단계 (e)에 대해 기술한 것과 동일한 방법을 통하여, R<sup>2</sup>OH 및 커플링제 또는, R<sup>2</sup>Cl 및 염기와 반응시켜, 화학식 Ic의 화합물을 형성한다.

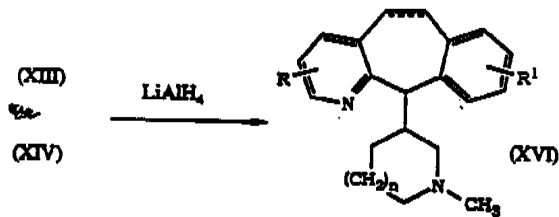
화학식 Ic의 화합물을 제조하는 다른 방법이 반응식 3에 기술되어 있다.

[반응식 3]

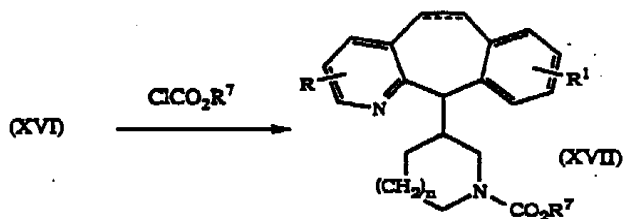
단계 (a):



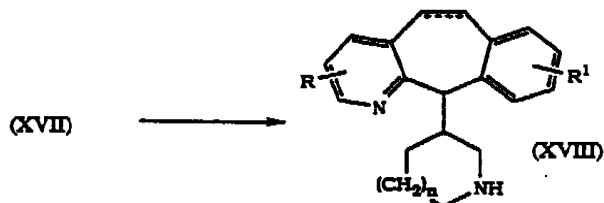
단계 (b):



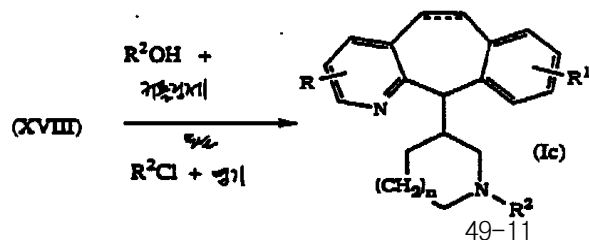
단계 (c):



단계 (d):



단계 (e):



반응식 3의 단계(a)에서는, 반응식 1의 단계 (b)로부터 수득한 화학식 Va의 화합물(여기서, P는 CH<sub>3</sub>이고, R, R<sup>1</sup> 및 n은 위에서 정의한 바와 같으며, 임의의 이중 결합은 존재하지 않는다)을 80 내지 120°C, 바람직하게는 약 100°C에서 Zn 분말 및 빙초산과 반응시켜, 화합물 XIII, XIV 및 XV의 혼합물을 형성한다. 화합물 XIII, XIV 및 XV는, 예를 들면, 크로마토그래피에 의해 분리한다.

반응식 3의 단계 (b)에서는, 화학식 XIII 또는 XIV의 화합물을 실질적으로 반응식 1의 단계 (c)에 대해 기술한 것과 동일한 방법을 통하여, 하이드라이드 환원제(예 : LiAlH)를 처리함으로써 환원시켜, 화학식 XVI의 화합물(여기서, R, R<sup>1</sup> 및 n은 위에서 정의한 바와 같으며, 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다)을 형성한다.

단계 (c)에서는 화학식 XVI의 화합물을 실질적으로 반응식 2의 단계 (a)에 대해 기술한 것과 동일한 방법을 통하여, 화학식 ClCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>의 화합물(여기서, R<sup>7</sup>은 위에서 정의한 바와 같다)로 처리하여, 화학식 XVII의 화합물을 형성한다.

단계 (d)에서는, 화학식 XVII의 화합물을 실질적으로 반응식 2의 단계 (b)에 대해 기술한 것과 동일한 방법을 통하여 가수분해시켜, 화학식 XVIII의 아민을 형성한다.

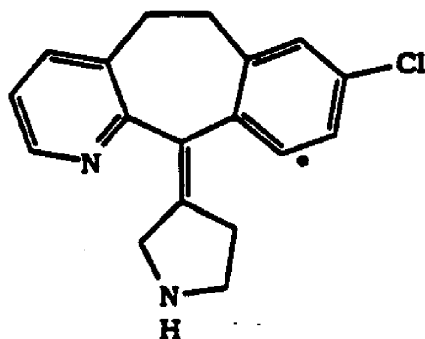
단계 (e)에서는, 화학식 XVIII의 아민을 실질적으로 반응식 1의 단계 (e)에 대해 기술한 것과 동일한 방법을 통하여, R<sup>2</sup>OH 및 커플링제 또는, R<sup>2</sup>Cl 및 염기와 반응시켜, 화학식 Ic의 화합물을 형성한다.

화학식 II의 출발 케톤 및 화학식 III의 출발 화합물은 공지되어 있거나, 공지된 방법을 통하여 제조할 수 있다. 화학식 R<sup>2</sup>OH, R<sup>2</sup>Cl 및 ClCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>의 화합물은 공지되어 있고, 시판되고 있거나, 공지된 방법을 통하여 제조할 수 있다.

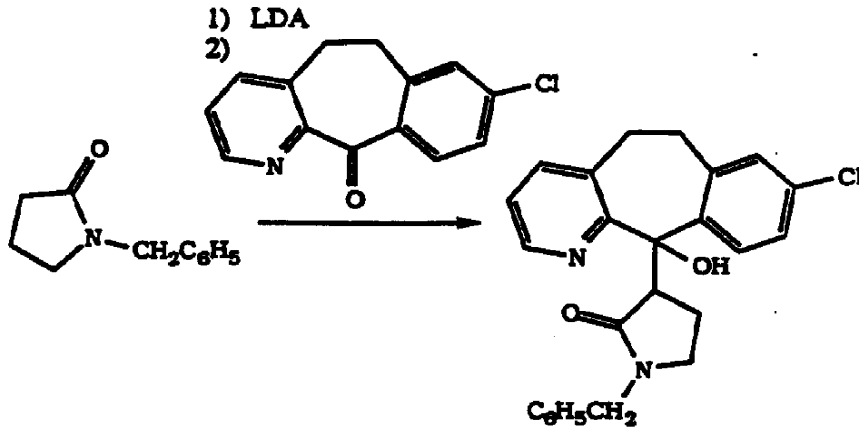
위의 공정에서, 특정 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 등의 그룹을 반응 도중에 보호하는 것이 종종 바람직하고/하거나 필요하다. 통상적인 보호 그룹이 문헌(참조 : Greene, et al., Protective Groups In organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley Sons, New York, (1991))에 기술된 바와 같이 처리될 수 있다(참조 : 제W095/10516 호의 page 60의 표 1).

본 발명에 유용한 화합물은 다음의 제조 실시예에 의해 예시되며, 이는 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

#### 제조 실시예 1



단계 A :



불꽃 건조된 2구 플라스크에, THF(400ml) 및 무수 디소프로필 아민(0.135mol, 13.74g, 19.0ml)을 합한다. 용액을  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 5분 동안 n-BuLi(2M, 0.134mol, 67ml)을 서서히 적가한다. 생성된 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 45분 동안 교반한 다음, 락탐의 THF 용액(0.123mol, 21.6g, 20ml)을 서서히 적가한다. 반응 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 다음, 1시간 동안  $0^{\circ}\text{C}$ 로 상승시켜, 불투명한 적색 용액을 수득한다. 반응 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 캐놀라를 통해 케톤의 THF 용액(0.123mol, THF 300ml 중의 30g)을 가한다. 반응이 TLC 분석에 의해 완결된 후에(약 2시간 후에), 온도를 30분 동안  $-50^{\circ}\text{C}$ 로 상승시키고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (수성)을 가하여 급냉시킨다. 혼합물을 부가의 물로 희석시키고, 반복해서 EtOAc로 추출한다. 추출물을 합하고, 염수로 세척한다. 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 여과한 다음, 진공하에 농축시켜 디아스테레오머 알콜의 혼합물을 수득한다. EtOAc에서 혼합물을 가열하여, 상부  $R_f$  디아스테레오머 19.9g(42% 수율)을 고체로서 수득한다. 모액으로 부터 수득한 물질을 크로마토그래피(실리카겔, 5% THF :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 서서히 증가되는 2% THF :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )하여, 고체로서 하부  $R_f$  디아스테레오머 21.3g(45% 수율) 및, 반응하지 않은 케톤 2.9g을 수득한다.

상부  $R_f$  디아스테레오머에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M+H) = 385, 융점  $164$  내지  $166^{\circ}\text{C}$ .

연소 분석 : 계산치 ; C, 71.51, H, 5.76, N, 6.67, Cl, 8.44.

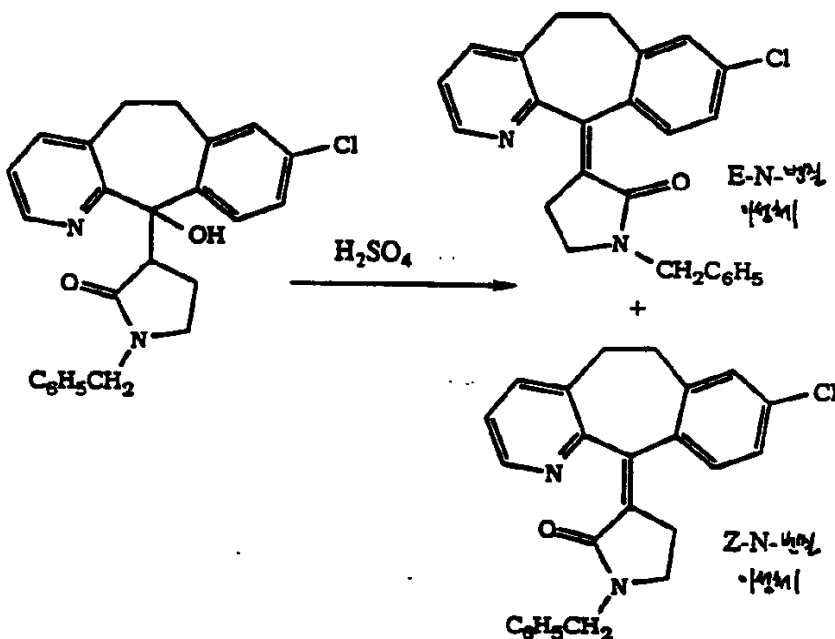
실측치 ; C, 71.55, H, 5.58, N, 6.67, Cl, 8.49.

하부  $R_f$  디아스테레오머에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M+H) = 385,

연소 분석 : 계산치 ; C, 71.51, H, 5.76, N, 6.67, Cl, 8.44.

실측치 ; C, 71.46, H, 5.57, N, 6.66, Cl, 8.49.

단계 B :



단계 A로부터 수득한 상부 R<sub>f</sub> 디아스테레오머 1.0g(2.38mmol) 및 진한 황산을 실온에서 합한다. 혼합물을 1.5시간 동안 60°C로 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 분쇄된 얼음으로 붓는다. 생성된 용액은 10% NaOH(수성)를 사용하여 pH 약 10으로 염기성화시키고, 반복해서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(또는 EtOAc)로 추출한다. 추출물을 합하고, 추출물을 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 여과하고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 서서히 증가되는 5% 아세톤 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여, 고체로서 E-N-벤질 이성체 200mg 및 Z-N-벤질 이성체 600mg을 수득한다.

E-N-벤질 이성체에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M<sup>+</sup>) = 401, 융점 178 내지 180.5°C.

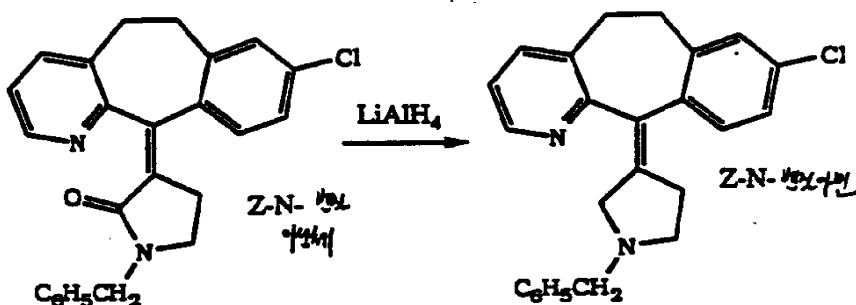
연소분석 : 계산치 ; C, 74.90, H, 5.28, N, 6.99, Cl, 8.84.

Z-N-벤질 이성체에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M<sup>+</sup>) = 401.

연소 분석 : 계산치 ; C, 74.90, H, 5.28, N, 6.99, Cl, 8.84.

실측치 ; C, 74.78, H, 5.41, N, 6.97, Cl, 8.82.

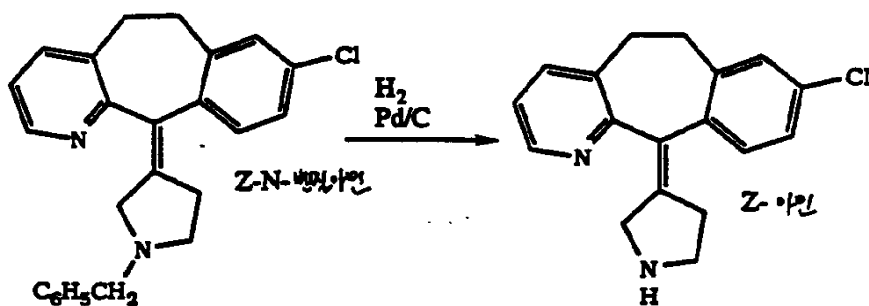
단계 C :



단계 B로부터 수득한 Z-N-벤질 이성체 및 THF 5ml를 N<sub>2</sub> 대기하에서 합한다. 용액을 0°C로 냉각시키고, LiAlH<sub>4</sub> 70mg(1.867mmol)을 흑분으로 가한다. 혼합물을 약 30분 동안 0°C에 교반한 다음, EtOAc 및 MeOH로 급냉시킨다. 셀라이트<sup>R</sup>를 통해 여과하여 알루미늄 염을 제거하고, 여액을 농축시킨 다음, 5% NaOH(수성)를 가한다. 수성 부분을 EtOAc : THF(9 : 1)로 추출하고, 유기 상을 합한 다음, 염수로 세척한다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 20% 아세톤 : 헥산으로 서서히 증가되는 10% 아세톤 : 헥산)하여, Z-N-벤질아민 175mg(51% 수율)을 수득한다.

Z-N-벤질아민에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M<sup>+</sup>) = 387. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>Cl에 대한 고분할 MS : 계산치 ; 387.1628, 실측치 ; 387.1609.

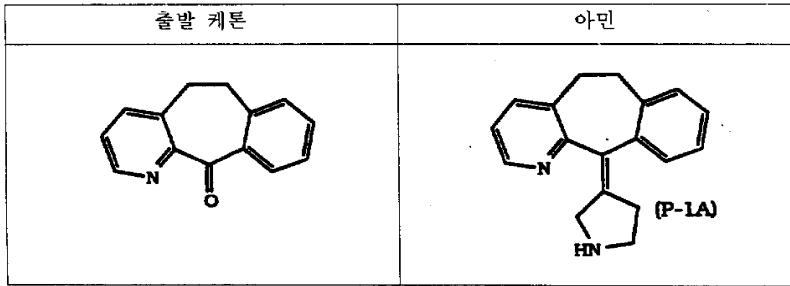
단계 D :



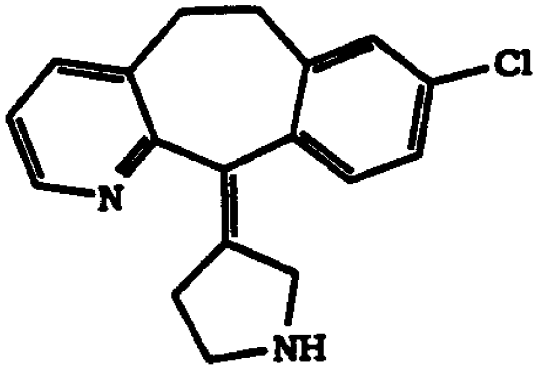
단계 C로부터 수득한 Z-N-벤질아민 500mg(1.29mmol), MeOH(20ml), HOAc(5ml), 1, 4-사이클로헥사디엔(5ml) 및 10% Pd/2 210mg을 질소 대기하에 혼합한다. 혼합물을 주의해서 70°C로 가열하는데, 이때 수소 방출이 시작된다. 1시간 후에, 수소를 가하고, 다시 1시간 동안 약 40°C에서 계속해서 가열한다. 셀라이트<sup>R</sup>를 통해 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 톨루엔을 가하고, 진공하에 다시 농축시켜, 잔류하는 HOAc를 제거한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 10% MeOH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 1% NH<sub>4</sub>OH로 서서히 증가되는 5% MeOH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여, Z-아민생성물(P-1) 221mg(58% 수율)을 수득한다.

Z-아민에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M<sup>+</sup>) = 296.

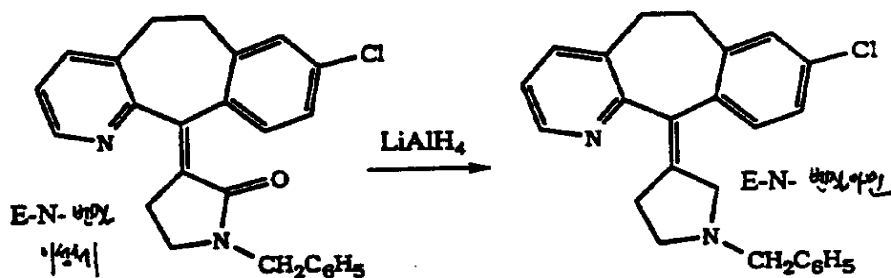
제시된 출발 케톤을 사용하고, 제조 실시예 1에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 다음의 아민을 제조한다 :



## 제조실시에 2



## 단계 A :



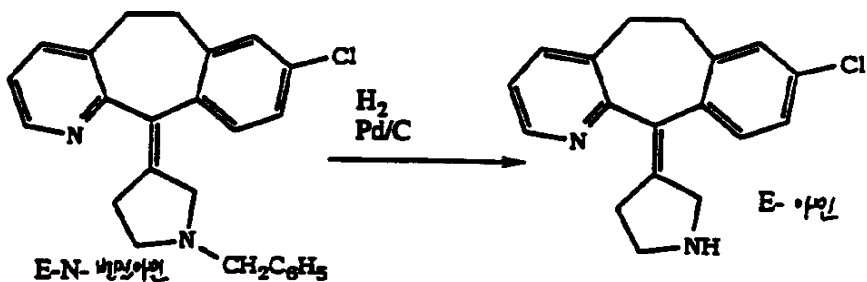
LiAlH<sub>4</sub> 1.04g(27.7mmol) 및 Et<sub>2</sub>O 75ml를 N<sub>2</sub> 대기하에서 합한다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 제조 실시예 1의 단계 B로부터 수득한 E-N-벤질 이성체 2.20g(5.49mmol)의 THF 용액을 시린지를 통해 가한다. 120분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc 및 MeOH로 급냉시킨 다음, 1% NaOH(수성)를 가한다. 수성 부분을 EtOAc 75ml 씩으로 4회에 이어서, MgOAc : THF(4 : 1)로 추출하고, 추출물을 합한다. 추출물을 염수로 세척한 다음, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜 여과하고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH : EtOAc로 서서히 증가되는 15% 아세톤 : EtOAc)하여, E-N-벤질아민 생성물 1.08(51% 수율)을 수득한다.

E-N-벤질아민에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M+H) = 387

연소 분석 : 계산치 ; C, 77.61, H, 5.99, N, 7.24, Cl, 9.16.

실측치 ; C, 77.80, H, 6.07, N, 7.20, Cl, 8.94.

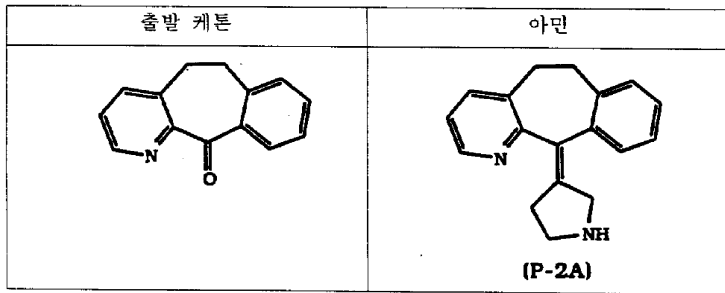
## 단계 B :



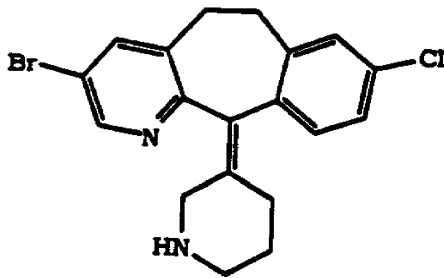
단계 A로부터 수득한 E-N-벤질아민을 제조 실시예 1의 단계 D에서 Z-이성체에 대해 기술한 것과 필수적

로 동일한 방법을 통하여 Pd/C를 사용하여 수소화시킴으로써, E 아민 생성물(P-2)을 수득한다.

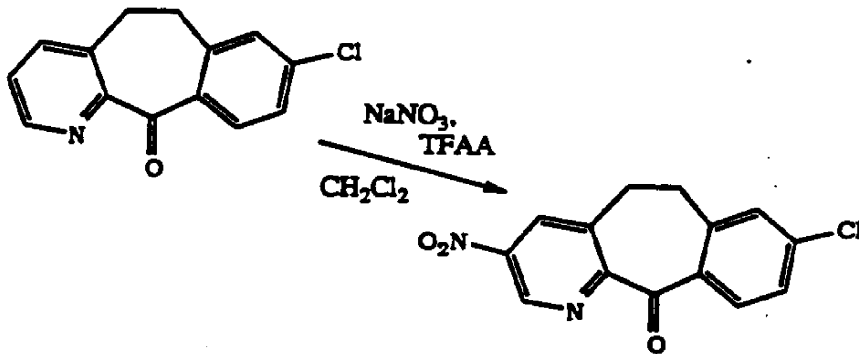
제시된 출발 케톤을 사용하고, 제조 실시예 2에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 다음의 아민을 제조한다 :



제조 실시예 3



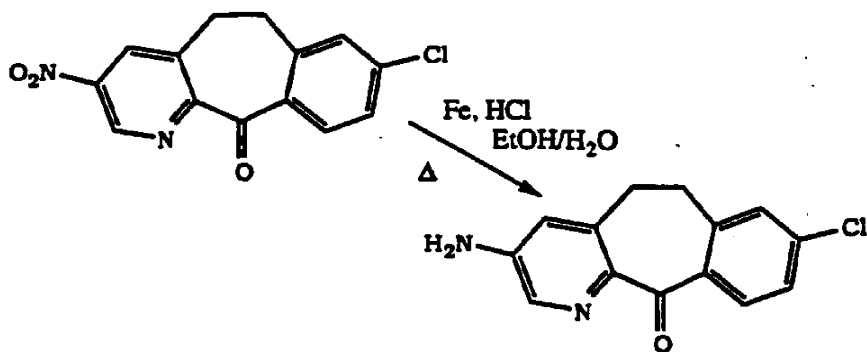
단계 A :



케톤 10g(41.03mmol) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100ml를 합하고,  $-5^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨다. 교반된 혼합물에 TFAA 7.0ml (49.5mmol)를 가한 다음,  $\text{NaNO}_3$  3.7g(43.53mmol)을 가한다. 혼합물을  $20^\circ\text{C}$ 로 가온하고, 30시간 동안 교반한다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 물 100ml 중의 진한  $\text{NH}_4\text{OH}$ (수성) 30ml의 용액을 서서히 가한다. 30분 동안 교반한 다음,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  300ml 및 물 200ml를 가한다. 층을 분리하고, 유기 상을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 고체 잔사를 수득한다. 고체를 뜨거운 MeOH 100ml 주에서 30분 동안 교반한 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 여과하고, 고체를 MeOH 20ml로 세척한 다음, 진공(0.2mmHg)하에 실온에서 건조시켜, 니트로 케톤 생성물 4.9g(41.4% 수율)을 수득한다.



단계 B :



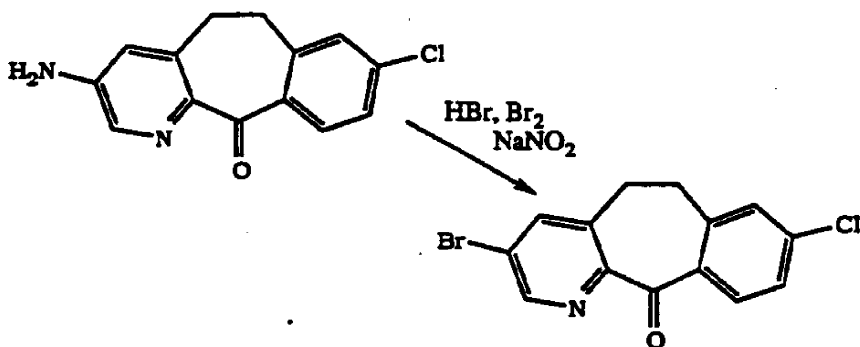
단계 A로부터 수득한 니트로케톤 5g(17.3mmol), EtOH 140ml 및 물 15ml를 실온에서 합한 다음, Fe 분말 3g(54.5mol)을 가한다. 진한 HCl 1ml를 가하고, 혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 약 20ml의 용적으로 진공하에 농축시킨다. 물 100ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 200ml 및 20% NaOH(수성) 30ml를 가한다. 층을 분리하고, 수성 상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 200ml로 추출한다. 유기 추출물을 합하고, 여과하여 물 100ml로 세척한다. MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 아세톤 20ml와 Et<sub>2</sub>O 100ml의 혼합물에서 교반하여 고체를 형성한다. 여과하고, 고체를 Et<sub>2</sub>O 100ml의 혼합물에서 교반하여 고체를 형성한다. 여과하고, 고체를 Et<sub>2</sub>O 20ml로 세척한 다음, 20°C에서 진공하에 건조시켜, 아미노케톤 생성물 4.0g(89.5% 수율)을 수득한다.

아미노케톤에 대한 분석 데이터 : 융점 199 내지 200°C ; MS(Cl) = 259,261.

연소 분석 : 계산치 ; C, 64.99, H, 4.28, N, 10.83.

실측치 ; C, 64.79, H, 4.41, N, 10.58.

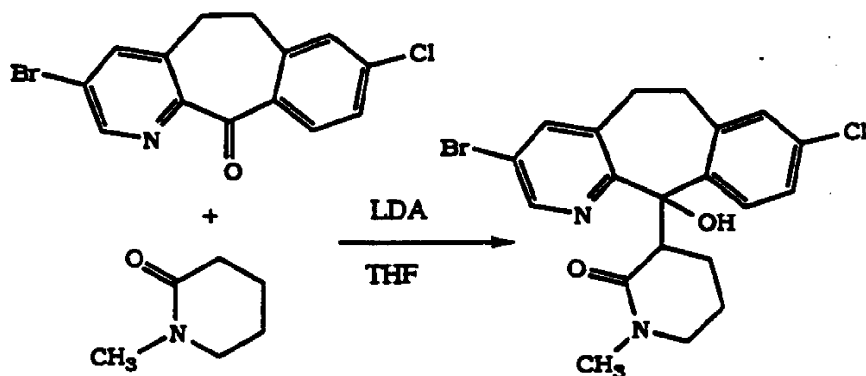
단계 C :



단계 B로부터 수득한 아미노케톤 10g(0.386mole) 및 48% HBr 300ml를 -5°C에서 합한 다음, Br<sub>2</sub> 9.0ml(1.74mole)를 가하고, -5°C에서 20분 동안 교반한다. 물 25ml 중의 NaNO<sub>2</sub> 10.5g(1.52mole)의 용액을 서서히 적가하고, -5°C에서 유지한다. -5°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 1시간 동안 20°C로 가온하고, 20°C에서 4시간 교반한다. 혼합물을 얼음 300g으로 붓고, 빙냉 혼합물에 40% NaOH(수성)를 가하고 pH를 14로 조절한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 300ml씩으로 2회 추출한 다음, 추출물을 합하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 25% EtOAc/헥산)하여, 브로모케톤 생성물 8.7g(69.9% 수율)을 수득한다.

브로모케톤에 대한 분석 데이터 : MS(Cl) = 322,324.

단계 D :



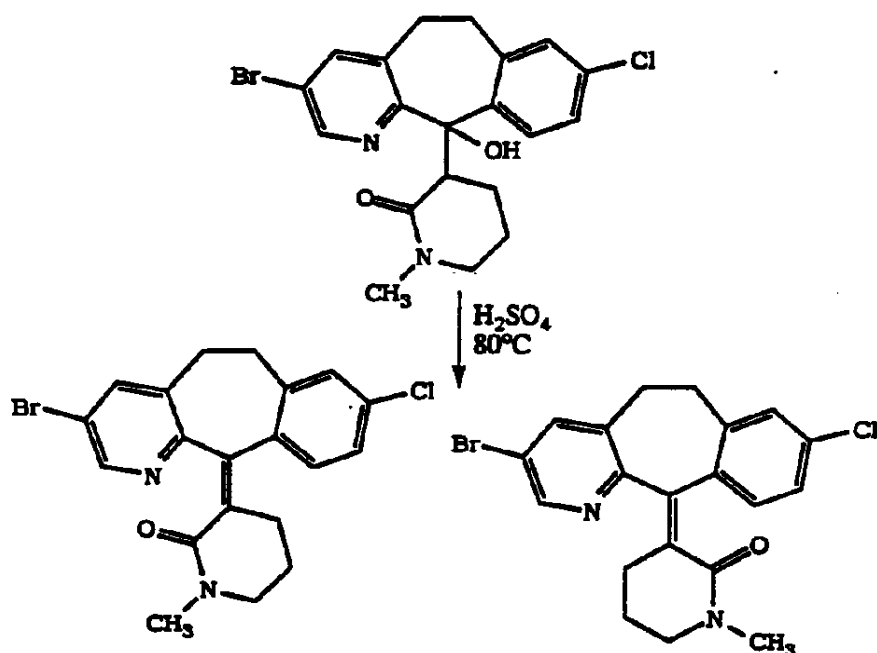
THF 100ml 중의 디이소프로필아민 7.0ml(49.41mmol)의 용액에  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 헥산 중의 2.5M n-부틸리튬 18ml (45.0mmol)를 서서히 적가한다.  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 15분 동안 교반한 다음, N-메틸-2-피페리돈 7.0ml(64mmol)를 가한다. 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 다음, 1시간 동안  $-5^{\circ}\text{C}$ 로 가온한다.  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 무수 THF 200ml 중의 단계 C로 부터 수득한 브로모케톤 12g(37.2mmol)의 용액을 서서히 적가한다. 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 다음, 1.5시간 동안  $-10^{\circ}\text{C}$ 로 가온한다. 물 25ml를 가하고, 진공하에 농축시켜 용매 약 200ml를 제거한다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  600ml 및 염수 300ml로 추출하고, 유기 추출물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한 다음, 아세톤 30ml 및  $\text{Et}_2\text{O}$  20의 혼합물에서 교반하여 고체를 형성한다. 여과하고, 고체를  $\text{Et}_2\text{O}$  10ml로 세척한 다음,  $20^{\circ}\text{C}$ , 0.2mmHg에서 밤새 건조시켜 생성물 11.89g을 디아스테레오머의 혼합물로서 수득한다. 모액을 크로마토그래피(실리카 겔, 25%  $\text{EtOAc}$ /헥산)하고,  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 세척하여 부가의 생성물 1.0g(79.56% 총 수율)을 수득한다.

단계 D로 부터 수득한 생성물에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M+H) = 437.

연소 분석 : 계산치 ; C, 55.12, H, 4.62, N, 6.43.

실측치 ; C, 54.70, H, 4.57, N, 6.26.

단계 E :



단계 D로 부터 수득한 생성물 11.4g(26.1mmol) 및 진한 황산 100ml를 합하고,  $80^{\circ}\text{C}$ 에서 4시간 동안 가열한다. 혼합물을  $20^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고, 얼음 300g으로 부은 다음, 빙냉 혼합물에 50% NaOH(수성)를 가하여 pH를 14로 조절한다. 여과하여 생성된 고체를 수거하고, 고체를 물 300ml로 세척한 다음,  $20^{\circ}\text{C}$ , 0.2mmHg에서 밤새 건조시킨다. 고체를 크로마토그래피(실리카 겔, 2%  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ )하여, 생성물의 Z-이성체 4.48g 및 E-이성체 4.68g(총 수율 84%)을 수득한다.

Z-이성체에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M+H) = 417,419

연소 분석 : 계산치 ; C, 57.50, H, 4.34, N, 6.70.

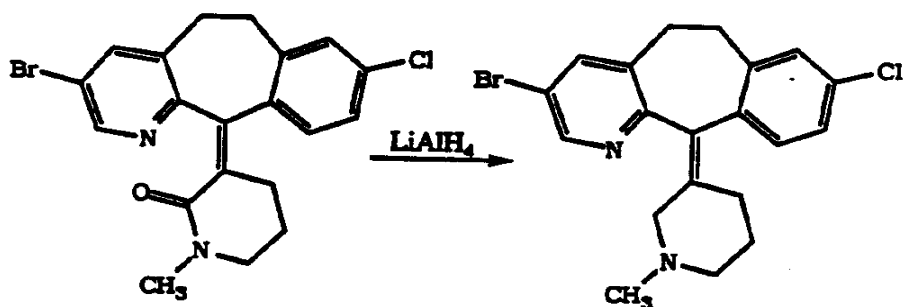
실측치 ; C, 57.99, H, 4.76, N, 6.66.

E-이성체에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M<sup>+</sup>H) = 417,419.

연소 분석 : 계산치 ; C, 57.50, H, 4.34, N, 6.70.

실측치 ; C, 57.23, H, 4.43, N, 6.65.

단계 F :



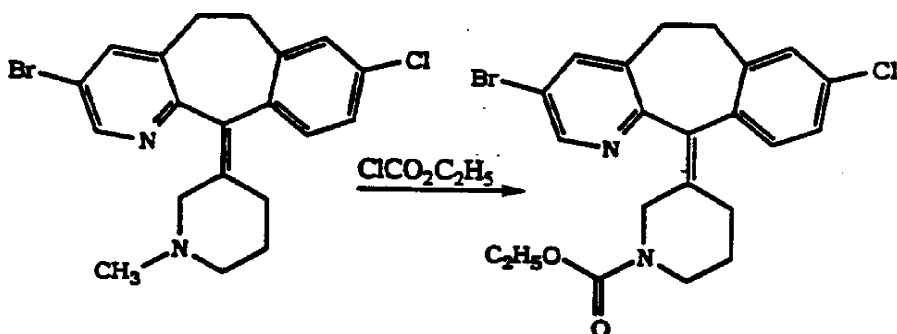
단계 E로 부터 수득한 Z-이성체 생성물 1.0g(2.39mmol) 및 무수 THF 10ml를  $-10^\circ\text{C}$ 에서 합하고,  $\text{LiAlH}_4$  110 mg(2.78mmol)을 가한다. 혼합물을  $-10$  내지  $-5^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc 2ml에 이어서, 10% 칼륨 나트륨 타트레이트 사수화 물(수성) 20ml, 10% NaOH(수성) 5ml 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  150ml를 가한다. 층을 분리 하고, 유기 상을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래 피(실리카 겔, 먼저 25% EtOAc/헥산에 이어서, 진한 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ 를 함유하는 3% MeOH/EtOAc)하여, Z-메틸아민 생성물 450mg(50% 수율)을 수득한다.

Z-메틸아민에 대한 분석 데이터 : 융점  $160$  내지  $161^\circ\text{C}$  : MS(Cl, M<sup>+</sup>H) = 403,405.

연소 분석 : 계산치 ; C, 59.49, H, 4.99, N, 6.94.

실측치 ; C, 59.75, H, 5.43, N, 6.79.

단계 G :



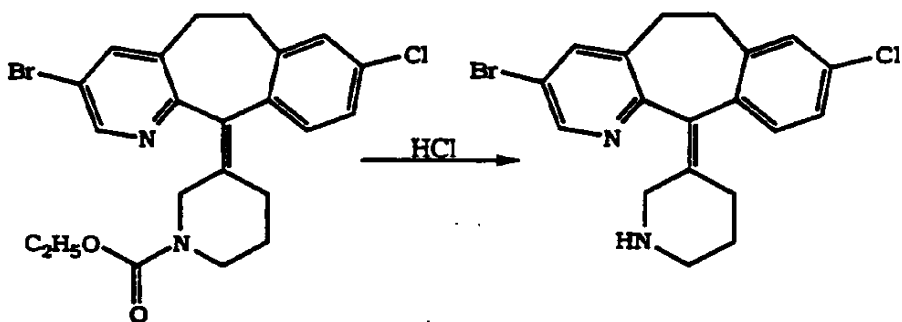
단계 F로부터 수득한 Z-메틸아민 1.1g(2.72mmol) 및 톨루엔 20ml을  $0^\circ\text{C}$ 에서 합한 다음,  $\text{ClCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  1.0ml (10.4mmol)를 가한다.  $\text{Et}_3\text{N}$  1.0ml(13.6mmol)를 가하고, 혼합물을  $70^\circ\text{C}$ 에서 3시간 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50ml로 추출하고, 추출물을 물 30ml로 세 척한다.  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 여과한 다음, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실 리카 겔, 20% EtOAc/헥산)하여 조생성물을 수득한다. EtO 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 의 혼합물로 부터 결정화하여 Z-에틸카 바메이트 생성물 510mg(40.8% 수율)을 수득한다.

Z-에틸카바메이트에 대한 분석 데이터 : 융점  $182$  내지  $183^\circ\text{C}$  : MS(Cl, M<sup>+</sup>H) = 461,463.

연소 분석 : 계산치 ; C, 57.29, H, 4.80, N, 6.06.

실측치 ; C, 57.38, H, 4.72, N, 6.08.

단계 H :



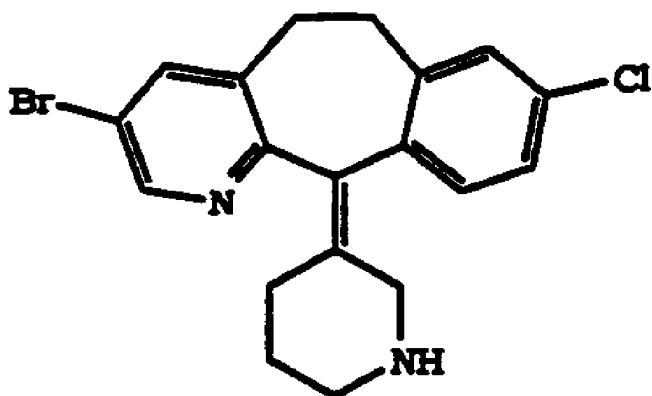
단계 G로부터 수득한 Z-에틸카바메이트 400mg(0.866mmol) 및 진한 염산 5ml를 합한 다음, 100℃에서 밤새 가열한다. 0℃로 냉각시키고, 30% NaOH(수성)를 서서히 가하여 혼합물을 염기성화 한다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  250ml씩으로 2회 추출한 다음, 추출물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜, Z-아민 생성물(P-3) 320mg(94.86%)을 수득한다.

Z-아민(P-3)에 대한 분석 데이터 : MS(FAB, M<sup>+</sup>H) = 389,391.

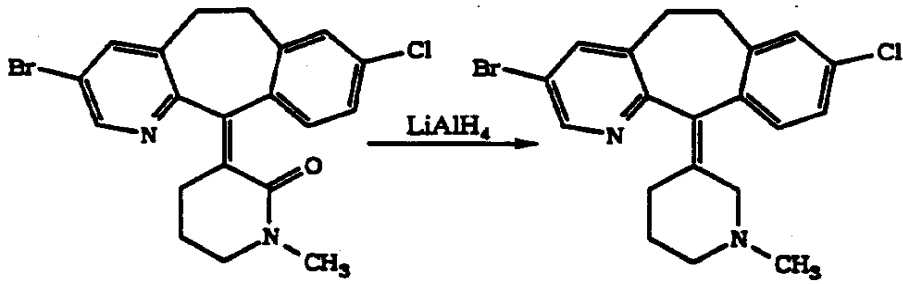
제시된 출발 케톤을 사용하고, 제조 실시예 3의 D 내지 H에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 다음의 아민을 제조한다 :

출발 케톤	아민
	(P-3A), 용점 169 내지 170 °C

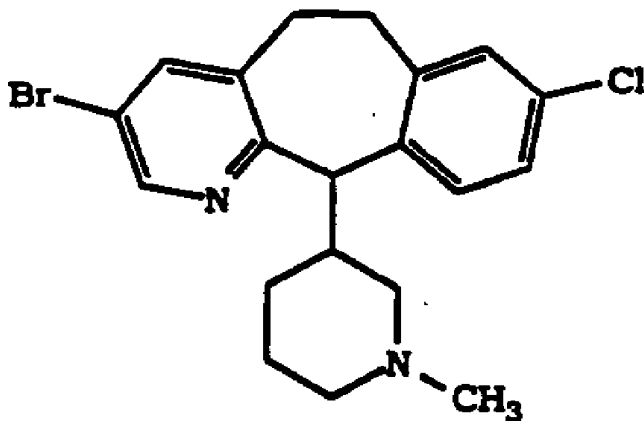
제조 실시예 4



단계 A :



제조 실시예 3의 단계 E로부터 수득한 E-이성체 생성물 3.4g(8.15mmol) 및 무수 THF 40ml를  $-5^{\circ}\text{C}$ 에서 합하고,  $\text{LiAlH}_4$  470ml(11.9mmol)을 가한다. 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 5시간 동안 교반한 다음, 물 5ml에 이어서, 10% 칼륨 나트륨 타트레이트 사수화물(수성) 20ml, 10% NaOH(수성) 5ml 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  150ml를 가한다. 증을 분리하고, 유기 상을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사는 생성물 화합물 및 하기 화학식의 화합물의 혼합물이다.



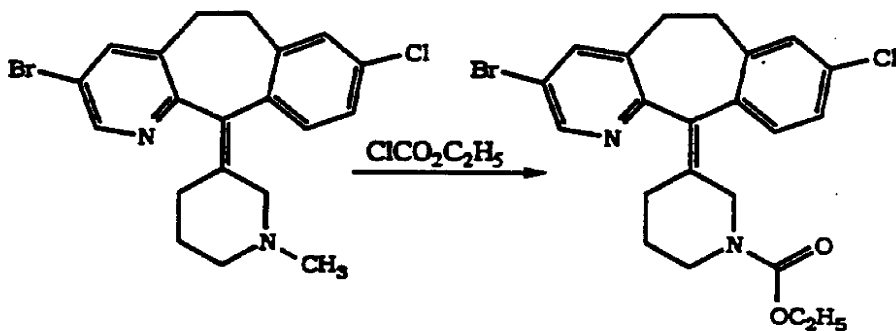
잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/EtOAc)하여, E-메틸아민 생성물 1.3g(40% 수율)을 수득한다.

E-메틸아민에 대한 분석 데이터 : 융점  $140$  내지  $141^{\circ}\text{C}$  ; MS(Cl, M+H) = 403,405.

연소 분석 : 계산치 ; C, 59.49, H, 4.99, N, 6.94.

실측치 ; C, 59.11, H, 4.75, N, 6.98.

단계 B :



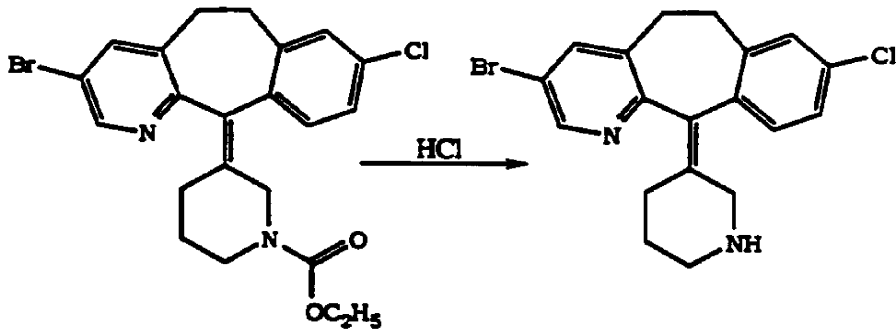
단계 A로부터 수득한 E-메틸아민 0.4g(0.99mmol), 톨루엔 15ml,  $\text{ClCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  0.5ml(5.2mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  0.5ml(6.8mmol)를 사용하고, 제조 실시예 3. 단계 G에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, E-에틸카바메이트 생성물 230mg(51.1% 수율)을 제조한다.

E-에틸카바메이트에 대한 분석 데이터 : 융점  $186$  내지  $187^{\circ}\text{C}$  ; MS(Cl, M+H) = 463,464.

연소 분석 : 계산치 ; C, 57.29, H, 4.80, N, 6.06.

실측치 ; C, 57.43, H, 5.11, N, 6.09.

단계 C :



단계 B로부터 수득한 E-에틸카바메이트를 제조 실시예 3, 단계 H에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 97.8% 수율로 E-아민(P-4)으로 전환시킨다.

E-아민(P-4)에 대한 분석 데이터 : 융점 166 내지 167°C ; MS(Cl) = 389,391.

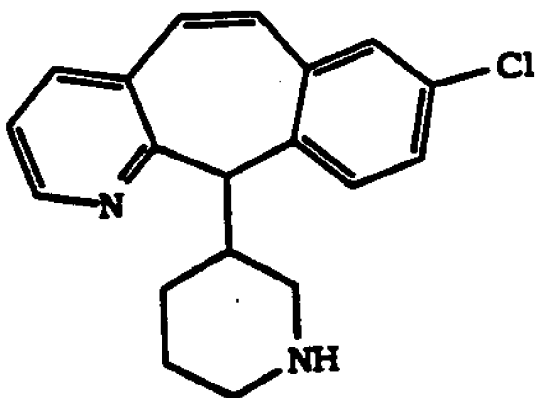
연소 분석 : 계산치 ; C, 57.88, H, 4.66, N, 7.10.

실측치 ; C, 57.63, H, 4.61, N, 7.03.

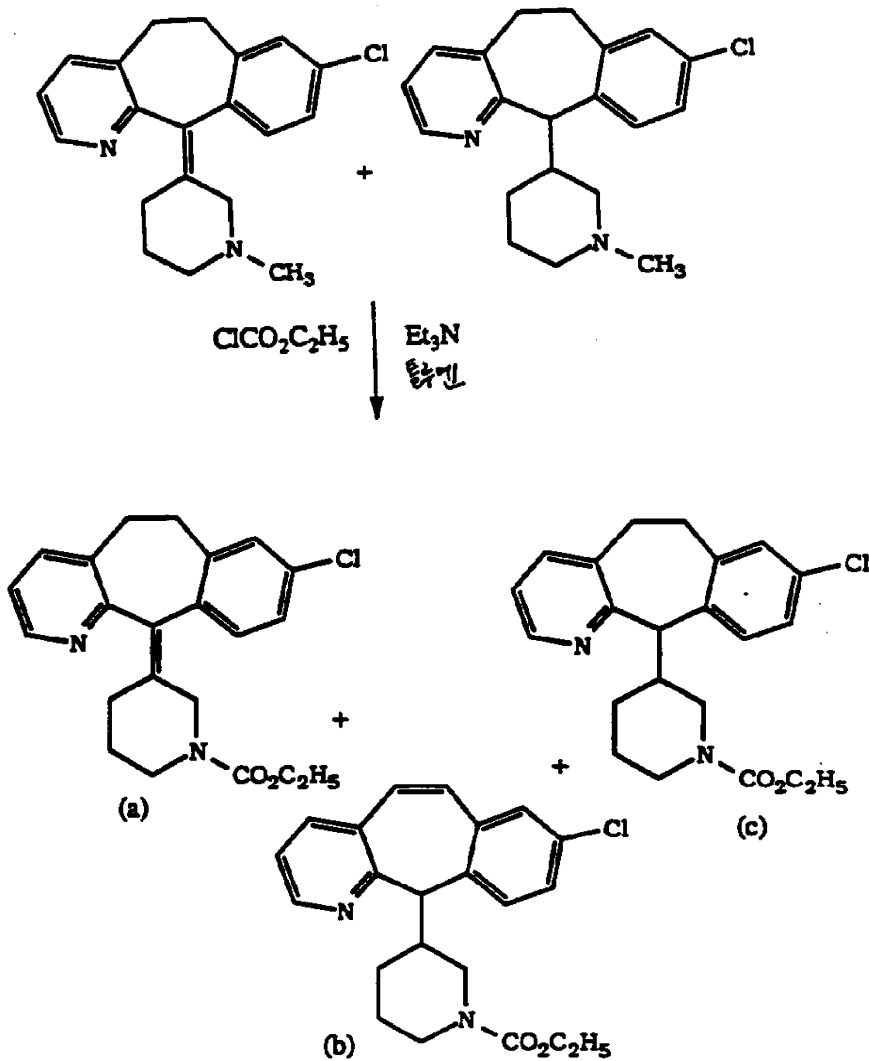
제조 실시예 3의 단계 A 내지 E의 단계 D 및 E에 기술된 방법을 통하여 적절한 E-이성체를 제조하기 위하여 제시된 출발 케톤을 사용하고, 제조 실시예 4의 단계 A 내지 C에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 다음의 아민을 제조한다.

출발 케톤	아민
	(P-4A) 융점; 140 내지 141 °C

제조 실시예 5



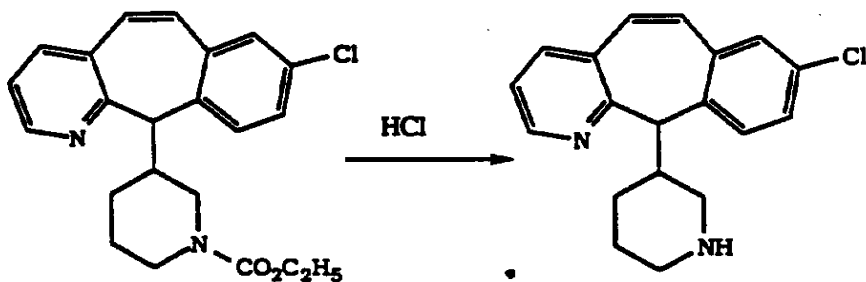
단계 A :



제조 실시예 4의 단계 A로 부터 수득한 조약한(크로마토그래피하지 않음)의 E-메틸아민(적절한 출발 케톤을 사용함) 20g(61.5mmol) 및 톨루엔 200ml를 0℃에서 합하고,  $\text{ClCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  20ml(208mmol)을 가한다.  $\text{Et}_3\text{N}$  20ml(272mmol)를 가한 다음, 80℃에서 가열하고, 4시간 동안 교반한다. 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  300ml로 추출하고, 추출물을 물 200ml로 세척한 다음,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 70% EtOAc/헥산)하여, 생성물(a) 5.0g, 생성물(b) 4.2g 및 생성물(c) 300mg을 수득한다.

분석 데이터 : MS(Cl, MH), 생성물(a) = 383, 생성물(b) = 383, 생성물(c) = 385.

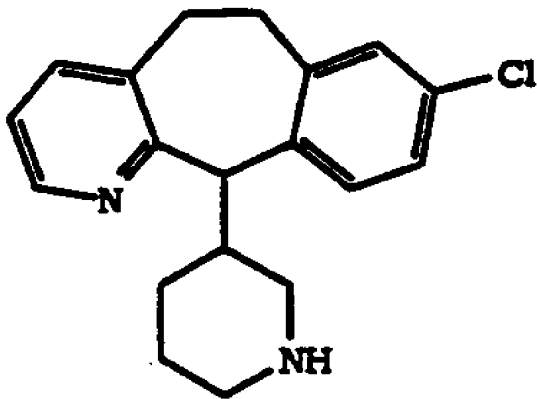
단계 B :



단계 A로부터 수득한 생성물(b) 4.0g(10.4mmol) 및 진한 염산 20ml를 합한 다음, 80℃에서 밤새 가열한다. 20℃로 냉각시키고, 20% NaOH(수성)를 사용하여 pH 14로 염기성화한 다음,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  200ml로 추출한다. 추출물을 물 25ml로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후에, 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10% MeOH/EtOAc + 2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ (수성))한 다음, 아세톤/ $\text{Et}_2\text{O}$  15ml로 연마하여, 아민 생성물(P-5) 1.96g(60.5% 수율)을 수득한다.

아민(P-5)에 대한 분석 데이터 : 융점 157 내지 158°C ; MS(Cl, M+H) = 311,313.

제조 실시예 6

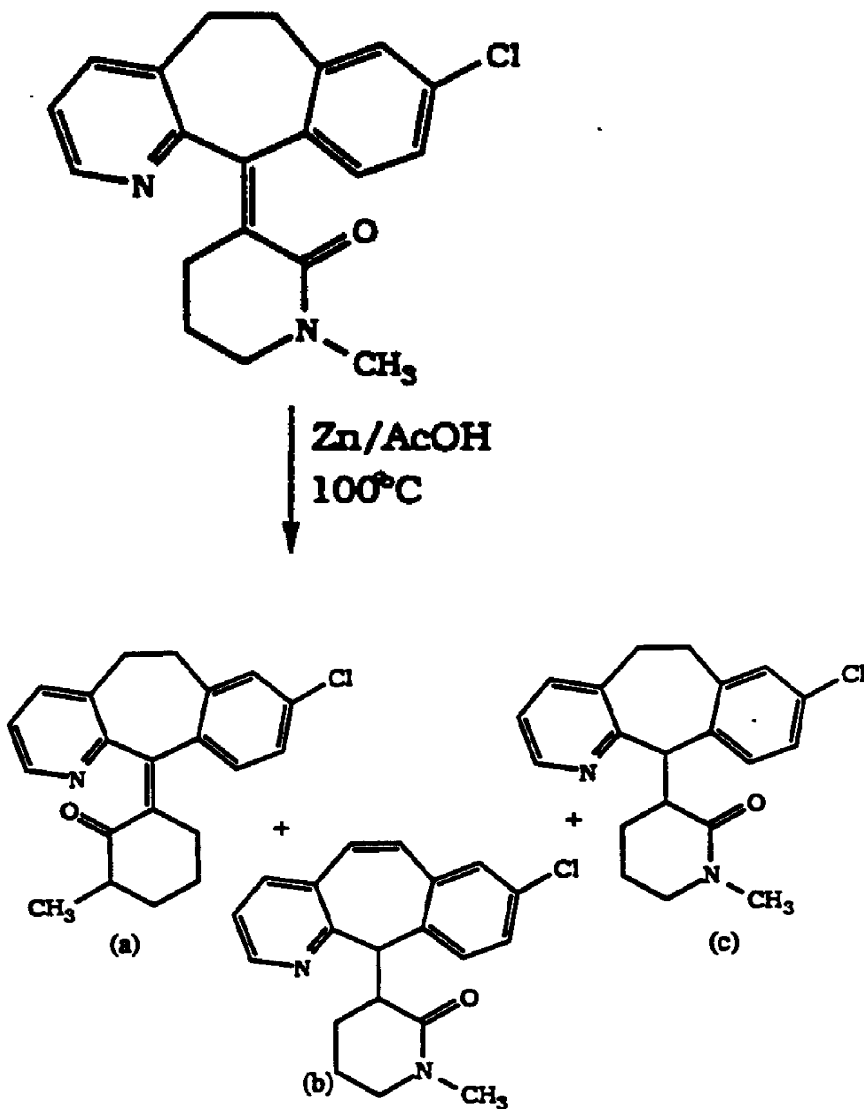


제조 실시예 5, 단계 A로부터 수득한 생성물(c) 400mg(1.03mmol) 및 EtOH 5ml 를 20°C에서 합한 다음, 물 10ml 중의 KOH 0.23g(4.15mmol)의 용액을 가한다. 혼합물을 환류하에 3일 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80ml로 추출하고, 추출물을 물 50ml로 세척한다. MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후에, 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10% MeOH/EtOAc + 2% NH<sub>4</sub>OH(수성))한 다음, Et<sub>2</sub>O 10ml로 연마하여, 아민 생성물(P-6) 200mg (61.5% 수율)을 수득한다.

아민(P-6)에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M+H) = 313,315.

제조 실시예 7



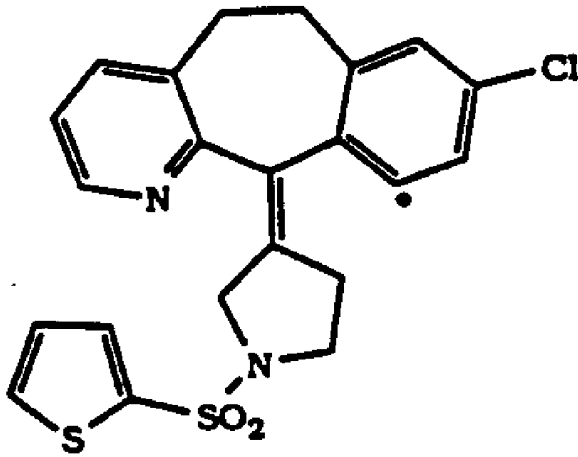


제조 실시예 3, 단계 E로부터 수득한 E-이성체 생성물(적절한 케톤을 사용하여 수득함) 1.0g(2.95mmol), 빙초산 30ml 및 Zn 분말 1.0g(15.29mmol)을 합한 다음, 혼합물을 100°C에서 밤새 가열한다. 셀라이트<sup>R</sup>를 통해 여과하고, 필터 케이크를 빙초산 20ml로 세척한 다음, 여액을 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 진한 NH<sub>4</sub>OH(수성) 15ml를 사용하여 염기성화한 다음, 물 50ml를 가하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100ml씩으로 2회 추출한다. 합한 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후에, 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리칸 겔, 5% MeOH/EtOAc + 2% 진한 NH<sub>4</sub>OH(수성))하여, 세가지의 생성물을 수득한다 : 생성물(a) 300mg(30% 수율) ; 생성물(b) 250mg(25% 수율) 및 생성물(c) 250mg(25% 수율).

생성물(c)에 대한 분석 데이터 : 융점 172 내지 173°C ; MS(Cl, M+H) = 341,343.

생성물(b)에 대한 분석 데이터 : 융점 142 내지 144°C ; MS(Cl, M+H) = 339,341.

## [실시예 1]



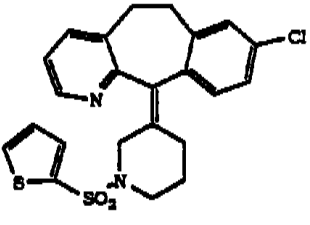
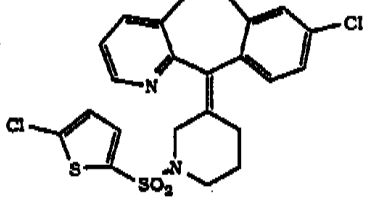
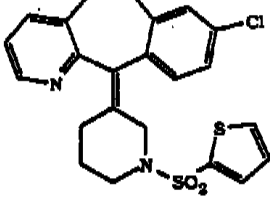
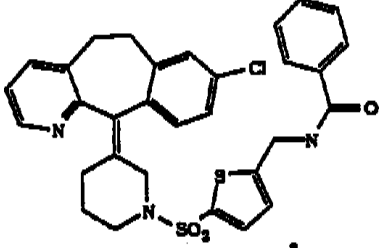
제조 실시예 1로부터 수득한 Z-아민 생성물(P-1) 115mg(0.389mmol), 피리딘 5ml(5ml) 및 촉매량(15mg)의 DMAP을 질소 대기하에 합한다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 2-티에닐설폰닐 클로라이드 175mg(0.961mmol)을 가한다. 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 실온에서 가온하고, 17시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 NaHCO<sub>3</sub>(수성)의 용액을 가하여 급냉시키고, 수성층을 EtOAc-THF(20 : 1)로 추출한다. 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 35% EtOAc : 헥산으로 서서히 증가되는 25% EtOAc : 헥산)하여, Z-N-(2-티에닐)설폰아מיד 생성물(E-1) 65mg(39% 수율)을 수득한다.

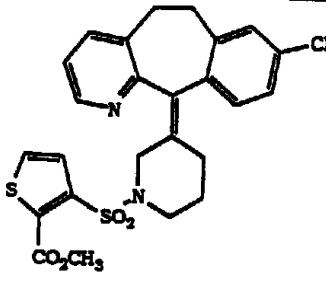
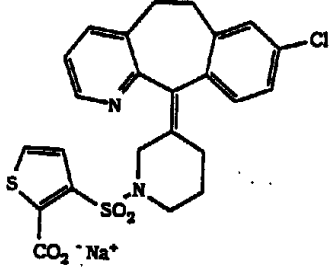
Z-N-(2-티에닐)설폰아מיד에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M<sup>+</sup>) = 443.

적절한 설폰닐 클로라이드 및 제시된 아민을 사용하고, 실시예 1에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 다음의 설폰아מיד 화합물을 제조한다.

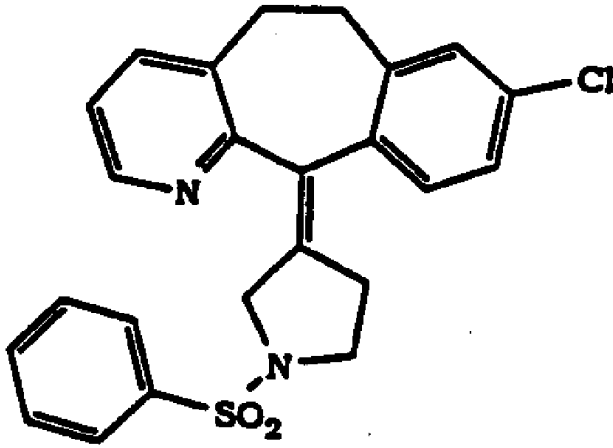
이름	구조	분자량
P-2A	<p>(E-1A)</p>	MS (FAB, M+H) = 443
P-1A	<p>(E-1B)</p>	MS (CI, M+H) = 409

P-3	<p>(E-1C)</p>	$t_m = 165^\circ - 167^\circ\text{C}$ MS (CI, M+H) = 569, 571
P-3	<p>(E-1D)</p>	$t_m = 183^\circ - 184^\circ\text{C}$ MS (CI, M+H) = 535, 537
P-3	<p>(E-1E)</p>	$t_m = 251^\circ - 252^\circ\text{C}$ MS (CI) = 583, 585
P-4	<p>(E-1F)</p>	$t_m = 171^\circ - 172^\circ\text{C}$ MS (CI) 569, 571

P-3A	 <p>(E-1G)</p>	MS (Cl, M+H) = 457, 459
P-3A	 <p>(E-1H)</p>	$\mu$ = 154°- 155°C MS (Cl) = 452, 454
P-4A	 <p>(E-1J)</p>	$\mu$ = 254- 255°C MS (Cl, M+H) = 457, 459
P-4A	 <p>(E-1K)</p>	MS (Cl, M+H) = 590, 592

P-3A	 <p>(E-1M)</p>	$\mu$ = 134°- 136°C MS (Cl, M+H) = 515, 517
P-3A	 <p>(E-1N)</p>	$\mu$ = 220°C ( $\mu$ ) MS (FAB, M+H) = 501, 503

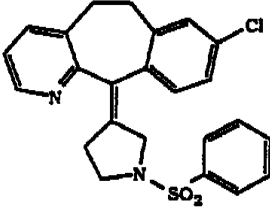
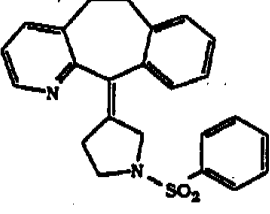
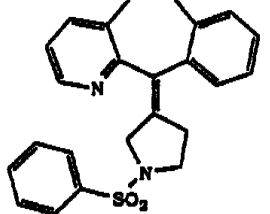
## [실시예 2]

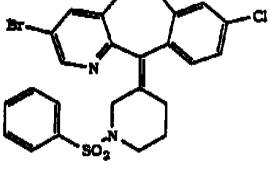
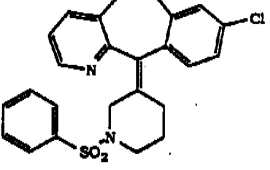
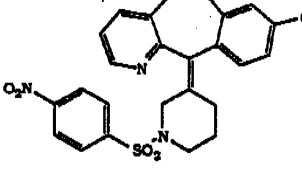
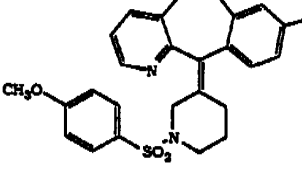


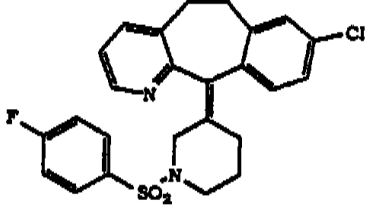
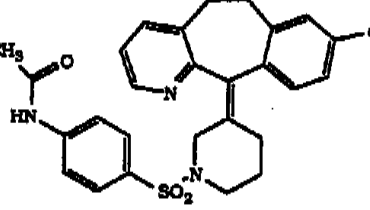
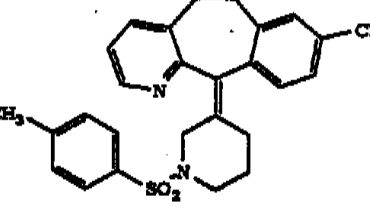
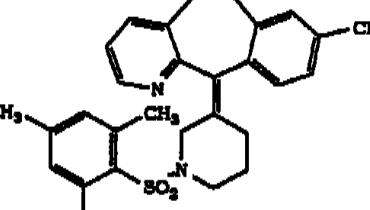
제조 실시예 1로부터 수득한 Z-아민 생성물(P-1) 110mg(0.339mmol), 피리딘 5mℓ 및 촉매량(10mg)의 DMAP을 질소 대기하에 합한다. 용액을 0℃로 냉각시키고, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>Cl(1.17mmol, 207mg)을 가한다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 17시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 NaHCO<sub>3</sub>(수성)의 용액을 가하여 급냉시키고, 수성층을 EtOAc-THF(20 : 1)로 추출한다. 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 35% EtOAc : 헥산으로 서서히 증가되는 25% EtOAc : 헥산)하여 Z-벤젠설포나미드 생성물(E-2) 80mg(54% 수율)을 수득한다.

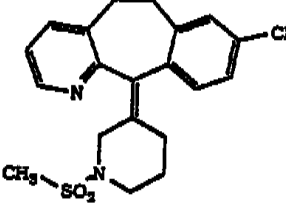
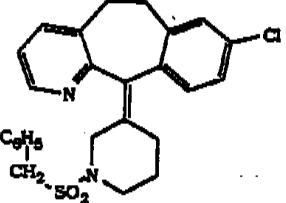
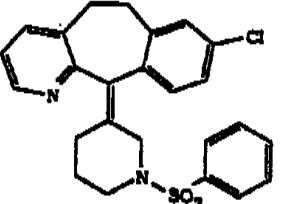
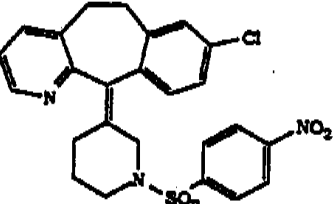
Z-벤젠설포나미드에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M+H) = 437.

적절한 설포닐 클로라이드 및 제시된 아민을 사용하고, 실시예 2에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 다음의 설포나미드 화합물을 제조한다.

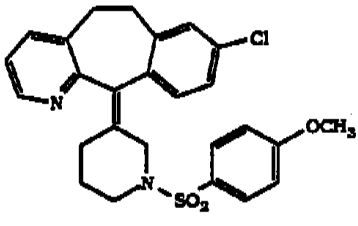
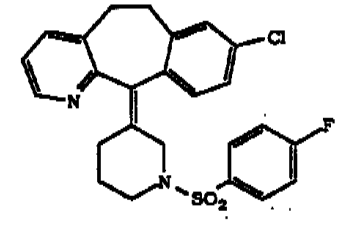
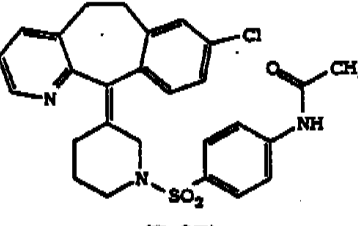
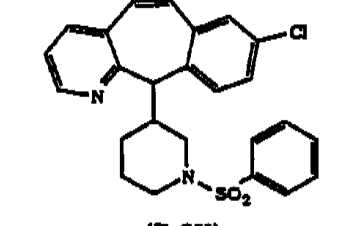
이름	이름	분자 이온
P-2	 (E-2A)	MS (FAB, M+H) = 437
P-2A	 (E-2B)	
P-1A	 (E-2C)	MS (CI, M+H) = 403

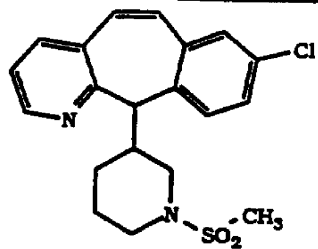
P-3	 (E-2D)	$t_m = 184^\circ - 185^\circ\text{C}$ MS (CI, M+H) = 529, 531
P-3A	 (E-2E)	MS (CI) = 451, 453
P-3A	 (E-2F)	$t_m = 178^\circ - 178^\circ\text{C}$ MS (CI, M+H) = 496
P-3A	 (E-2G)	$t_m = 160^\circ - 161^\circ\text{C}$ MS (CI) = 481, 483

P-3A	 <p>(E-2H)</p>	$\mp$ = 173°- 174°C MS (CI, M+H) = 469, 471
P-3A	 <p>(E-2J)</p>	$\mp$ = 162°- 163°C MS (CI) = 508, 510
P-3A	 <p>(E-2K)</p>	MS (CI) = 465, 467
P-3A	 <p>(E-2L)</p>	$\mp$ = 227°- 229°C MS (CI) = 493, 495

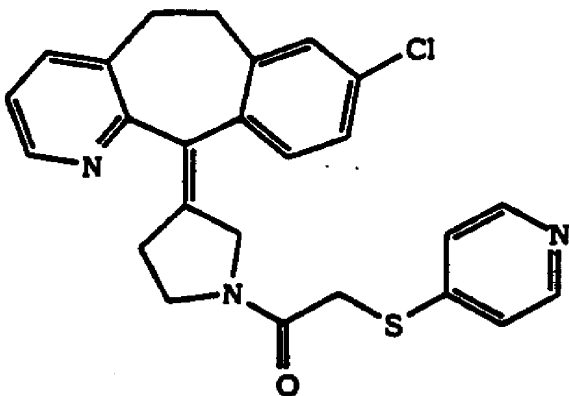
P-3A	 <p>(E-2M)</p>	$T_m = 189^\circ\text{-}190^\circ\text{C}$ $MS (Cl, MH) = 389, 391$
P-3A	 <p>(E-2N)</p>	$T_m = 198^\circ\text{-}199^\circ\text{C}$ $MS (Cl) = 465, 467$
P-4A	 <p>(E-2P)</p>	$T_m = 235^\circ\text{-}236^\circ\text{C}$ $MS (Cl, M+H) = 451, 453$
P-4A	 <p>(E-2Q)</p>	$T_m = 232^\circ\text{-}233^\circ\text{C}$ $MS (Cl, M+H) = 496, 498$



P-4A	 <p>(E-2R)</p>	$T_m = 168^\circ\text{-}169^\circ\text{C}$ $MS (Cl, M+H) = 481, 483$
P-4A	 <p>(E-2S)</p>	$T_m = 154^\circ\text{-}155^\circ\text{C}$ $MS (Cl, M+H) = 469, 471$
P-4A	 <p>(E-2T)</p>	$T_m = 147^\circ\text{-}149^\circ\text{C}$ $MS (Cl, M+H) = 508, 510$
P-5	 <p>(E-2U)</p>	$T_m = 178^\circ\text{-}179^\circ\text{C}$ $MS (FAB, M+H) = 451, 453$

P-5	 <p>(E-2V)</p>	$T_m = 231^\circ\text{-}232^\circ\text{C}$ $MS (Cl, M+H) = 389, 391$
-----	---	---

[실시예 3]

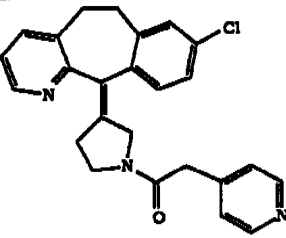
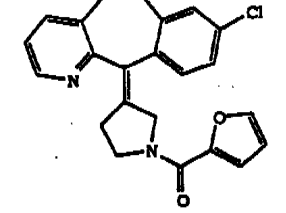
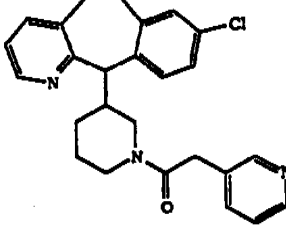


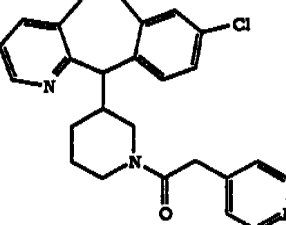
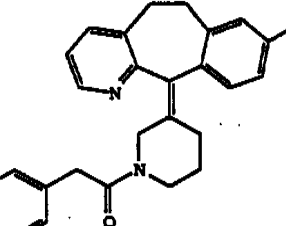
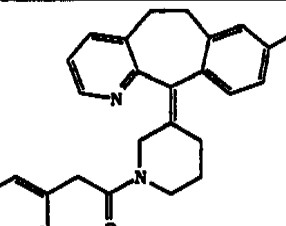
제조 실시예 2로부터 수득한 E-아민 생성물(P-2) 80mg(0.270mmol), DMF 3ml 및 NMM 2ml를 질소 대기하에

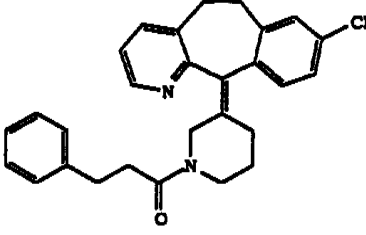
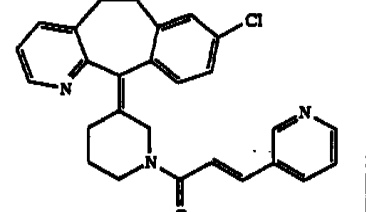
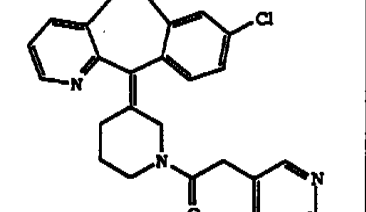
합한다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, HOBt 110mg(0.888mmol), DEC 250mg(1.31mmol) 및 (4-피리딜티오)아세트산 0.651mmol을 가한다. 30분 후에, 실온으로 가온하고, 24시간 동안 교반한다. 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 잔사를  $\text{NaHCO}_3$ (수성)로 희석하여,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출한다. 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 활성탄으로 탈색시키고, 크로마토그래피(실리카 겔, 10% MeOH :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 서서히 증가되는 5% MeOH :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )하여, E-(4-피리딜티오)아미드 생성물(E-3) 45mg(37% 수율)을 수득한다.

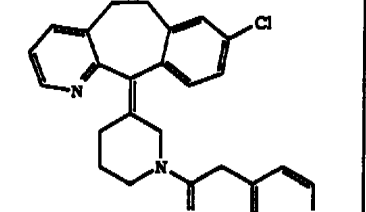
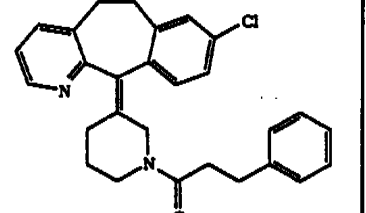
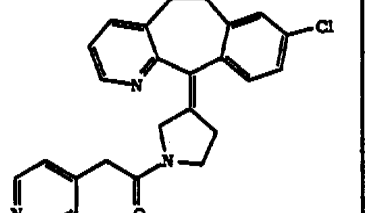
E-(4-피리딜티오)아미드에 대한 분석 데이터 : MS(Cl, M+H) = 448.

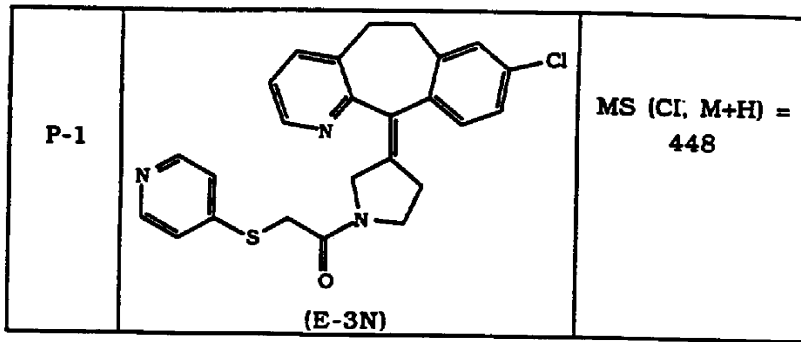
적절한 카보사이클산 및 제시된 아민을 사용하고, 실시예 3에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 다음의 아미드 화합물을 제조한다 :

이름	구조식	분자량
P-2	 <p>(E-3A)</p>	MS (Cl, M+H) = 415
P-2	 <p>(E-3B)</p>	MS (Cl, M+H) = 391
P-6	 <p>(E-3C)</p>	MS (Cl, M+H) = 432, 434

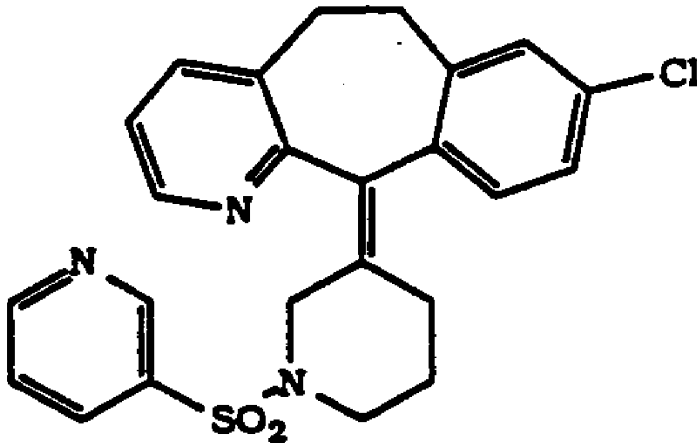
P-6	 <p>(E-3D)</p>	MS (Cl, M+H) = 432, 434
P-3A	 <p>(E-3E)</p>	MS (Cl, M+H) = 430, 432
P-3A	 <p>(E-3F)</p>	MS (Cl, M+H) = 430, 432

P-3A	 <p>(E-3G)</p>	MS (Cl, M+H) = 443, 445
P-4A	 <p>(E-3H)</p>	mp = 165°- 166°C MS (Cl, M+H) = 442, 444
P-4A	 <p>(E-3J)</p>	mp = 157°- 158°C MS (Cl, M+H) = 430, 432

P-4A	 <p>(E-3K)</p>	MS (Cl, M+H) = 430, 432
P-4A	 <p>(E-3L)</p>	MS (Cl, M+H) = 443, 445
P-1	 <p>(E-3M)</p>	MS (Cl, M+H) = 416



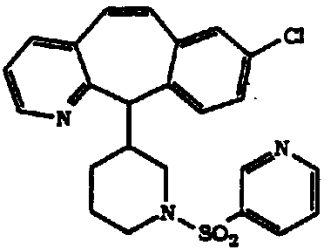
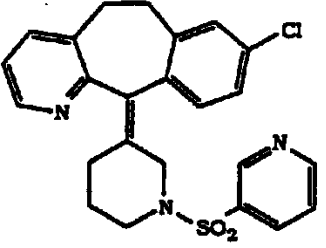
[실시예 4]



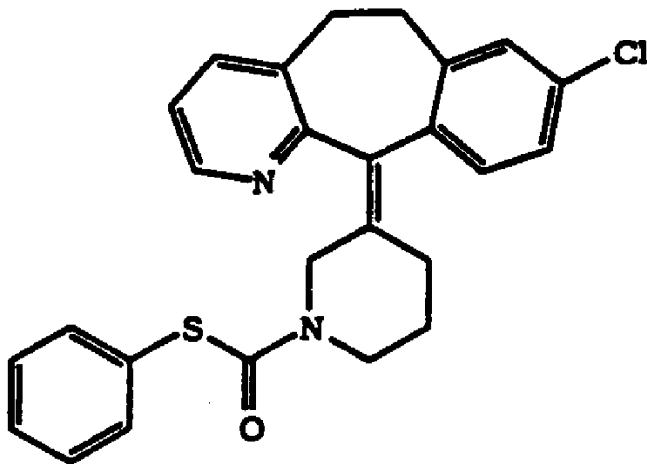
3-피리딘설폰산 100mg(0.626mmol) 및 무수 피리딘 3ml을 0℃에서 합하고, 4-니트로벤젠설폰일 클로라이드 100mg(0.406mmol)을 가한다. DMAP 5mg을 가하고, 혼합물을 0℃에서 7시간 동안 교반한다. 제조 실시예 3으로 부터 수득한 Z-아민(P-3A) 80mg(0.258mmol)을 가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 20℃에서 밤새 교반한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50ml 및 물 20ml를 가하고, 층을 분리한 다음, 유기상을 물로 세척한다. MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 다음, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH/EtOAc + 1% 진한 NH<sub>4</sub>OH(수성))하고, Et<sub>2</sub>O 10ml로부터 결정화한 다음, 생성된 고체를 진공하에 60℃에서 건조시켜 Z-3-피리딘설폰아מיד 생성물(E-4) 180mg(68.9% 수율)을 수득한다.

Z-3-피리딘설폰아מיד(E-4)에 대한 분석 데이터 : 융점 158 내지 159℃ ; MS(Cl) = 452,454.

제시된 E- 또는 Z-아민을 사용하고, 실시예 4에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 다음의 설폰아מיד 화합물을 제조한다 :

이름	구조식	분석 데이터
P-5	 (E-4A)	녹는점 = 178°-179°C MS (Cl, M+H) = 452, 454
P-4A	 (E-4B)	녹는점 = 214°-215°C MS (Cl, M+H) = 452, 454

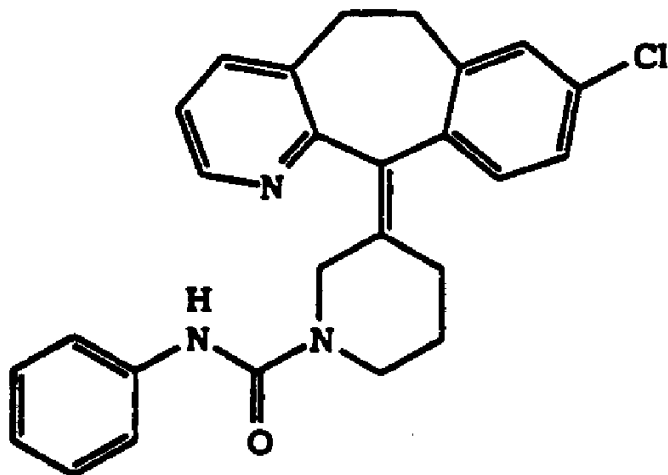
## [실시예 5]



제조 실시예 3으로부터 수득한 Z-아민(P-3A) 70mg(0.225mmol),  $C_6H_5N=C=O$  0.2ml(1.53mmol) 및  $CH_2Cl_2$  15ml를 0°C에서 합하고,  $Et_3N$  0.2ml(2.72mmol)를 가한 다음 20°C에서 밤새 교반한다.  $CH_2Cl_2$  25ml alc 20ml를 가하고, 층을 분리한 다음, 유기상을  $MgSO_4$ 로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 20% EtOAc/헥산)하고,  $Et_2O$  10ml로부터 결정화한다. 생성된 고체를 진공하에 20°C에서 건조시켜, Z-페닐우레아 생성물(E-5) 75mg(78% 수율)을 수득한다.

Z-페닐우레아(E-5)에 대한 분석 데이터 : 융점 184 내지 185°C : MS(Cl, M+H) = 430,432.

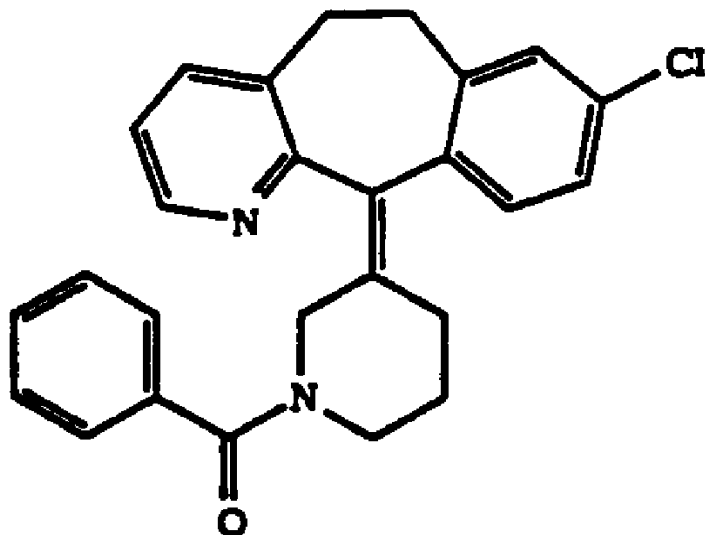
## [실시예 6]



제조 실시예 3으로부터 수득한 Z-아민(P-3A) 25mg(0.08mmol), Et<sub>3</sub>N 0.2ml(2.72mmol) 및 무수 피리딘 2ml를 0°C에서 합하고, 페닐 클로로티오포르메이트 0.2g(1.13mmol)을 가한다. DMAP 5mg(0.04mmol)가하고, 혼합물을 밤새 교반한다. 잔사를 진공하에 농축시키고, 잔사를 EtOAc 25ml와 물 20ml 사이에 분배시킨다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 다음, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH/EtOAc)하고, 헥산으로 연마한 다음, 생성된 고체를 진공하에 20°C에서 건조시켜, Z-페닐티오키아바메이트 생성물(E-6) 30mg(83.6% 수율)을 수득한다.

Z-페닐티오키아바메이트(E-6)에 대한 분석 데이터 : 융점 187 내지 188°C : MS(Cl) = 447.

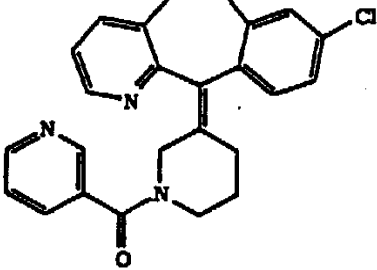
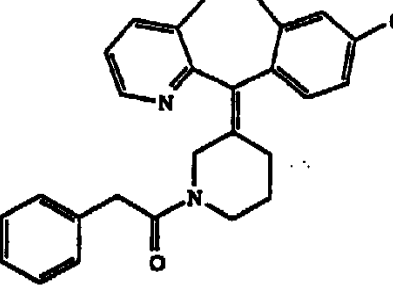
## [실시예 7]



제조 실시예 3으로부터 수득한 Z-아민(P-3A) 40mg(0.129mmol), 벤조일 클로라이드 0.5ml(0.391mmol) 및 무수 피리딘 5ml를 0°C에서 합하고, DMAP 2mg을 가한 다음, 혼합물을 20°C에서 밤새 교반한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20ml 및 물 10ml를 가하고, 층을 분리한 다음, 유기상을 염수 20ml로 세척한다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 다음, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH/EtOAc + 1% 진한 NH<sub>4</sub>OH(수성))하고, 생성된 고체를 아세톤/헥산으로 부터 재결정화한 다음, 진공하에 60°C에서 건조시켜, Z-페닐아미드 생성물(E-7)을 수득한다.

Z-페닐아미드(E-7)에 대한 분석 데이터 : 융점 215 내지 216°C ; MS(Cl, M+H) = 415, 417.

적절한 산 클로라이드 및 제시된 E- 또는 Z-아민을 사용하고, 실시예 7에 기술한 것과 실질적으로 동일한 방법에 따라, 다음의 아미드 화합물을 제조한다 :

이명	화학식	분자 데이터
P-3A	 <p>(E-7A)</p>	MS (Cl, M+H) = 416, 418
P-3A	 <p>(E-7B)</p>	MS (Cl, M+H) = 429, 431

#### 검정

FPT IC<sub>50</sub>(시험관내 효소 검정에서 파니실 단백질 전이효소의 억제), GGPT IC<sub>50</sub>(시험관내 효소 검정에서 게라닐게라닐 단백질 전이효소의 억제), COS 세포 IC<sub>50</sub>(세포 기본 검정) 및 세포 매트 검정(Cell Mat Assay)은 제W095/10516호의 검정방법에 따라 측정한다.

[표 1]



FPT 억제

약제	FPT IC <sub>50</sub> (μM)	COS IC <sub>50</sub> (μM)
E-1	0.01-10	----
E-1A	----	----
E-1B	0.01-10	----
E-2	0.01-10	0.01-10
E-2A	----	----
E-2B	----	----
E-2C	0.01-10	----
E-3	0.01-10	----
E-3A	10-100	----
E-3B	10-100	----
E-3C	0.01-10	----
E-3D	10-100	----
E-3J	0.01-10	----
E-3K	10-100	----
E-3L	10-100	----
E-3H	----	----
E-2P	0.01-10	----
E-4B	0.01-10	----
E-2Q	10-100	----
E-1J	0.01-10	----
E-2R	10-100	----
E-2T	10-100	----
E-2S	10-100	----
E-1K	10-100	----
E-3E	10-100	----
E-3F	10-100	----
E-7A	10-100	----
E-7B	10-100	----
E-6	10-100	----
E-2E	0.01-10	0.01-10

E-3G	10-100	----
E-2M	10-100	----
E-7	>100	----
E-1G	0.01-10	----
E-2J	10-100	----
E-2H	10-100	----
E-2G	10-100	----
E-2F	10-100	----
E-4	0.01-10	----
E-1H	0.01-10	----
E-2K	10-100	----
E-2L	10-100	----
E-2N	10-100	----
E-5	10-100	----
E-1D	0.01-10	----
E-2D	0.01-10	----
E-2U	0.01-10	----
E-2V	10-100	----
E-4A	0.01-10	----
E-3N	0.01-10	----
E-3M	10-100	----

[표 2]

## FPT 억제 및 GGPT 억제의 비교

화합물	효소 억제 FPT IC <sub>50</sub> $\mu$ M	효소 억제 GGPT IC <sub>50</sub> $\mu$ M
E-2E	0.01-10	7.4 mM
E-1G	0.01-10	<13

[표 3]

## 종양 세포 성장의 억제-매트 검정

화합물	종양 세포 성장의 억제 (IC <sub>50</sub> $\mu$ M)	정상 세포 성장의 억제 (IC <sub>50</sub> $\mu$ M)
E-2E	<3.1	>50
E-1G	12.5	>25
E-2H	12.5	>25

## 결과

## 1. 효소학

데이터로부터, 본 발명의 화합물은 부분 정제된 래트 및 사람의 뇌의 파니실 단백질 전이효소(FPT)에 의한 Ras-CVLS 파니실화의 억제제임을 알 수 있다. 데이터로부터, 본 발명의 화합물이 부분 정제된 래트의 뇌의 파니실 단백질 전이효소(FPT)에 의한 Ras-CVLS 파니실화의 효능있는 억제제(IC<sub>50</sub> 10  $\mu$ M)로서 간주될 수 있음을 또한 알 수 있다(표 2 참조).

데이터로부터, 본 발명의 화합물은 이소프레노이드 수용체로서 Ras-CVLL을 사용하여 검정하는 게라닐게라닐 단백질 전이효소(GGPT)의 덜 양호한 억제제임을 또한 알 수 있다. 시험된 화합물은 20  $\mu$ g/ml에서 게라닐게라닐 전이효소 억제제에 대하여 불활성이거나, 약한 활성을 나타낸다. 이러한 선택성은 본 발명의 방법에 사용된 화합물의 치료학적 잠재력에 있어서 중요하며, 화합물이 Ras 형질전환된 세포에 대하여 선택적인 성장 억제 특성을 갖도록 하는 잠재력을 증가시킨다.

## 2. 세포 기본 : COS 세포 및 세포 매트 검정

Ras 형질감염된 COS 세포에서 발현되는 Ras 단백질의 면역블롯(immunoblot) 분석으로부터, 본 발명의 파니실 전이효소 억제제는 Ras-CVLS 과정을 억제함으로써, 처리되지 않은 Ras를 축적시킴을 알 수 있다(표 2). 예를 들면, 화합물 E-2 및 E-2E는 Ras-CVLS 과정을 억제하는데, 이때 IC<sub>50</sub>값은 각각 5 및 2.5  $\mu$ M이다. 이들 결과로부터, 화합물은 완전 세포에서 파니실 단백질 전이효소를 억제함을 알 수 있고, 활성화된 Ras 온코진에 의한 세포의 형질전환을 차단하는 이들의 잠재력을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 또한 매트 검정시, Ras 형질전환된 종양 세포의 성장을 억제한다. 예를 들면, 화합물 E-2E는 3.1  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub> 값으로 억제한다. 이 화합물은 단지 고농도에서 정상 세포 단층에 대하여 세포독성 활성을 나타낸다(IC<sub>50</sub> : 50  $\mu$ M).

## 생체내 항종양 연구

본 발명의 화합물은 항종양 활성은 제W095/10516호에 기술된 방법에 의해 또한 측정할 수 있다.

본 발명에 의해 기술된 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 불활성의 약제학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형 제제는 산제, 정제, 분산성 과립제, 캡셀제, 카시에 및 좌제를 포함한다. 산제 및 정제는 약 5 내지 약 70%의 활성 성분을 포함할 수 있다. 적절한 고체 담체는 당해 분야에 공지되어 있는데, 예를 들면, 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토즈가 있다. 정제, 산제, 카시에 및 캡셀제가 경구 투여에 적합한 고체 투여형으로서 사용될 수 있다.

좌제를 제조하기 위해서는, 저융점 왁스(예 : 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물)을 먼저 용융시키고, 교반하면서 활성 성분을 여기에 균질하게 분산시킨다. 그 다음에, 균질한 용융 혼합물을 용이한 크기의 금형에 붓고, 냉각시켜 고형화한다.

액체형 제제는 액제, 현탁제 및 에멀전을 포함한다. 그 예로서, 비경구 주사용 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 언급할 수 있다.

액체형 제제는 또한, 비내 투여용 액제를 포함할 수 있다.

흡입용으로 적절한 에어로졸 제제는 액제 및 분말 형태인 고체를 포함할 수 있으며, 이는 약제학적으로 허용되는 담체(예 : 불활성 압축 가스)와 함께 혼합될 수 있다.

사용 직전에, 경구 또는 비경구 투여를 위한, 액체형 제제로 전환되는 고체형 제제가 또한 포함된다. 이러한 액체형 제제에는 액제, 현탁제 및 에멀전이 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한 경피 투여될 수 있다. 경피 투여용 조성물은 크림제, 로션, 에어로졸 및/또는

에멀전의 형태를 가질 수 있고, 이를 위해 당해 분야에서 통상적인 매트릭스 또는 저장소 형태의 경피 투여용 패치(patch)에 포함시킬 수 있다.

바람직하게는, 화합물은 경구 투여한다.

바람직하게는, 약제학적 제제는 단위 투여형이다. 이러한 형태에 있어서, 제제는 적절한 양, 예를 들면, 원하는 목적을 성취하기 위한 유효량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 세분된다.

제제의 단위 투여량에서 활성 화합물의 양은 특별한 용도에 따라, 약 0.1 내지 1000mg, 보다 바람직하게는 약 1 내지 300mg으로 변하거나 조절될 수 있다.

사용되는 실제 투여량은 환자의 요구 및 치료되는 상태의 중증 정도에 따라 변할 수 있다. 특별한 상황에 대한 적절한 투여량의 결정은 당해 분야의 전문가가 할 것이다. 일반적으로, 치료는 최적량의 화합물보다 작은 투여량으로 개시한다. 그 후에, 주어진 환경하에서 최적의 효과를 수득할 때까지 소량씩 증가시킨다. 편의상, 전체 1일 투여량은, 경우에 따라, 하룻 동안에 획분으로 나뉘어 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투여량 및 횟수는 치료할 증상의 중증 정도 뿐만 아니라, 환자의 연령, 상태 및 크기와 같은 요인을 고려하여, 담당 의사의 판단에 따라 조절한다. 통상적인 권장 투여량 범위는 경구투여의 경우에, 10 내지 2000mg/일, 바람직하게는 10 내지 1000mg/일이며, 이는 종양 성장을 차단하기 위하여 2 내지 4회의 투여량으로 나뉜다. 화합물은 이 투여량 범위 내에서 투여되는 경우에 무독성이다.

다음은 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 투여형의 예이다. 이의 약제학적 조성의 측면에서, 본 발명의 범위는 제시된 예에 의해 제한되지 않는다.

약제학적 투여형의 예

실시에 A-정제

번호	성분	mg/정제	mg/정제
1.	활성 화합물	100	500
2.	락토즈 USP	122	113
3.	옥수수 전분, 식품 등급, 정제수중 10% 웨이스트로서	30	40
4.	옥수수 전분, 식품 등급	45	40
5.	마그네슘 스테아레이트	3	7
	총	300	700

제조 방법

1번 및 2번의 성분을 적절한 혼합기에서 10 내지 15분 동안 혼합한다. 혼합물을 3번 성분과 함께 과립화한다. 경우에 따라, 거친 스크린(예 : 1/4, 0.63cm)을 통해 습한 과립을 분쇄한다. 습한 과립을 건조시킨다. 경우에 따라, 건조된 과립을 분류하고, 4번 성분과 혼합한 다음, 10 내지 15분 동안 혼합한다. 5번 성분을 가하고, 1 내지 3분 동안 혼합한다. 혼합물을 적절한 타정기에서 적절한 크기 및 중량으로 압착시킨다.

실시에 B-캡셀제

번호	성분	mg/캡셀	mg/캡셀
1.	활성 화합물	100	500
2.	락토즈 USP	106	123
3.	옥수수 전분, 식품 등급	40	70
4.	마그네슘 스테아레이트 NF	7	7
	총	253	700

제조방법

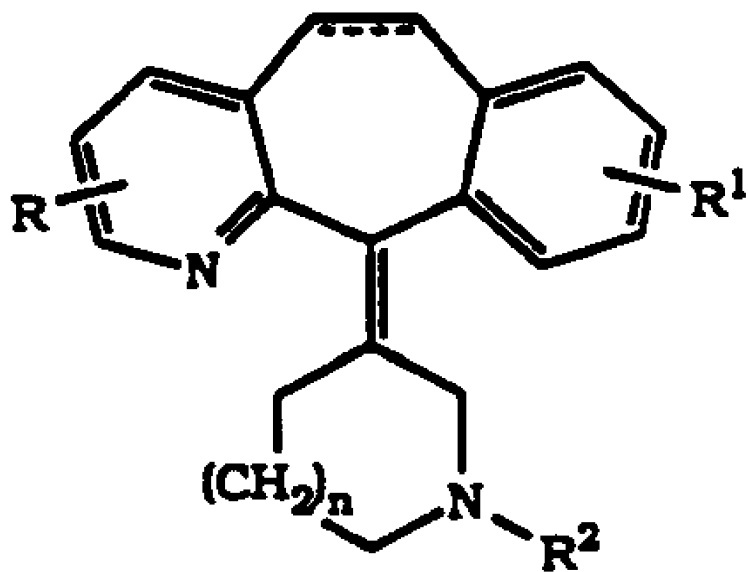
1번, 2번 및 3번 성분을 적절한 혼합기에서 10 내지 15분 동안 혼합한다. 4번 성분을 가하고, 1 내지 3분 동안 혼합한다. 혼합물을 적절한 캡셀화기에서 적절한 두 부분의 경질 젤라틴 캡셀로 충전시킨다.

본 발명은 위에서 기술한 바와 같은 특정 양태와 관련하여 기술하였지만, 이의 많은 변화, 변형 및 변화의 가능성을 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자는 알 수 있을 것이다. 이러한 모든 변화, 변형 및 변환은 본 발명의 취지 및 범위내에 포함시키고자 한다.

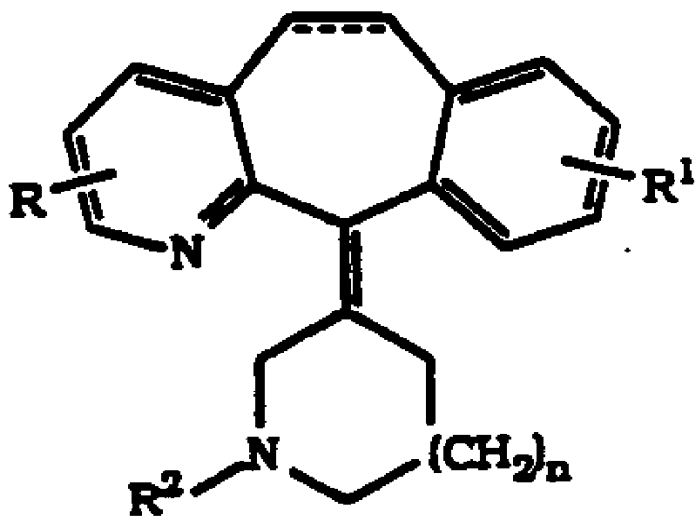
**(57) 청구의 범위****청구항 1**

하기 화학식 1a, 1b 또는 1c의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 유효량 투여함을 포함하는, 세포의 이상 성장 억제 방법.

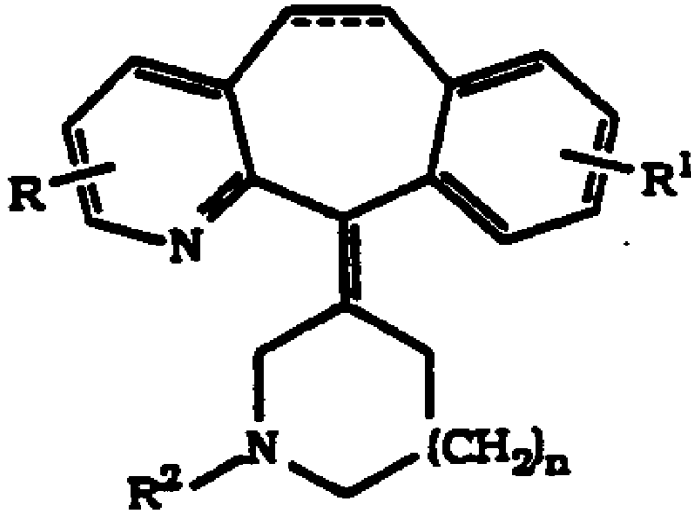
[화학식 1a]



[화학식 1b]



[화학식 1c]



상기 화학식 1a, 1b 및 1c에서,

R 및 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 할로게노, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)아미노, CF<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 및 CONHR<sup>4</sup>로부터 선택되며,

R<sup>2</sup>는 R<sup>5</sup>C(O)-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>SCH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>OC(O)-, R<sup>5</sup>NHC(O)-, R<sup>5</sup>C(O)C(O)- 또는 R<sup>5</sup>SC(O)-이고,

R<sup>3</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 아릴이며,

R<sup>4</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

R<sup>5</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 헤테로아릴(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐 또는 헤테로사이클로알킬이며,

R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬을 나타내거나, R<sup>6</sup> 그룹은 모두 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릭 환을 포함하고,

n은 0 또는 1이며,

점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 억제되는 세포가 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양 세포인 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 억제되는 세포가 췌장 종양 세포, 폐암 종양 세포, 표피암 종양 세포, 골수성 백혈병 종양 세포, 갑상선 모낭암 종양 세포, 골수형성 이상 세포, 방광암 종양 세포 또는 결장 종양 세포인 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 세포의 이상 성장 억제가 파니실 단백질 전이효소의 억제에 의해 유발되는 방법.

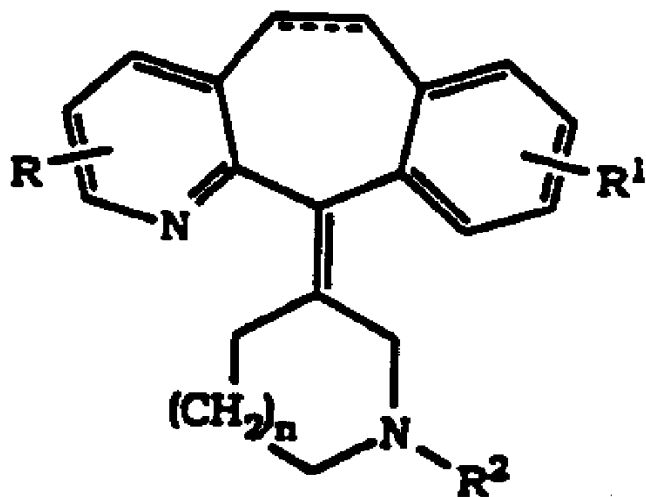
#### 청구항 5

제1항에 있어서, Ras 단백질이 Ras 유전자가 아닌 다른 유전자에서 온코진성 돌연변이의 결과로서 활성화되는 종양 세포의 억제인 방법.

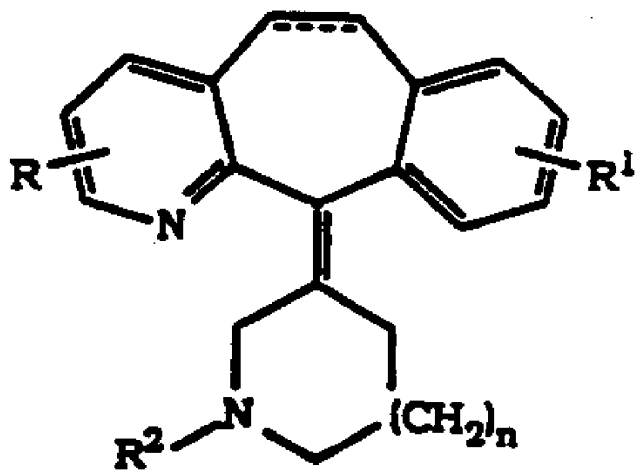
#### 청구항 6

화학식 1a, 1b 또는 1c 의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염으로부터 선택되는 화합물.

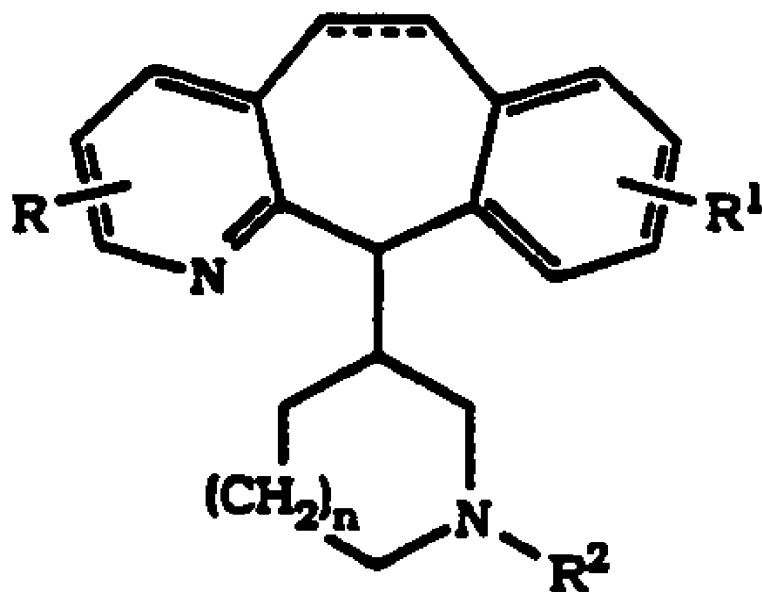
[화학식 1a]



[화학식 1b]



[화학식 1c]



상기 화학식 1a, 1b 및 1c에서,

R 및 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 할로게노, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, NH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 디((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)아미노, CF<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 및 CONHR<sup>4</sup>로부터 선택되며,

R<sup>2</sup>는 R<sup>5</sup>C(O)-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>SCH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>OC(O)-, R<sup>5</sup>NHC(O)-, R<sup>5</sup>C(O)C(O)- 또는 R<sup>5</sup>SC(O)-이고,

R<sup>3</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 아릴이며,

R<sup>4</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

R<sup>5</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 헤테로아릴(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐 또는 헤테로사이클로알킬이며,

R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬을 나타내거나, R<sup>6</sup> 그룹은 모두 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)카보사이클릭 환을 포함하고,

n은 0 또는 1이며,

점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 화학식 1b인 화합물.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, R 및 R<sup>1</sup>이 독립적으로 H 및 할로게노로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, R<sup>2</sup>가 R<sup>5</sup>C(O)-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>SCH<sub>2</sub>C(O)-, R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>NHC(O)-, 또는 R<sup>5</sup>SC(O)-인 화합물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, R<sup>5</sup>가 메틸, 페닐, 벤질, 2-티에닐, 4-피리딜, 3-피리딜, 5-클로로-2-티에닐, p-톨릴, p-니트로페닐, p-플루오로페닐, p-아세톡시페닐, 5-클로로-1, 3-디메틸-4-피라졸릴, 2, 4, 6-트리메틸페닐, 5-(벤조일아미노메틸)-2-티에닐, 2-메톡시카보닐-3-티에닐, 4-피리딜티오, 2-푸라닐, E-(3-피리딜)에테닐, p-메톡시페닐, p-아세트아미도페닐 또는 2-카복시-3-티에닐의 나트륨 염인 화합물.

**청구항 11**

제7항에 있어서,  $R^2$ 가  $R^5C(O)-$ 이고,  $R^5$ 가 2-푸라닐 또는 E-(3-피리딜)에테닐인 화합물.

**청구항 12**

제7항에 있어서,  $R^2$ 가  $R^5CH_2C(O)-$ 이고,  $R^5$ 가 4-피리딜티오, 4-피리딜, 3-피리딜 또는 벤질인 화합물.

**청구항 13**

제7항에 있어서,  $R^2$ 가  $R^5SO_2-$ 이고,  $R^5$ 가 2-티에닐, 5-클로로-2-티에닐, 5-클로로-1, 3-디메틸-4-피라졸릴, 5-(벤조일아미노메틸)-2-티에린, 2-메톡시카보닐-3-티에닐, 페닐, p-니트로페닐, p-메톡시페닐, p-플루오로페닐, p-아세트아미도페닐, p-톨릴, 2, 4, 6-트로메틸페닐, 메틸, 벤질, 3-피리딜 또는 2-카복시-3-티에닐의 나트륨 염인 화합물.

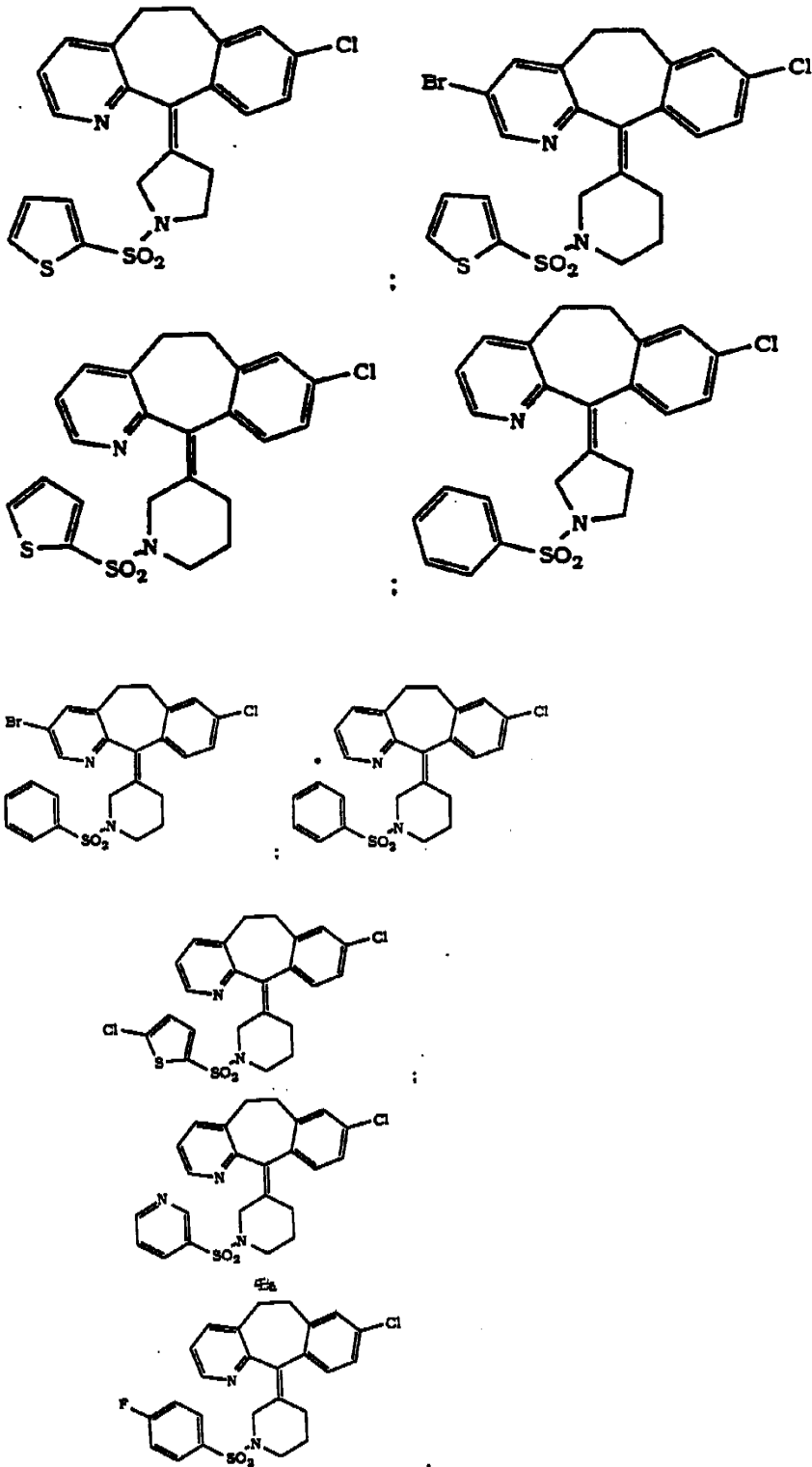
**청구항 14**

제7항에 있어서,  $R^2$ 가  $R^5$ 가 페닐인  $R^5CH_2SO_2-$  ;  $R^5$ 가 페닐인  $R^5NHC(O)-$  ;  $R^5$ 가 페닐인  $R^5SC(O)-$  ;  $R^5$ 가 아릴 또는 헤테로아릴인  $R^5SO_2-$  ; 및  $R^5$ 가 헤테로아릴인  $R^5SCH_2C(O)-$ 로부터 선택되는 화합물

**청구항 15**

제7항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



**청구항 16**

약제학적으로 허용되는 담체 및 유효량의 제6항의 화합물을 포함하는, 이상세포의 성장을 억제하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 17**

세포의 이상 성장 억제용 약제의 제조를 위한, 제6항의 화합물의 용도.

**청구항 18**

세포의 이상 성장을 억제하기 위한, 제6항의 화합물의 용도.