

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 401/04

(11) 공개번호 특2001-0052722  
(43) 공개일자 2001년06월25일

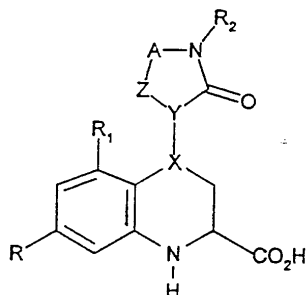
(21) 출원번호	10-2000-7013994		
(22) 출원일자	2000년12월09일		
번역문제출일자	2000년12월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1999/03936	(87) 국제공개번호	WO 1999/64411
(86) 국제출원출원일자	1999년06월08일	(87) 국제공개일자	1999년12월16일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 시에라리온 가나 감비아 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 아랍에미리트 남아프리카 짐바브웨 가나 감비아 크로아티아 인도네시아 시에라리온 유고슬라비아 그레나다 인도		
(30) 우선권 주장	9812410.0	1998년06월10일	영국(GB)
	9812408.4	1998년06월10일	영국(GB)
(71) 출원인	글락소 웰컴 에스피에이 앨런 헤스케스		
(72) 발명자	이탈리아 아이-37100 베로나 2 비아 알레산드로 플레밍 디파비오, 로마노		
(74) 대리인	이탈리아아이-37100베로나2비아알레산드로플레밍글락소웰컴에스.피.에이. 장수길, 김영		

심사청구 : 없음

(54) 글리신 길항제로서의 테트라히드로퀴놀린 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 염 또는 그의 비독성적으로 대사되기 쉬운 에스테르, 이들의 제조 방법 및 이들의 글리신 길항제로서의 용도를 제공한다.



상기 식에서,

Y는 탄소 원자이고;

Z는 이중결합을 통해 Y 기에 연결된 CH기이고 X는 CH이거나, 또는 Z는 메틸렌 또는 NR<sub>11</sub>이고 X는 이중결합을 통해 Y에 연결된 탄소 원자이고;

A는 C<sub>1-2</sub> 알킬렌 사슬을 나타내는데, 이 사슬은 히드록시로 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬 아미노 또는 C<sub>1-4</sub> 디알킬 아미노로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환될 수 있고, 또는 이 사슬은 =O 기에 의해 치환될 수 있고;

R은 할로겐 원자 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기를 나타내고;

R<sub>1</sub>은 수소, 할로겐 원자 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기를 나타내고;

R<sub>2</sub>는 치환된 또는 비치환된 페닐이거나, 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 3 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴기 또는 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴기이다.

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 유도체, 이들의 제조방법, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 그 의약 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 흥분성(excitatory) 아미노산의 강력하고 특이성있는 길항제인 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 유도체에 관한 것이다.

### 배경기술

문헌[칼링 등, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 13, pp. 65-70, 1993]은 NMDA 수용체 복합체의 글리신 조절 부위에 대한 시험관내 친화력은 우수하나 체내 활성은 약한 4-치환-2-카르복시 테트라히드로퀴놀린을 교시하고 있다. 나아가 이 문헌은 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 CH<sub>2</sub>CONHPh기로 4 위치가 치환된 유도체들은 전신 투여되었을 때 거의 또는 전혀 체내 활성이 없다는 것을 교시하고 있다.

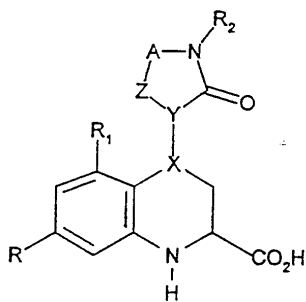
WO 97/12870 및 WO 98/07704는 NMDA 수용체 복합체와 결합된 스트리키닌 불감성 (strychnine insensitive) 글리신 결합 부위에 대한 시험관내 친화력이 우수할 뿐만 아니라 정맥내 투여되었을 때 체내 활성도 우수한 신규의 4-치환-2-카르복시-테트라히드로퀴놀린 유도체를 기재하고 있다.

본 발명자들은 NMDA 수용체 복합체와 결합된 스트리키닌 불감성 글리신 결합 부위에 대한 선택적 길항제로서 특히 유용한 활성 프로파일을 갖는 신규한 4-치환-2-카르복시-테트라히드로퀴놀린 유도체군을 발견하였다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 그의 비독성적으로 대사되기 쉬운(non toxic metabolically labile) 에스테르를 제공한다.

### 화학식 I



상기 식에서,

Y는 탄소 원자이고;

Z는 이중결합을 통해 Y 기에 연결된 CH기이고 X는 CH이거나, 또는 Z는 메틸렌 또는 NR<sub>11</sub>이고 X는 이중결합을 통해 Y에 연결된 탄소 원자이고;

A는 C<sub>1-2</sub> 알킬렌 사슬을 나타내는데, 이 사슬은 히드록시로 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬 아미노 또는 C<sub>1-4</sub> 디알킬 아미노로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환될 수 있고, 또는 이 사슬은 =O 기에 의해 치환될 수도 있고;

R은 할로겐 원자 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기를 나타내고;

R<sub>1</sub>은 수소, 할로겐 원자 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기를 나타내고;

$R_2$ 는 할로겐, 수소, 또는  $(CH_2)_nR_3$  (여기서  $R_3$ 는  $COR_4$ ,  $NR_5R_6$ ,  $NHCOR_7$ ,  $NHCONR_8R_9$  또는  $NHSO_2R_{10}$ )로부터 선택된 기로 3개까지 치환될 수 있는 페닐이거나, 또는  $R_2$ 는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 3 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴기 또는 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴기이고;

$R_4$ 는 아미노, 히드록시 또는  $C_{1-4}$  알콕시기이고;

$R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬기, 또는

$R_5$  및  $R_6$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 경우에 따라서는 함유할 수도 있는 포화 5-7원 헤테로시클릭기를 형성하고;

$R_7$ 은 수소 원자 또는  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 또는 페닐을 나타내고;

$R_8$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬기이고;

$R_9$ 은 수소, 치환 또는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 (1종 이상의 히드록시 카르복실 및 아미노기로 경우에 따라서는 치환될 수도 있음), 페닐을 나타내고;

$R_{11}$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬을 나타내고;

$R_{10}$ 은 수소,  $C_{1-4}$  알킬 또는 질소 보호기를 나타내고;

$n$ 은 0 또는 1 내지 2의 정수를 나타낸다.

본 발명의 또 다른 실시태양은 화학식 (1)의 화합물, 그의 염 또는 그의 비독성적으로 대사되기 쉬운 에스테르를 제공하는데, 상기 식에서,

$Y$ 는 탄소 원자이고;

$Z$ 는 이중결합을 통해  $Y$  기에 연결된  $CH$ 기이고  $X$ 는  $CH$ 이거나, 또는  $Z$ 는 메틸렌 또는  $NR_{11}$ 이고  $X$ 는 이중결합을 통해  $Y$ 에 연결된 탄소 원자이고;

$A$ 는  $C_{1-2}$  알킬렌 사슬을 나타내는데, 이 사슬은 히드록시로 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 아미노,  $C_{1-4}$  알킬 아미노 또는  $C_{1-4}$  디알킬 아미노로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환될 수 있고, 또는 이 사슬은 =O 기에 의해 치환될 수도 있고;

$R$ 은 할로겐 원자를 나타내고;

$R_1$ 은 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고;

$R_2$ 는 할로겐, 수소, 또는  $(CH_2)_nR_3$  (여기서  $R_3$ 는  $COR_4$ ,  $NR_5R_6$ ,  $NHCOR_7$ ,  $NHCONR_8R_9$  또는  $NHSO_2R_{10}$ )로부터 선택된 기로 3개까지 치환될 수 있는 페닐이거나, 또는  $R_2$ 는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 3 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴기 또는 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴기이고;

$R_4$ 는 아미노 또는 히드록실이고;

$R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬기, 또는

$R_5$  및  $R_6$ 는 이들이 부착된 질소와 함께 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 경우에 따라서는 함유할 수도 있는 포화 5-7원 헤테로시클릭기를 형성하고;

$R_7$ 은 수소 원자 또는  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 또는 페닐을 나타내고;

$R_8$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬기이고;

$R_9$ 은 수소, 치환 또는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 (1종 이상의 히드록시 카르복실 및 아미노기로 경우에 따라서는 치환될 수도 있음), 페닐을 나타내고;

$R_{11}$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬을 나타내고;

$R_{10}$ 은 수소,  $C_{1-4}$  알킬 또는 질소 보호기를 나타내고;

$n$ 은 0 또는 1 내지 2의 정수를 나타내며,

다만,  $X$ 가 이중결합을 통해  $Y$ 기에 연결된 탄소 원자인 경우  $R_1$ 은 수소를 나타낸다.

의약에 사용되기 위해서는 화학식 (1)의 화합물의 염은 생리학적으로 허용가능한 염이어야 한다. 그러나, 다른 염들도 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염들을 제조하는데 유용할 수 있다. 따라서, 달리 설명하지 않는 한, 염이라고 언급하면 화학식 (1) 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염과 생리학적으로 허용가능하지 않은 염 둘다를 포함한다.

본 발명의 화합물의 생리학적으로 허용가능한 적합한 염에는 염기 부가염들이 포함되고, 적절한 경우 산 부가 염도 포함된다. 화학식 (1) 화합물의 생리학적으로 허용가능한 적합한 염기 부가염에는 아미노산 (예, 라이신 및 아르기닌) 및 유기 염기 (예, 프로카인, 페닐벤질아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및  $N$ -메틸글루코사민)과 함께 형성된 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염과 같은 알칼리 금속 내지는 알칼린 금속염이 포함된다.

화학식 (1) 화합물 및(또는) 그의 염은 용매화물(예, 수화물)을 형성할 수 있고 본 발명은 그러한 모든 용매화물을 포함한다.

용어 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자를 언급한다.

하나의 기 또는 기의 일부로서 본 명세서에 사용된 용어 C<sub>1-4</sub> 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 언급하는 것으로서, 그 예에 속하는 것으로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차 부틸 또는 3차 부틸이 있다.

R<sub>2</sub>가 5원 또는 6원 헤테로아릴기일 경우, 이는 예를 들어 푸라닐, 티오펜일, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리달 또는 피리미달일 수 있다.

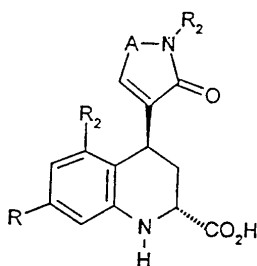
R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 이들이 부착된 질소와 함께 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 경우에 따라서는 함유할 수도 있는 포화 5-7원 헤테로시클릭기를 형성하는 경우, 이는 모르폴리노, 2,6-디메틸모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페리디노, 피롤리디노, 피페라지노 또는 N-메틸피페라지노일 수 있다.

R<sub>2</sub>가 치환된 페닐기인 경우, 이는 편리하게는 단일 치환된 페닐기이다. 치환체는 편리하게는 메타 위치, 더욱 편리하게는 파라 위치에 있다.

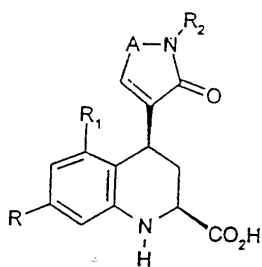
X-Y가 이중결합을 나타내는 경우, 화학식 (1)의 화합물은 적어도 하나의 비대칭 탄소 원자 (즉, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 고리계의 2 위치에 있는 탄소 원자)를 함유하고 다른 비대칭 탄소 원자도 R<sub>2</sub>기내에 가능하다. 모든 입체 이성질체(enantiomer) 및 부분입체 이성질체(diastereomer) 및 이들의 혼합물도 본 발명의 범위내에 포함된다는 것을 이해하여야 한다.

X-Y가 단일 결합을 나타내는 경우, 화학식 (1)의 화합물은 적어도 두개의 비대칭 탄소 원자 (즉, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 고리계의 2 및 4 위치에 있는 탄소 원자)를 함유하고 이들은 하기 화학식들 (1a 1b, 1c 및 1d)로 나타낼 수 있다.

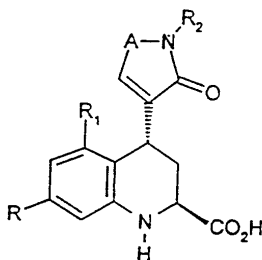
#### 화학식 1a



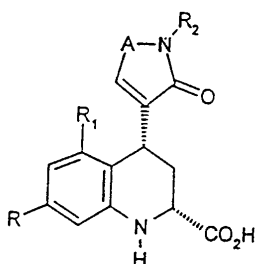
#### 화학식 1b



### 화학식 1c



### 화학식 1d



굵은 뼈기 모양의 결합은 그 결합이 좋으면 위에 있다는 것을 나타내고  $\beta$  구성으로 불린다. 점선 뼈기 모양은 결합이 좋으면 아래에 있다는 것을 나타내고  $\alpha$  구성으로 불린다.

나아가, 다른 비대칭 탄소 원자도  $R_2$ 기내에 가능하다. 모든 입체 이성질체 및 부분입체 이성질체와 이들의 혼합물도 본 발명의 범위내에 포함된다는 것을 이해하여야 한다.

화학식 (1) 화합물의 비독성적으로 대사되기 쉬운 에스테르는 체내에서 가수분해되어 상기 화학식 (1) 화합물과 생리학적으로 허용가능한 알코올을 생성하는 화학식 (1) 화합물의 에스테르를 말한다. 화학식 (1) 화합물의 비독성적으로 대사되기 쉬운 에스테르는, 예를 들어, 일반식 (1)의 모 화합물에 있는 임의의 카르복실산기 (적절한 경우 분자내에 존재하는 다른 반응성기들을 사전에 보호시킴)을 에스테르화시키고, 이어 필요하다면 탈보호시켜 제조할 수 있다. 그러한 대사되기 쉬운 에스테르의 예로는  $C_{1-4}$  알킬 에스테르 (예, 메틸 또는 에틸 에스테르), 치환 또는 비치환 아미노알킬 에스테르 (예, 아미노에틸, 2-(N,N-디에틸아미노)에틸, 또는 2-(4-모르폴리노)에틸 에스테르) 또는 아실옥시메틸 또는 1-아실옥시에틸과 같은 아실옥시알킬 에스테르 (예, 피발로일옥시메틸, 1-피발로일옥시에틸, 아세톡시메틸, 1-아세톡시에틸, 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸카르보닐옥시메틸, 1-벤조일옥시메틸, 이소프로폭시카르보닐옥시메틸, 1-이소프로폭시카르보닐옥시메틸, 시클로헥실카르보닐옥시메틸, 1-시클로헥실카르보닐옥시메틸 에스테르, 시클로헥실옥시카르보닐옥시메틸, 1-시클로헥실옥시카르보닐옥시메틸, 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸 또는 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸)이 있다.

R기는 편리하게는 염소이다.

$R_1$ 기는 편리하게는 수소 또는 염소 원자이다.

화학식 (1) 화합물의 바람직한 군은 R0이 염소이고  $R_1$ 이 수소 또는 염소 원자인 화합물들이다.

화학식 (1) 화합물의 더욱 바람직한 군은 R0이 염소이고  $R_1$ 이 수소인 화합물들이다.

X-Y가 단일 결합인 경우, 바람직한 화학식 (1) 화합물 군은 4 위치에 있는 탄소 원자가  $\beta$  배열이고 2 위치에 있는 탄소 원자가  $\alpha$  배열인 화합물(1a) 및 4 위치에 있는 탄소 원자가  $\alpha$  배열이고 2 위치에 있는 탄소 원자가  $\beta$  배열인 화합물(1c)이다.

A가 치환 또는 비치환된  $C_{1-2}$  알킬렌 사슬인 경우, 이는 예를 들어 메틸렌, 에틸렌 또는 C=O일 수 있다.

화학식 (1) 화합물의 바람직한 군은 A가  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ , C=O로부터 선택된 사슬인 화합물들을 포함한다.

Z가  $NR_{11}$ 기인 경우, 이는 편리하게는 NH기이다.

화학식 (1) 화합물의 바람직한 군은 Z가 이중결합을 통해 Y기에 연결된 CH, 메틸렌 또는 NH기인 화합물들이다.

$R_2$ 가 치환 또는 비치환된 페닐기인 경우,  $(CH_2)_nNR_6R_5$ (여기서,  $R_5$ 는 수소,  $R_6$ 는 수소,  $C_{1-4}$  알킬 (예, 메틸, 에틸) 또는  $NR_6R_5$ 는 산소를 포함하는 포화 6원 고리 (예, 모르폴리노));  $(CH_2)_nNHCOR_7$  (여기서  $R_7$ 은 수소,

알킬 (예, 메틸, 이소프로필, 이소부틸), 페닐);  $(CH_2)_nNHCONHR_9$  (여기서  $R_9$ 은 수소);  $(CH_2)_nNH SO_2R_{10}$  (여기서,  $R_{10}$ 은 알킬 (예, 메틸),  $n$ 은 0 또는 1 내지 2의 정수)으로부터 선택된 단일 치환체로 치환된 페닐이 편리하다. 그러한  $R_2$ 기의 예에는 (아미노, *t*-부톡시카르보닐아미노, 아세틸아미노 또는 메탄술폰닐아미노)에 의해 치환 또는 비치환된 페닐이 포함된다.

$R_2$ 가 치환된 페닐인 경우, 치환체는 메타 위치 또는 좀더 바람직하기로는 파라 위치에 있는 것이 편리하다.

$R_2$ 가 위에 정의된 바와 같이 5원 또는 6원 헤테로아릴기인 경우, 피리딜 (예, 3-피리딜)인 것이 편리하다.

바람직한 화학식 (I) 화합물 군은  $R_2$ 가 (아세틸아미노, 메탄술폰닐아미노로 치환 또는 비치환된) 페닐 또는 3-피리딜인 화합물이다. 이러한 바람직한 화합물군에서  $R_2$ 가 페닐인 화합물들이 특히 바람직하다.

또 다른 바람직한 화학식 (I) 화합물 군은 X가 이중결합을 통해 Y기에 연결된 탄소 원자인 경우이다.

바람직한 화학식 (I) 화합물 군은 A가  $-CH_2-$  또는  $-(CH_2)_2-$ 로부터 선택된 사슬이고, Z는 이중결합을 통해 Y기에 연결된 CH기 또는 메틸렌기이거나, 또는 A가 CO 사슬이고 Z가 NH기이고, R은 염소,  $R_1$ 은 염소 또는 수소이고,  $R_2$ 는 (아세틸아미노 또는 메탄술폰닐아미노로 치환 또는 비치환된) 페닐 또는 3-피리딜인 화합물들이다.

본 발명의 특정 바람직한 화합물들은 다음과 같다.

(±)7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린 카르복실산,

(±)7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린 카르복실산,

상기 카르복실산들의 생리학적으로 허용가능한 염 (예, 나트륨염), 비독성적으로 대사되기 쉬운 에스테르 또는 입체 이성질체들.

(-)-소듐 7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실레이트,

(-)-소듐 7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실레이트,

(+)소듐 7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실레이트.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 화합물들은 다음과 같다.

(±)7-클로로-4-(1-(3-피리딘)- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실산,

(±)7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -5,6-디히드로-피리딘-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실산,

(±)5,7-디클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실산,

(+/-)-7-클로로-4-(1-(4-아세틸아미노)-1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실산,

(+/-)-7-클로로-4-(1-(4-메탄술폰닐아미노)-1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실산,

(±)7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피페리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실산,

(±)7-클로로-4-(2,5-디옥소-1-페닐-이미다졸리딘-4-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실산,

(±)7-클로로-4-(2-옥소-1-(피리딘-3일)-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실레이트,

(±)7-클로로-4-(2-옥소-1-(4-아세틸아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실산,

(±)7-클로로-4-(2-옥소-1-((4-메탄술폰닐아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실산,

5,7-디클로로-4-(2-옥소-1-(페닐)-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린 카르복실산 (입체 이성질체 A);

5,7-디클로로-4-(2-옥소-1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카르복실산 (입체 이성질체 A); 및

이들의 생리학적으로 허용가능한 염 (예, 나트륨염), 비독성적으로 대사되기 쉬운 에스테르 또는 입체 이성질체들이다.

화학식 I 화합물 및/또는 그의 생리학적으로 허용가능한 염들은 흥분성 아미노산 길항제이다. 더 구체적으로는 이들은 NMDA 수용체 복합체와 결합된 스트리키닌 불감성 글리신 결합 부위에 대한 강력한 길항제이다. 마찬가지로 NMDA 수용체 복합체의 강력한 길항제이다. 그러므로 이들 화합물은 신경독성 손상 또는 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방에 유용하다. 즉, 뇌성 발작, 혈전색전성 발작, 출혈성 발작, 뇌경색, 뇌 바소스팜(vasospasm), 저혈당증, 기억상실증, 저산소증, 무산소증, 주산기 질식 식박 정지에 따른

신경 독성 손상의 치료에 유용하다. 또한 예를 들어 다음과 같은 만성 신경퇴행성 질환의 치료에도 유용하다: 헌팅돈(Huntingdon) 병, 알쯔하이머 노인성 치매, 근위축성 측삭 경화증, 글루타르산혈증, 다발 경색성 치매, 스테이터스 에피렉티커스(status epilepticus), 좌상(예: 척수 좌상 및 두부 좌상), 바이러스성 신경퇴행(예: 에이즈, 뇌병증), 다운 증후군, 안구 신경퇴행증(예: 녹내장), 간질, 정신분열증, 우울증, 편두통(예: 군발성 두통 및 긴장성 두통), 불안증, 동통(예: 염증성 통증 및 신경병증성 통증), 신경성 방광증, 구토, 방광자극증상, 약물의존증(예: 알콜, 코카인, 아편제제, 니코틴(예: 흡연 중단), 벤조디아제핀류 등의 금단 현상 및 아편유사약물(즉, 몰핀)에 의해 발생된 내성 억제 현상}.

NMDA 수용체 복합체 상에 존재하는 스트리키닌 불감성 글리신 결합 부위에 대한 본 발명 화합물의 강력하고 선택적인 활성은 통상적인 실험 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 즉, 문헌[Kishimoto H. et al., J. Neurochem 1981, 37, 1015-1024]에 기재된 방법을 사용하여 스트리키닌 불감성 글리신 결합 부위에 대한 결합력을 측정하였다. 본 발명 화합물의 스트리키닌 불감성 글리신 결합 부위에 대한 선택적 활성은 다른 공지의 흥분성 아미노산 수용체에 대한 시험으로부터 확인되었다. 즉, 본 발명 화합물은 카인산(kainic acid) (카인산 염) 수용체, α-아미노-3-히드록시-5-메틸-4-이속사졸-프로피온산(AMPA) 수용체에 대해 또는 NMDA 결합 부위에서 거의 또는 전혀 친화성이 없는 것으로 나타났다.

본 발명 화합물이 갖는 NMDA 유발성 경련의 억제 활성은 문헌[Chimulera C. et al., Psychopharmacology 102 (1990), 551-552]에 기재된 방법을 사용한 쥐 실험으로 확인 가능하다.

본 발명 화합물이 갖는 신경 보호 활성은 문헌[Chimulera C. et al., European Journal of Pharmacology, 216 (1992), 335-336]에 기재된 방법을 사용한 쥐의 중앙 뇌 동맥 폐색 제제 시험으로 설명되어질 수 있다.

본 발명의 화합물이 갖는 흡연 중단 이후의 니코틴 금단 현상의 완화 활성은 문헌[C. Chiamulera et al., Arch. Pharmacol., 358, 1998]에 기재된 방법을 사용한 통상의 니코틴 유발성 재발 시험으로 설명되어질 수 있다.

따라서 본 발명은 화학식 I 화합물 및/또는 생리학적으로 허용가능한 그의 염 또는 비독성적으로 대사되기 쉬운 그의 에스테르의 NMDA 수용체 복합체에 대한 흥분성 아미노산의 효과를 길항작용하기 위한 의약으로서의 용도를 제공한다.

본 발명의 화합물이 갖는 통증 억제 활성은 문헌[Dubuisson & Dennis, Pain, 1977, 4: 161-174; J.J. Bennett & J.K. Xue, Pain, 1988, 41, 87-107]에 기재된 것과 같은 통상의 진통 스크린 시험으로 설명되어질 수 있다.

본 발명은 화학식 I 화합물 및/또는 생리학적으로 허용가능한 그의 염 또는 비독성적으로 대사되기 쉬운 그의 에스테르의 NMDA 수용체 복합체에 대한 흥분성 아미노산의 작용을 길항하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 용도도 제공한다.

또다른 면으로, 본 발명은 화학식 I 화합물 및/또는 생리학적으로 허용가능한 그의 염 또는 비독성적으로 대사되기 쉬운 그의 에스테르를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, NMDA 수용체 복합체에 대한 흥분성 아미노산의 작용을 길항하는 방법을 제공한다.

당업자라면 여기서의 치료가 질병 또는 증상의 치료 뿐만 아니라 그 예방에 까지 미치는 것임을 알아야 할 것이다.

또한 치료를 위해 필요한 본 발명의 화합물의 양은 치료 조건, 투여 경로 및 환자의 나이와 상태에 따라 달라질 수 있고 절대적으로는 의사의 재량에 따라 달라질 수 있다는 것도 알아야 할 것이다. 그러나 일반적으로 성인의 치료에 사용되는 투여량은 투여 경로에 따라서 하루에 2-800mg가 될 것이다.

즉, 비경구 투여의 경우 일일 투여량은 통상 20-100mg, 바람직하게는 60-80mg이 될 것이다. 경구 투여의 경우에는 통상 200-800mg(예: 400-600mg)이 될 것이다.

편리하게는 상기 일일 투여량을 1회에 투여할 수도 있지만, 예를 들어 2, 3, 4 또는 그 이상의 적절한 간격으로 나누어 투여할 수도 있다.

본 발명 화합물을 치료 용도로 사용하는 경우 미가공된 화합물로 투여할 수도 있지만, 제약 조성물로 투여하는 것이 바람직하다.

또한 본 발명은 화학식 I 화합물 및/또는 생리학적으로 허용가능한 그의 염 또는 비독성적으로 대사되기 쉬운 그의 에스테르와 함께 1 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 포함하는(추가적으로 기타 치료 및/예방 성분들을 포함할 수도 있는) 제약 조성물을 제공한다. 담체는 반드시 조성물의 다른 성분들과 혼합될 수 있으면서 환자에게는 해롭지 않은 의미의 '허용가능성'을 지녀야 한다.

본 발명 조성물은 경구, 구강, 비경구, 흡입 또는 주입, 이식 또는 직장 투여를 목적으로 제제화된 형태를 포함한다.

경구 투여를 위한 정제 및 캡슐에는 결합제(예: 시럽, 아카시아, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸스, 전분장 또는 폴리비닐피롤리돈); 충전제(예: 락토스, 슈가, 미세결정성 셀룰로스, 옥수수 전분, 칼슘 포스페이트 또는 솔비톨); 윤활제(예: 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카); 붕괴제(예: 감자 전분 또는 소듐 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제(소듐 라우릴 설페이트)와 같은 통상의 부형제가 포함될 수 있다. 정제는 당업계에 알려진 방법으로 코팅시킬 수 있다. 경구 액제는 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액 에멀전, 시럽 또는 엘릭서의 형태로 만들거나, 사용하기 전에 물이나 다른 적절한 비히클을 적용할 수 있는 건조 제품으로 만들 수 있다. 이러한 액제에는 현탁화제(예: 솔비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/슈가 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔 또는 수소화 식용 지방); 에멀션화제(예: 레시틴, 솔비탄 모노-올리레이트 또는 아카시아); 비수성 비히클(식용유를 포함할 수 있음)(예: 아몬드유, 분별 코코넛유, 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알콜); 계면활성제와 같은 가용화제(예: 폴리솔베이트 또는 시클로덱스트린 등); 및

저장제(예: 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 아스코르브 산)과 같은 통상의 첨가제가 포함될 수 있다. 조성물은 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상의 좌약용 기재를 함유하는 좌약으로 제제화될 수도 있다.

통상적인 방법을 사용하여 조성물을 구강 투여를 위한 정제 형태로 제제화할 수 있다.

본 발명의 조성물은 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 앰플 또는 저장제가 첨가된 다중 투여 용기 내에 담긴 단일 투여 형태로 만들어 질 수 있다. 조성물은 현탁액, 용액 또는 에멀션(비히클은 유성 또는 수성임)의 형태일 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제에 필요한 물질들을 포함할 수 있다. 활성 성분은 실제 사용하기 전에 적절한 비히클(예: 멸균되고 발열원이 없는 물)을 적용할 수 있는 분말 형태일 수 있다.

흡입에 의하여 본 발명 화합물을 투여하는 경우, 편리하게는 적절한 분사제(예: 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 그밖의 적절한 가스)를 사용한 가압 팩 또는 네블리서(nebuliser)로부터 분사되는 에어로졸 스프레이 형태일 수 있다. 가압 에어로졸의 경우 단위 투여량은 계측된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 정할 수 있다.

흡입 또는 주입 투여의 경우, 본 발명 화합물은 건조 분말 조성물의 형태(예: 락토스 또는 전분과 같은 적절한 담체와 화합물의 혼합 분말 형태)일 수 있다. 분말 조성물은 예를 들어 캡슐 또는 카트리지(예: 젤라틴) 또는 블리스터 팩(주입기 또는 흡입기에 의해 분말이 투여됨)과 같은 단위 투여 형태로 제공될 수 있다.

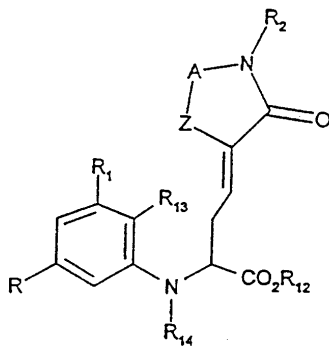
본 발명의 조성물을 데포(depot) 제제로 제제화할 수도 있다. 이러한 장기 활성 제제는 이식(예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명 화합물을 적절한 중합성 또는 소수성 물질(예: 허용가능한 오일로 만든 에멀션) 또는 이온 교환 수지로 제제화하거나 약간 용해될 수 있는 유도체(예: 약간 용해될 수 있는 염)으로 제제화할 수 있다.

본 발명 조성물을 정제 및 캡슐로 제조할 때에는 0.1 내지 99%, 편리하게는 약 30 내지 95%, 액제로 제조할 때에는 3 내지 50%의 활성 성분을 함유되도록 할 수 있다.

화학식 I 화합물, 그 입체 이성질체 및 그 염은 하기하는 바와 같은 일반적인 방법으로 제조할 수 있다. 하기의 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, Z, X 및 Y는 달리 표현되지 않는 한 화학식 I 화합물에서 정의된 바와 같다.

화학식 I 화합물 및 그 입체 이성질체는 하기 화학식 II 화합물을 고리화시킨 후, 필요한 경우나 바람직한 경우에는 1 이상의 보호기를 제거함으로써 제조할 수 있다.

## 화학식 II



상기 식에서, R<sub>12</sub>는 카르복실 보호기, R<sub>13</sub>은 브롬 또는 요오드 원소, R<sub>14</sub>는 수소 또는 질소 보호기이다.

한 실시태양에서는, 팔라돔(0) 복합체[예: 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라돔과 적절한 유기 염(예: 트리에틸 아민과 같은 트리알킬아민) 또는 무기 염(예: 포타슘 카보네이트)으로 이루어진 복합체]의 촉매량을 사용하여 반응을 수행할 수 있다.

편리하게는, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 극성 용매 또는 탄화수소(예: 톨루엔, 크실렌, 헥산)과 같은 비양자성 무극성 용매 내에서 60 내지 150°C의 온도 범위에서 반응을 수행한 후, 필요한 경우나 바람직한 경우에는 카르복실 보호기 R<sub>12</sub> 및 보호기 R<sub>14</sub>를 제거할 수도 있다.

다른 실시태양에서는, 팔라돔(II) 염[예: 적절한 유기 염(예: 트리에틸 아민과 같은 트리알킬아민) 및 트리아릴포스핀(예: 트리페닐포스핀)이 존재하는 팔라돔 아세테이트 또는 팔라돔 디클로라이드]의 촉매량을 사용하여 반응을 수행할 수 있다.

이 반응은 아세트니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 내에서 수행(바람직한 경우에는 이 반응시에 가열할 수도 있음)한 후, 필요한 경우나 바람직한 경우에는 카르복실 보호기 R<sub>12</sub> 및 보호기 R<sub>14</sub>를 제거할 수도 있다.

X-Y가 이중 결합인 화학식 I의 화합물은 촉매량의 팔라돔(0) 복합체[예: 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라돔과 적절한 유기 염(예: 트리에틸 아민과 같은 트리알킬아민) 또는 무기 염(예: 포타슘 카보네이트)으로 이루어진 복합체]의 존재하에 톨루엔과 같은 비양자성 무극성 용매 내에서 고리화 반응을 수행함으로써



위치 선택적으로 제조할 수 있다.

X-Y가 단일 결합인 화학식 I의 화합물은 촉매량의 팔라듐(II) 염[예: 적절한 유기 염(예: 트리에틸 아민과 같은 트리알킬아민) 및 트리아릴포스핀(예: 트리페닐포스핀)이 존재하는 팔라듐 아세테이트 또는 팔라듐 디클로라이드]의 존재하에 아세토니트릴, 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 무극성 용매 내에서 고리화 반응을 수행함으로써 제조할 수 있다.

상기 반응에 사용되는 적절한 카르복실 보호기 R<sub>12</sub>에는 알킬(예: 에틸), 트리클로로알킬, 트리알킬실릴알킬 또는 아릴메틸(예: 벤질, 니트로벤질 또는 트리틸) 기가 포함된다.

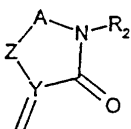
카르복실 보호기로 더 들 수 있는 것은 키랄 알콜{예: (+)-S-인단올}, (+)-S-메틸 만델레이트, 키랄 (C<sub>1-4</sub>)알킬 락테이트{예: (+)-R- 또는 (-)-S-메틸 락테이트, (+)-R-t-부틸 락테이트, (+)-R- 또는 (-)-S-에틸 락테이트, (-)-S-이소프로필 락테이트, (-)-S-부틸 락테이트, (+)-R-이소부틸 락테이트, 또는 키랄 아랄킬 락테이트(예: 벤질 락테이트)}, (-)-S-페릴알 알콜, (-)-메틸-(R)-3-히드록시-2-메틸프로피오네이트, (-)-(R)-2-부탄올, (-)-(S)-2-메틸-1-부탄올로부터 유래된 키랄기를 갖는 것들이다.

R<sub>12</sub>는 바람직하게는 에틸, 벤질기, 또는 키랄 (C<sub>1-4</sub>)알킬 락테이트 알콜{예: (+)-(R)-t-부틸 락테이트, (-)-S-부틸 락테이트, (+)-R-이소부틸 락테이트 알콜}로부터 유래된 기이다.

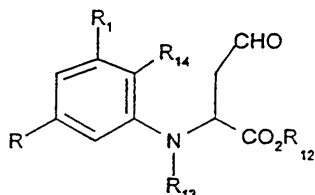
R<sub>14</sub>가 질소인 경우, 보호기로서 적절한 것에는 알콕시카르보닐(예: t-부톡시카르보닐), 아릴술포닐(예: 페닐술포닐 또는 2-트리메틸실일에톡시메틸)기가 포함된다.

화학식 II의 화합물은 하기 화학식 III의 화합물로부터 제조할 수 있다. 즉, CHO기를 하기 화학식 a로 전환시킬 수 있는 적절한 인 화합물 시약과 반응시킨 후, 필요한 경우나 바람직한 경우에는 카르복실 보호기 R<sub>12</sub> 및 질소 보호기 R<sub>13</sub>을 제거함으로써 제조할 수 있다.

### 화학식 a



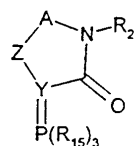
### 화학식 III



상기 식에서, 화학식 II에서 정의된 바와 같이 R<sub>12</sub>는 카르복실 보호기이고 R<sub>14</sub>는 수소 또는 질소 보호기이고 R<sub>13</sub>은 브롬 또는 요오드이다.

한 실시태양에서는, 하기 화학식 IV의 포스포러스 일라이드(ylide)를 사용하여 반응을 수행할 수 있다.

### 화학식 IV



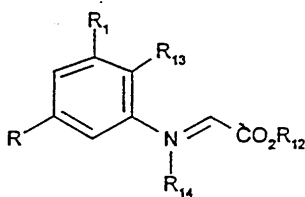
상기 식에서, R<sub>15</sub>는 알킬 또는 페닐기이다.

반응은 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 비양자성 용매 내에서 -20°C 내지 용매의 환류 온도의 범위에서 수행된다.

화학식 III 및 IV의 화합물들은 공지의 화합물들이거나 공지된 화합물에 사용되는 방법과 유사한 방법으로 제조될 수 있는 것들이다.

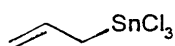
화학식 III 화합물의 통상적인 제조 방법은 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 알릴트릴할라이드와 반응시킨 후 오존화시키는 것이다.

### 화학식 V



상기 식에서, 화학식 II에서 정의된 바와 같이 R<sub>12</sub>는 카르복실 보호기이고 R<sub>14</sub>는 수소 또는 질소 보호기이며 R<sub>13</sub>은 브롬 또는 요오드이다.

### 화학식 VI

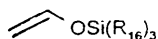


이 반응은 편리하게는 탄화수소(예: 톨루엔) 또는 수소화된 탄화수소(예: 디클로로 메탄)과 같은 용매 내에서 -78°C 내지 실온의 범위에서 수행된다.

상기 오존화 반응은 -78°C의 저온에서 할로탄화수소(예: 디클로로메탄)과 같은 적절한 용매 내의 디메틸설파이드 또는 트리페닐포스핀의 존재하에 오존 스트림을 용액에 통과시켜 수행할 수 있다.

화학식 III은 화학식 V의 이미노 화합물을 하기 화학식 VII의 에놀 에테르와 알돌 반응시켜 제조할 수도 있다.

### 화학식 VII



상기 식에서, R<sub>16</sub>은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

반응은 이터븀 트리플레이트와 같은 루이스산 존재하에 메틸렌 클로루로 또는 아세토니트릴과 같은 용매 내에서 수행될 수 있다.

상기 모든 반응에서, 카르복실 보호기는 카르복실 보호기를 제거하는 것으로 알려진 통상적인 방법으로 제거할 수 있다. 즉, R<sub>12</sub>가 벤질, 에틸 또는 (+)- 또는 (-)-S-t-부틸 락테이트 기인 경우, 알칼리 금속 수산화물(예: 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 적절한 용매, 물 또는 이들의 혼합물 내의 수산화 리튬 또는 수산화 나트륨을 사용하여 가수분해시킨 후, 바람직한 경우이거나 필요한 경우에는 적절한 산(예: 염산)을 첨가하여 유리 카르복실산을 형성케 함으로써 제거할 수 있다.

상기 모든 반응에서, 질소 보호기는 질소 보호기를 제거하는 것으로 알려진 통상적인 방법(예: 산 또는 염기 가수분해)으로 제거할 수 있다. 즉, R<sub>14</sub>가 알콕시카보닐(예: t-부톡시카보닐 또는 페닐술포닐) 기인 경우, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 알칸올(예: 이소프로판올)과 같은 적절한 용매 내의 수산화 리튬을 사용하여 염기 가수분해시킴으로써 제거할 수 있다.

화학식 I 화합물의 생리적으로 허용가능한 염들은 적절한 용매 내에서 해당 산을 적절한 염기로 처리함으로써 제조할 수 있다. 예를 들어 소듐 또는 포타슘 염은 화학식 I 화합물의 해당 산과 소듐 또는 포타슘 2-에틸헥사노에이트로 된 용액을 알칼리 또는 알칼린 금속 수산화물로 처리하거나 해당 카보네이트 또는 바이카보네이트로 처리함으로써 제조할 수 있다. 알칼리 또는 알칼린 금속 염은 화학식 I 화합물의 카르복실 보호 유도체를 적절한 알칼리 또는 알칼린 금속 수산화물로 직접 가수분해시켜 제조할 수도 있다.

화학식 I 화합물의 대사되기 쉬운 에스테르는 카르복실산 기 또는 그 염을 통상의 방법으로 에스테르화시키거나 트랜스에스테르화시켜 제조할 수 있다. 즉, 예를 들어 아실옥시알킬 에스테르는 유리 카르복실산 또는 그 염을 적절한 아실옥시알킬 할라이드와 적절한 용매(예: 디메틸포름아미드) 내에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 바람직하기로는 이 반응은 유리 카르복실기의 에스테르화를 위해 테트라부틸암모늄 클로라이드 또는 벤질트리에틸암모늄 클로라이드와 같은 4차 암모늄 할라이드의 존재하에 수행된다.

화학식 I 화합물의 입체 이성질체들은 키랄 HPLC 법을 사용하여 화학식 I의 해당 라세미 화합물로부터 제조할 수 있다.

상기 입체 이성질체들은 일반식 I의 해당 라세미 화합물을 적절한 키랄 알콜로 에스테르화시킨 후 크로마토그래피 또는 결정화와 같은 통상적인 방법으로 부분입체이성질 에스테르를 분리한 다음 이를 가수분해함으로써 제조할 수도 있다.

상기 제조 방법에 사용되는 키랄 알콜로서 적절한 것에는 (+)-S-인단올, (+)-S-메틸 만델레이트, 키랄 (C<sub>1-4</sub>)알킬 락테이트{예: (+)-R- 또는 (-)-S-메틸 락테이트, (+)-R-t-부틸 락테이트, (+)-R- 또는 (-)-S-에틸 락테이트, (-)-S-이소프로필 락테이트, (-)-S-부틸 락테이트, (+)-R-이소부틸 락테이트, 또는 키랄 아릴알킬 락테이트(예: 벤질 락테이트)}, (-)-S-페닐릴 알콜, (-)-메틸-(R)-3-히드록시-2-메틸프로피오네이트, (-)-(R)-2-부탄올, (-)-(S)-2-메틸-1-부탄올이 포함된다.

화학식 I 화합물의 부분입체 이성질 에스테르는 화학식 I 화합물의 활성화된 유도체를 에테르(예: 테트라히드로푸란)와 같은 비양자성 용매 내에서 키랄 알콜과 반응시키는 등의 통상적인 방법으로 제조할 수 있다.

상기 활성화된 유도체는 펩타이드 합성에서 흔히 사용되는 것과 같은 카르복실산의 활성화된 유도체를 제조하기 위한 통상의 방법을 사용하여 화학식 I의 화합물로부터 제조할 수 있다.

부분입체 이성질 에스테르를 제조하기 위한 특히 편리한 방법은 키랄 알콜 존재하에서 화학식 I 화합물의 활성화된 유도체를 제조하는 것이다.

즉, 예를 들어 화학식 I 화합물의 라세미 혼합물을 키랄 알콜 존재하에서 미쯔노부 조합액[즉, 디알킬 아조-디카르복실레이트(예: 디에틸아조디카르복실레이트)와 트리아릴포스핀{예: 트리페닐포스핀 또는 트리알킬포스핀(예: 트리부틸포스핀)}으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

상기 반응은 편리하게는 0 내지 30°C의 에테르(예: 디에틸에테르 또는 테트라히드로푸란), 할로탄화수소(예: 디클로로메탄) 또는 니트릴(예: 아세트니트릴), 또는 이들의 혼합물과 같은 적절한 용매 내에서 일어난다.

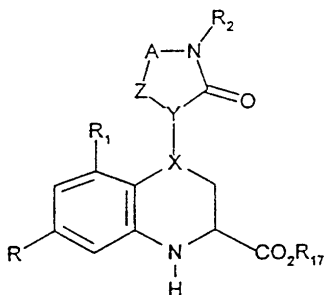
예를 들어 통상적인 크로마토그래피법(예: HPLC) 또는 분별 결정법을 사용하여 화학식 I 화합물의 라세미 혼합물로부터 단일의 부분입체 이성질 에스테르를 얻을 수 있다.

또는 화학식 II에서 정의된 바와 같은 적절한 키랄 보호기 R<sub>12</sub>를 사용하여 얻을 수도 있다.

상기 단일의 부분입체 이성질 에스테르를 가수분해(예: 알칼린 가수분해)시켜 화학식 I의 입체 이성질체를 제조할 수 있다. 즉, 예를 들어 가수분해는 에테르(예: 테트라히드로푸란) 및 물과 같은 용매 내의 알칼리 금속 수산화물(예: 수산화 나트륨 또는 수산화 리튬)을 사용하여 수행될 수 있다.

또는 하기 화학식 VIII 화합물을 효소에 의해 입체 선택적으로 가수분해시킴으로써 화학식 I의 입체 이성질체를 제조할 수도 있다.

### 화학식 VIII



상기 식에서, R<sub>17</sub>은 카르복실 보호기이다.

카르복실 보호기 R<sub>17</sub>로서 적절한 것에는 C1-4 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸) 또는 아릴메틸(예: 벤질, 니트로벤질 또는 트리틸)기가 포함된다.

상기 반응에 사용하는 효소로서 적절한 것은 다음과 같은 리파아제들이다: *Aspergillus niger* (AP-12) 리파아제-DS(*Aspergillus niger*, Amano), *Candida rugosa* 리파아제(Amano), *Candida cylindracea* 리파아제(Amano), *Alcaligenes* sp. 리파아제, *Rhizopus arrhizus* 리파아제(Biotal), *Wheat germ* 리파아제(Sigma), *Rhizopus niveus* 리파아제(Amano), Promod 215-P 프로테아제(Biocatalyst), 리파아제 E-7(Thermogen), 리파아제 E-17(Thermogen). 그 밖의 적절한 효소는 돼지 췌장 리파아제, 알파-키모트립신 또는 트립신을 들 수 있다. 특히 바람직한 효소는 *Aspergillus niger* (AP-12)이다.

상기 반응에 하기 미생물의 휴지 세포를 사용할 수도 있다: *Aspergillus niger*, *Aspergillus chevalieri* 및 *Aspergillus cervinus*.

상기 반응은 편리하게는 적절한 수성 완충액(즉, 포스페이트 완충액 또는 염화칼슘)의 존재하에 DMSO, 테트라히드로푸란과 같은 비양자성 용매 내에서 수행된다. 필요하다면 반응 혼합물에 Tween-80과 같은 용화제를 첨가할 수 있다.

효소를 고정화시킬 수도 있다. 그리고 반응은 메틸 t-부틸 에테르 또는 t-아밀 알콜과 같은 본질적으로

"깨끗한" 물로 포화된 유기 용매 내에서 수행된다.

하기 실시예는 본 발명을 보다 충실히 이해할 수 있도록 하기 위해서 주어진다. 그러나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것에 불과하다.

하기 '중간체' 및 '실시예'에서 달리 표시되지 않는 한 다음에 기재하는 바와에 의한다: 융점(m.p.)는 갈렌캄프(Gallenkamp) 융점 측정 장치로 측정하였고 보정하지 않았다. 모든 온도는 섭씨(°C) 단위이다.

적외선 스펙트럼은 FT-IR사 측정기로 측정하였다. 양성자 자기 공명(<sup>1</sup>H-NMR) 스펙트럼은 400MHz에서 기록하였고, 화학적 쉬프트는 Me<sub>4</sub>Si(내부 기준으로 사용됨)로부터 ppm d로 기록하였으며, 싱글렛은 s, 더블렛은 d, 더블렛의 더블렛은 dd, 트리플렛은 t, 쿼텟은 q, 멀티플렛은 m으로 표시하였다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔(머크사, 독일)을 사용하여 수행하였다. 다음은 본 명세서에 사용된 약자들에 대한 설명이다: EA = 에틸 아세테이트; CH = 시클로헥산; DCM = 디클로로메탄; THF = 테트라히드로푸란; TFA = 트리플루오로아세트산; TEA = 트리에틸아민; DMF = 디메틸포름아미드; Ac<sub>2</sub>O = 아세트산 무수물; PPA = 다인산; DBU = 1,8-디아조비비글로[5,4,0]운데-7-엔; DMSO = 디메틸술폰사이드; IMS = 메탄올(5%)과 에탄올의 혼합물; LHDMS = 리튬비스(트리메틸실릴)아미드; DIPEA = 디이소프로필에틸아민. TLC는 실리카 플레이트 상에서의 박막 크로마토그래피를 나타내고, 건조란 소동 셀페이트 무수물 상에서 건조된 용액을 나타내며, r.t.(RT)는 실온을 나타낸다.

입체 이성질체 A 또는 부분입체 이성질체 A는 입체 화학적 특성 규명이 되지 않은 단일 입체 이성질체 또는 단일 부분입체 이성질체를 각각 나타낸다.

#### 중간체 1

##### (±)-에틸 2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-펜타노에이트

무수 톨루엔(150 ml) 중의 2-요오도-4-클로로 아닐린(9.1 g) 용액에 에틸 글리옥살레이트(톨루엔 중 50% 용액, 14.6 ml) 및 MgSO<sub>4</sub>(2 g)을 첨가하고 이로써 생성된 현탁액을 하루밤 동안 환류시켰다. 이어 이 용액을 여과하고 50°C에서 1.5 시간 동안 고진공 하에서 농축 건조시켰다. 이로써 생성된 갈색 오일을 -78°C로 냉각된 디클로로메탄(150 ml) 중에 녹이고 TiCl<sub>4</sub>(99.995% 순도, 4 ml)를 주사기로 첨가하였다. 현탁액을 -78°C에서 15분간 교반하고 이어 15분 이상 실온으로 승온시킨 후 다시 -78°C로 냉각시켰다. 이어 알릴트리부틸틴(17 ml)을 첨가하고 반응을 1시간 동안 진행시켰다. 흑색 용액을 200 ml의 에틸 아세테이트에 붓고, 처음엔 NH<sub>4</sub>Cl(2 x 150 ml) 포화 용액으로, 다음엔 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 건조 및 농축시켜 조 생성물을 얻었으며, 이를 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산, 이어 시클로헥산/에틸 아세테이트 98/2)로 정제하여 무색 오일로서의 표제 화합물(10.4 g)을 생성하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.57(d, 1H), 6.49(dd, 1H), 6.45(dd, 1H), 5.79(m, 1H), 5.25(dd, 1H), 5.24(dd, 1H), 4.83(d, 1H), 4.25(q, 2H), 4.13(m, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.30(t, 3H)

#### 중간체 2

##### (±)-에틸 2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-옥소부타노에이트

디클로로메탄(150 ml) 중의 중간체 1(5.2 g) 용액을 -78°C로 냉각시키고 오존 기포를 통과시켜 투명 용액이 백돌-적색이 되도록 하였다. 이 시점에서 오존 흐름을 정지시키고 용액을 질소로 수 분간 세정하였다. 트리페닐 포스핀(7.1 g)을 첨가하고 온도 조절없이 1.5 시간 동안 교반을 계속하였다. 생성된 용액을 200 ml의 에틸 아세테이트에 붓고 처음에는 NH<sub>4</sub>Cl(2 x 150 ml) 포화 용액으로, 다음에는 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 건조 및 농축시켜 조 생성물을 얻었으며, 이를 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸 아세테이트 80/20)로 정제하여 무색 오일로서의 표제 화합물(2.4 g)을 생성하였다.

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.80(t, 1H), 7.57(d, 1H), 6.55(d, 1H), 6.51(dd, 1H), 4.99(d, 1H), 4.46(m, 1H), 4.24(q, 2H), 3.08(m, 2H), 1.28(t, 3H)

#### 중간체 2a

##### (±)-에틸 2-(3,5-디클로로-2-요오도아닐리노)-4-옥소부타노에이트

에틸 글리옥살레이트 용액(톨루엔 중 50% 용액, 1 ml) 및 톨루엔(30 ml) 중 MgSO<sub>4</sub>(7 g)를 딘-스타크(Dean-Stark) 장치 중에서 0.5 시간 동안 환류시켰다. 이어, 3,5-클로로-2-요오도아닐린을 첨가하고, 혼합액을 1시간 동안 환류시켰다. 이어 이 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과시켜 MgSO<sub>4</sub>를 제거, 농축시켰다. 생성된 갈색 오일을 -78°C로 냉각된 디클로로메탄(15 ml) 중에 녹이고 Yb(OTf)<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O(0.186 g)을 첨가하였다. 현탁액을 -78°C에서 5분간 교반한 후 비닐옥시트리메틸실란(0.29 g)을 첨가하고 온도를 20°C로 상승시켰다. 상기 온도에서 1시간 후, NH<sub>4</sub>Cl(20 cc) 포화 용액을 첨가한 후 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기상을 염수(20 ml)로 세척하고 소동 셀페이트 상에서 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 생성하였으며, 이를 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산, 이어 시클로헥산/에틸 아세테이트 85/15)로 정제하여 무색 오일로서의 표제 화합물(0.562 g)을 생성하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.65(s, 1H), 7.00(d, 1H), 6.70(d, 1H), 5.60(d, 1H), 4.80(m, 1H), 4.10(q, 2H), 3.10(m, 2H), 1.15(t, 3H)

#### 중간체 3

##### 트리부틸(2-옥소-1-페닐피롤리딘-1-일)포스포늄 브로마이드

N,N,N',N'-테트라메틸에탈렌 디아민(23.3 ml)을 디클로로메탄(50 ml) 중의 N-페닐피롤리딘(5 g) 용액에 첨가하였다. 용액을 0-5°C로 냉각시키고 온도를 0-5°C 범위로 유지하면서 약 20분 이상 트리메틸실릴 트

리플레이트(8.4 ml)를 첨가하였다. 생성된 용액을 10분간 교반하고 온도를 0-10°C 범위로 유지하면서 약 20분간 아세토니트릴(20 ml) 중의 피리디늄 브로마이드 퍼브로마이드(13 g) 용액을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 0-5°C에서 약 60분간 교반하였다. 중탄산나트륨 수용액(50 ml)을 조심스레 첨가하였다. 혼합물을 약 5분간 교반하고 층을 분리하였다. 수층을 물(20 ml)로 희석하고 디클로로메탄으로 역 추출하였다. 혼합된 유기층을 추가의 중탄산나트륨 용액(50 ml), 2 M 염산(2 x 50 ml) 및 물(50 ml)로 세척하고 각 세척액을 디클로로메탄(10 ml)으로 역 추출하였다. 유기 용액을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 회전증발기 상에서 농축시켰다. 적/갈색 고체를 에틸 아세테이트(50 ml)와 함께 교반하고 증온시켜 얻은 용액을 다시 냉각시키고 트리부틸포스핀(8.5 ml)을 첨가하였다. 용액을 가열 환류시키고 2.5시간 동안 환류시키며 유지시켰다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고 이어 0-5°C로 냉각시켰다. 생성된 현탁액을 약 60분간 0-5°C에서 숙성시켰다. 생성물을 진공 여과에 의해 단리시킨 후 에틸 아세테이트:t-부틸메틸에테르(1:1, 40 ml)로 세척하고 45°C 진공 오븐 중에서 건조시켜 백색 결정질 고체(10.12 g)로서의 표제 화합물을 생성하였다. mp 127-128°C.

#### 중간체 4

(±) E-에틸 2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴) 부타노에이트 (4a);  
(±) Z-에틸 2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴) 부타노에이트 (4b)

실온에서 아세토니트릴(100 ml) 중 중간체 2(2.4 g) 용액에 중간체 3(3.7 g) 및 DBU(13 ml)를 첨가하고 -20°C에서 하루밤 동안 교반을 계속하였다. 조 용액을 200 ml의 에틸 아세테이트에 붓고 NH<sub>4</sub>Cl(2 x 150 ml) 포화 용액으로 세척한 후 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조 및 농축시켜 4a/4b 화합물이 4/1 혼합물로서의 조 생성물을 생성하였다. 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸 아세테이트 80/20)로 정제하여 무색 오일로서의 표제 화합물 4a(2.16 g) 및 4b(0.5 g) 화합물을 얻었다.

#### 중간체 4a

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 7.72(d, 2H), 7.56(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.16(t, 1H), 6.6(m, 1H), 6.50(dd, 1H), 6.49(d, 1H), 4.88(d, 1H), 4.26(m, 3H), 3.87(t, 2H), 2.79(m, 4H), 1.30(t, 3H)

#### 중간체 4b

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 7.69(d, 2H), 7.52(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.17(t, 1H), 6.47(d, 1H), 6.44(dd, 1H), 5.98(m, 1H), 5.00(d, 1H), 4.22(m, 2H), 4.13(m, 1H), 3.84(t, 2H), 3.2-3.6(m, 2H), 2.85(m, 2H), 1.26(t, 3H)

#### 중간체 5

(1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸-2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-펜테노에이트(5a) 및 (1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸-2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-펜테노에이트(5b)

톨루엔(200 ml) 중의 중간체 1-t-부틸-(R)-2(옥소아세톡시)-2-메틸 아세테이트(4.1 g) 용액을 딥-스타크 장치 중에서 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 5-클로로-2-요오도아닐린(4.3 g)을 첨가하고, 용액을 MgSO<sub>4</sub>의 존재 하에 3시간 동안 환류시켰다. 투명 용액을 냉각시키고 솜을 통해 여과시켜 MgSO<sub>4</sub>를 제거하고 농축 건조시키고 디클로로메탄(150 ml) 중에 재용해시켰다. 용액을 -78°C로 냉각시키고 TiCl<sub>4</sub>(1.9 ml)를 주사기로부터 서서히 첨가하였다. 15분 후, 알릴 트리부틸틴(7.9 ml)을 첨가하고 생성된 흑색 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 이어 에틸 아세테이트(300 ml)에 붓고 포화 NH<sub>4</sub>Cl(150 ml)을 첨가하였다. 유기층을 분리, 물 및 염수로 세척, 건조 및 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸 아세테이트 95/5)로 최종 정제하여 무색 오일(7.01 g)로서의 표제 화합물(4.1 g)(65/35 부분입체이성질체 혼합물)을 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 7.54(1H), 6.46(dd, 1H), 5.86(m, 1H), 5.3-5.2(m, 2H), 5.03(m, 1H), 4.77(bd, 1H), 4.16(m, 1H), 2.8-2.68(m, 2H), 1.50(d, 3H), 1.45(s, 9H)

#### 중간체 5a

(1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸-2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-펜테노에이트

무수 DCM(100 ml) 중의 알릴트리부틸틴(3.3 g) 용액에 DCM 중의 SnCl<sub>4</sub> 1M 용액(10 ml)을 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20분간 교반한 후 무수 DCM(50 ml) 중의 중간체 2-[2-(5-클로로-2-요오도-페닐이미노)-아세톡시]-1-(R)-메틸-아세트산 ter부틸 에스테르(2.39 g)를 첨가하였다. 반응을 -78°C에서 20분간 반응시킨 후 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 200 ml)로 추출하였다. 유기 층을 물 중 KF 10% 용액으로 세척한 후, 디에틸 에테르를 첨가하고 생성된 고체를 여과하였다.

용액을 건조 및 진공 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(CH/EA 95:5)에 의해 최종 정제하여 무색 오일(1.3 g)로서 순수한 부분입체이성질체로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 7.55(d, 1H), 6.47(d, 1H), 6.43(d, 1H), 5.88(m, 1H); 5.27(m, 2H); 5.05(q, 1H); 4.78(d, 1H); 4.18(m, 1H); 2.74(m, 2H); 1.52(d, 3H); 1.67(s, 9H).

IR (CDCl<sub>3</sub>): 3379, 1740

#### 중간체 6

(1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸-2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-옥소부타노에이트(6a) 및 (1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸-2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-옥소부타노에이트(6b)

디클로로메탄(200 ml) 중의 중간체 5(7.1 g) 용액을 -78°C로 냉각하고 오존 기포를 통과시켜 용액이 적색

이 되도록 하였다. 이어 트리페닐포스핀(8 g)을 첨가하고 온도 조절없이 2시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 증발 건조시키고 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸 아세테이트 85/15)로 반복하여 정제하여 무색 오일로서의 표제 화합물 6a(2.75 g) 및 6b(0.87 g)을 얻었다.

화합물 6a:

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.85(t, 1H), 7.57(d, 1H), 6.58(d, 1H), 6.51(dd, 1H), 5.04(q, 1H), 4.96(d, 1H), 4.62(m, 1H), 3.13(dd, 2H), 1.55-1.42(m, 12H)

IR (CDCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) 1740

화합물 6b:

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.81(t, 1H), 7.57(d, 1H), 6.60(d, 1H), 6.52(dd, 1H), 5.02(q, 1H), 4.95(d, 1H), 4.55(m, 1H), 3.11(m, 2H), 1.55-1.43(m, 12H)

IR (CDCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) 1740

중간체 6a

(1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸-2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-옥소부타노에이트

중간체 6에 대하여 기술한 것과 동일한 절차에 따라 중간체 5a로부터 출발하여 표제 화합물을 수득하였다.

중간체 7

(E)-(1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸 2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)부타노에이트(부분입체이성질체 A)

아세트니트릴(60 ml) 중의 중간체6a(2.7 g) 용액에 2b(3 g) 및 DBU(1 ml)을 첨가하고 혼합물을 -20°C에서 밤새 반응시켰다. 이어서 이를 에틸아세테이트(300 ml)에 채우고, 1N HCl, 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 농축시킨다. 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸아세테이트 85/15)로 최종 정제하여 흰색 고체로서 표제 화합물(2.1 g)을 얻었다.

m.p. 36-39 °

[α]<sub>D</sub> 22 ° (c=0.160% w/v in DMSO)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.72(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.15(t, 1H), 6.66(m, 1H), 6.49(dd, 1H), 6.48(d, 1H), 5.05(m, 1H), 4.81(d, 1H), 4.30(m, 1H), 3.87(t, 2H), 3.0(m, 2H), 2.75(m, 2H), 1.51(d, 3H), 1.45(s, 9H).

중간체 8

(-)-(1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸 7-클로로-4-(1-페닐-Δ<sup>3</sup>-피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실레이트(8a) (-)-7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린-2-카르복실산, [1-(R)-(1-t-부톡시카르보닐)]에틸 에스테르(8b)

DMF(40 ml)중의 중간체 7(2.1 g) 용액에, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.393g) 및 트리에틸아민(0.95 ml)을 첨가하고 이 혼합물을 150°C에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 조 용액을 에틸아세테이트로 채우고, 1N HCl, 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 증발시킨다. 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/디클로로메탄/에틸아세테이트 50/40/10)로 최종 정제하여 흰색 고체로서 표제 화합물 8a(0.7 g)를 얻었다.

m.p.=69-73 °

[α]<sub>D</sub> -70.1 ° (c=0.190% w/v in DMSO)

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.80(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.12(m, 1H), 6.82(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.70(m, 1H), 6.49(dd, 1H), 6.46(bs, 1H), 4.93(q, 1H), 4.49(m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.87(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.39(s, 9H), 1.38(d, 3H).

IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>) 3380, 1741, 1681, 1601

또한, 황색 고체로서의 표제 화합물8b(0.8 g)를 얻었다.

m.p.=59-64°C

[α]<sub>D</sub> -76.2 ° (c=0.510% w/v in DMSO)

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.73(m, 2H), 7.36(m, 2H), 7.21(d, 1H), 7.11(m, 1H), 6.98(da, 1H), 6.75(d, 1H), 6.57(dd, 1H), 4.70(q, 1H), 4.24(m, 2H), 3.84(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.94(m, 1H), 1.25(s, 9H), 1.23(d, 3H)

중간체 9

(±)-E-에틸 2(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2-옥소-1-페닐피페리디닐리덴)부타노에이트.

아세트니트릴(20 ml)중 트리부틸-3-(1-페닐-2-피페리디논) 포스포늄 브로마이드(0.83 g)의 용액에 DBU(0.27 ml)을 첨가하고 15분 후, 아세트니트릴(20 ml)중 중간체 2(0.35 g) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 에틸아세테이트로 희석하고 염산 1N 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을

건조시키고 농축시켜 조산물을 얻은 후 이를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연황색 발포체로서의 표제 화합물(0.29 g)을 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.56(dd, 1H), 7.38(dd, 2H), 7.27(dd, 2H), 7.24(t, 1H), 6.93(t, 1H), 6.50-6.47(m, 2H), 4.85(d, 1H), 4.25(q, 2H), 4.22(m, 1H), 3.71(m, 2H), 2.76(m, 2H), 2.59(m, 2H), 2.01(m, 2H), 1.29(t, 3H)

중간체 10

(±)-에틸 2(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2-옥소-1(피리딘-3-일)-피롤리딘-3-일리덴)부타노에이트.

아세트니트릴(10 ml)중 1-(피리딘-3-일)-2-옥소-피롤리딘-3-일)트리부틸포스포늄 브로마이드(0.93 g)의 용액에 DBU(0.22 ml)을 첨가하고 10분 후, 아세트니트릴(10 ml)중 중간체 2(0.46 g) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 후, 에틸아세테이트로 희석하고 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 농축시켜 조산물을 얻은 후 이를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 E/Z 이성질체 혼합물(80/20)로서의 표제 화합물(0.47 g)을 얻었다.

MS(m/z)526

중간체 11

(±)-E-에틸 2(3,5-디클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)부타노에이트(11a); (±)-Z-에틸 2(3,5-디클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)부타노에이트(11b).

실온에서 아세트니트릴(10 ml)중 중간체 2a에 중간체 2b(0.726 g) 및 DBU(0.33 ml)을 첨가하고 20°C에서 밤새 교반을 계속하였다. 상기 조 용액을 20 ml의 에틸아세테이트에 붓고, 처음에는 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액(2 × 15 ml)으로 이어서 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조 및 농축하여 E/Z 이성질체의 4/1 혼합물로서의 조 생성물을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸 아세테이트 85/15)로 정제하여 무색 오일로서의 표제 화합물 11a(0.498 g) 및 표제 화합물 11b(0.122 g)을 얻었다.

중간체 11a

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.78(d, 2H), 7.39(t, 2H), 7.16(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.58(m, 1H), 6.36(d, 1H), 5.22(d, 1H), 4.26(m, 3H), 3.87(t, 2H), 2.79(m, 4H), 1.30(t, 3H)

IR (CDCl<sub>3</sub>)(cm<sup>-1</sup>) 3370, 1738, 1697, 1671

MS(m/z) 559.

중간체 11b

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.69(d, 2H), 7.38(t, 2H), 7.17(t, 1H), 6.84(d, 1H), 6.34(d, 1H), 5.96(m, 1H), 5.34(d, 1H), 4.22(m, 2H), 4.12(m, 1H), 3.84(t, 2H), 3.63-3.27(m, 2H), 2.85(t, 2H), 1.26(t, 3H)

IR (CDCl<sub>3</sub>)(cm<sup>-1</sup>) 1733, 1685

MS(m/z) 559.

중간체 12

-(1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸 2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)부타노에이트 (부분입체이성질체 B)

아세트니트릴(20 ml) 중의 중간체 6b(0.877 g) 용액에 트리부틸-3-(N-페닐-1-피롤리도닐)포스포늄 브로마이드(1.6 g) 및 DBU(0.33 ml)을 첨가하고, 혼합물을 -20°C에서 밤새 반응시켰다. 이어서 이를 에틸아세테이트(100 ml)로 채우고, 1N HCl, 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 농축시킨다. 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸아세테이트 85/15)로 최종 정제하여 흰색 고체 오일로서 표제 화합물(0.47 g)을 얻었다.

m.p.=38-42°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.72(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.16(t, 1H), 6.60(m, 1H), 6.56(d, 1H), 6.49(dd, 1H), 5.03(q, 1H), 4.80(d, 1H), 4.33(m, 1H), 3.88(t, 2H), 2.9(m, 2H), 2.75(m, 2H), 1.48(d, 3H), 1.44(s, 9H).

IR (CDCl<sub>3</sub>)(cm<sup>-1</sup>) 3375, 1738, 1693, 1665

중간체 13

-(1R)-2-(t-부톡시)-1-메틸-2-옥소에틸 7-클로로-4-(1-페닐-Δ<sup>3</sup>-피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로 퀴놀린-2-카복실레이트 (부분입체이성질체 B)

DMF(8 ml) 중의 중간체 12(0.46 g) 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.043 g) 및 트리에틸아민(0.21 ml)을 첨가하고 이 혼합물을 150°C에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 조 용액을 에틸아세테이트로 채우고, 1N HCl, 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 증발시킨다. 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/디클로로메탄/에틸아세테이트 50/40/10)로 최종 정제하여 흰색 고체로서 표제 화합물(0.114 g)을 얻었다.

m.p.=62-67°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.79(m, 2H), 7.38(m, 2H), 7.11(t, 1H), 6.81(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.55(bs, 1H), 6.48(dd, 1H), 4.90(q, 1H), 4.5(m, 2H), 3.99(m, 1H), 3.84(t, 1H), 2.35(m, 1H),

2.02(m, 1H), 1.39(s, 12H).

중간체 14

2,4-디브로로-N-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)페닐)부틸아미드

무수 디클로로메탄(60 ml)중의 2,4-디브로모부틸릴 브로이드(3.1 g) 유도체에 피리딘(3.2 ml)을 첨가하고, 상기 혼합물을 질소 대기하 0°C에서 10분 동안 유지시킨 후, N-t-부톡시 카르보닐-1,4-페닐리덴 디아민(2.08 g)을 적가하였다. 1시간 후, 상기 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액(200 ml)에 붓고 EA(3×150 ml)로 추출하고, 유기 층은 염수(200 ml)로 세척하고, 건조 및 진공 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(CH/EA 80.20으로 용출)로 정제하여 황색 발포체로서 표제 화합물(3.5 g)을 얻었다.

Tlc: CH/EA 8:2, Rf=0.53.

<sup>1</sup>H-NMR: 7.89 (sa); 7.44 (d); 7.35 (d); 6.46 (sa); 4.66 (dd); 3.60 (m); 2.76 (m); 2.55 (m); 1.51(s).

중간체 15

3-브로모-1-(4-(t-부톡시카르보닐아미노)페닐)-2-옥소-피롤리딘

0°C로 냉각된 THF(50 ml)중의 중간체 14(3.5 g)의 용액에, LHMDS 용액(테트라히드로푸란 중의 1M 용액의 9.6 ml)을 적가하였다. 이 혼합물을 질소하에서 온도가 실온에 다다를때까지 2시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액(200 ml)에 넣어서 반응을 중단시키고, EA(3×150 ml)로 추출하고, 유기 층을 염수(200 ml)로 세척하고, 건조 및 진공 농축시켰다. 상기 혼합물을 플래시 크로마토그래피(CH/EA 8.2으로 용출)로 정제하여 표제 화합물(2.6 g)을 얻었다.

Tlc: CH

EA 8:2, Rf=0.31.

<sup>1</sup>H-NMR: 7.57(d); 7.39(d); 6.49(sa); 4.59(m); 4.03(m); 3.81(m); 2.73(m); 2.46(m); 1.53(s).

중간체 16

(±)-Z-에틸 2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2-옥소-1-(4-t-부톡시카르보닐아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)부타노에이트

무수 DMF (100 ml) 중의 중간체 15(2.6 g) 용액 및 트리부틸포스핀을 질소 대기하 110°C에서 반응이 완료될 때까지(TLC) 4시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 진공농축시켜 1-(4-t-부톡시카르보닐아미노)페닐-2-옥소-피롤리딘-3-일-트리부틸포스포늄 브로이드(1.75 g) 조 생성물을 얻고, 이를 무수 CH<sub>3</sub>CN(100 ml)에 용해시키고, -30°C로 냉각시키고, 질소 대기하에서 교반시키고, 이어서 DBU(0.44 ml) 및 중간체 2(1.0 g)을 첨가하였다.

이어서 상기 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, NH<sub>4</sub>Cl 포화용액(200 ml)에 붓고, EA(3×150 ml)로 추출하고, 유기 층은 염수(200 ml)로 세척하고, 건조 및 진공농축시켜, 황색 오일을 얻고, 이를 플래시 크로마토그래피(CH/EA 80.20으로 용출)로 정제하여 흰색 고체로서의 표제 화합물(0.085 g)을 얻었다.

Tlc: CH-EA (7:3), Rf=0.23

IR: 1727 및 1695 (C=O) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: 7.64 (d); 7.53 (d); 7.38 (d); 6.48 (d); 6.47(sa); 6.45(dd); 5.97 (m); 5.02 (d); 4.23 (m); 4.14 (m); 3.8 (t); 3.6 (m); 3.3 (m); 2.85 (m); 1.53(s); 1.27 (t).

중간체 17

(±)-Z-벤질 2-(5-클로로-2-요오도아닐리노)-4-(2,5-디옥소-1-페닐이미다졸리딘-4-일리덴)부타노에이트

아세트니트릴(10ml)중 N-(페닐아미노카르복실) α-포스포노글리신-트리메틸에스테르(0.1 g) 유도체의 용액에, DBU(0.1 ml)을 첨가하고 10분 후, 아세트니트릴(2 ml)중의 (±)-2-(5-클로로-2-요오도-페닐아미노)-4-옥소-부틸산벤질에스테르(0.1 g) 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하고, 이어서 에틸아세테이트로 희석하고, 염산 1 N 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조 및 농축하여 조 생성물을 얻고, 이를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(0.065 g).

NMR: (DMSO) δ (ppm) 10.80(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.7-7.3(m, 10H), 6.75(d, 1H), 6.55(dd, 1H), 5.70(t, 1H), 5.20(s, 2H), 5.07(d, 1H), 4.72(m, 1H), 2.86(t, 2H)

IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>) 3339, 3160, 1768, 1721, 1691

중간체 18

(±)-벤질 7-클로로-4-(2,5-디옥소-1-페닐-이미다졸리딘-4-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실레이트

DMF(5 ml)중 중간체 17(0.065 g) 용액에, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(16 mg) 및 TEA(0.05 ml)을 첨가하고, 생성된 용액을 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 조 용액을 에틸 아세테이트에 붓고, 염산 1N 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조 및 농축시켜 조산물을 얻고 이를 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 분말로서의 표제 화합물(0.015g)을 얻었다.



m.p. > 220°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 10.5(s, 1H), 7.5-7.2(m, 11H), 7.16(bd, 1H), 6.75(d, 1H), 6.58(dd, 1H), 5.2-5.01(dd, 2H), 4.40(m, 1H), 4.25(dd, 1H), 2.83(dd, 1H)

IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 1752, 1728, 1704

중간체 19

2-2[(5-클로로-2-요오도-페닐이미노)-아세톡시]-1-(R)-메틸-아세트산 이소부틸 에스테르

THF/ $\text{H}_2\text{O}$  0중의 아크릴산 1-이소부톡시카르보닐-1-(R)-메틸-메틸에스테르(3.7 g)의 용액에,  $\text{H}_2\text{O}$ (4 ml)중의 0s04 4%를 첨가하였다. 이어서 이 흑색 현탁액에 NaIO<sub>4</sub>(10.5 g)을 일부분씩 처리하였다. 5시간 후, 이 용액을 에틸아세테이트(2×50ml)에 채우고, 물(2×50ml)로 세척하였다. 유기층을 진공 증발시키고, 조 혼합물을 플래시 크로마토그래피(CH/EA 1:1)로 정제하여 무색 오일로서의 2-(2-옥소-아세톡시)-1-(R)-메틸-아세트산이소부틸에스테르(3g)를 얻었다. 2-(2-옥소-아세톡시)-1-(R)-메틸-아세트산이소부틸에스테르 24.8 g을 톨루엔(1000ml)에 용해시키고, 단-스타크 장치에서 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 5-클로로-2-요오도아닐린(22 g)을 첨가하고, 이 용액을 MgSO<sub>4</sub>의 존재에서 3시간 동안 환류시켰다. 이 맑은 용액을 냉각시키고, 면으로 여과하여 MgSO<sub>4</sub>를 제거하고, 건조 농축하여 황색 오일로서의 표제 화합물(38g)을 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.83(1H, d), 7.79(s, 1H), 7.02(dd, 1H), 6.96(d, 1H), 5.373(q, 1H), 4.00(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.67(d, 3H), 0.96(2d, 6H)

IR (CDCl<sub>3</sub>): 1749, 1730

중간체 20

2-(5-클로로-2-요오도-페닐이미노)-4-옥소-부틸산 1-이소부톡시카르보닐-1(R)-메틸-메틸에스테르(20a 및 20b)

톨루엔(1ml) 중의 중간체 19(38g)의 용액을 -20°C로 냉각하고, Yb(OTf)<sub>3</sub>(16.5g)을 첨가하고, 수분 후, 톨루엔(50ml)중에 용해된 비닐옥시트리메틸실란(12.5g)을 적가하였다. 상기 반응조를 제거하고 반응물을 2 시간 동안 교반시켰다. 조 혼합물을 에틸아세테이트(500ml)에 채우고 유기층을 염화암모늄 포화용액(300ml)으로 세척하고 증발시켰다. 이어서, 이 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸 아세테이트 85/15)로 정제하여 무색오일로서의 표제 화합물 20a(14g) 및 20b(4g)을 얻었다.

중간체20a

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.85(s, 1H), 7.57(d, 1H), 6.58(d, 1H), 6.51(dd, 1H), 5.19(m, 1H), 4.97(d, 1H), 4.63(m, 1H), 3.93(m, 2H), 3.24-3.04(m, 2H), 1.94(m, 1H), 1.53(d, 3H), 0.93(dt, 3H); 0.91(d, 3H).

IR (CDCl<sub>3</sub>)( $\text{cm}^{-1}$ ) 1742, 1740

중간체20b

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.81(s, 1H), 7.57(d, 1H), 6.60(d, 1H), 6.52(dd, 1H), 5.17(m, 1H), 4.95(d, 1H), 4.57(m, 1H), 3.92(m, 2H), 3.11(m, 2H); 1.92(m, 1H); 1.50(d, 3H), 0.90(d, 6H).

IR (CDCl<sub>3</sub>)( $\text{cm}^{-1}$ ) 3375, 1734

중간체21

(E)-2-(5-클로로-2-요오도-페닐이미노)-4-(2-옥소-1-페닐-피롤리딘-3-일리덴)부틸산 1-이소부톡시카르보닐-1-(R)메틸-메틸 에스테르

아세트니트릴(200ml)중의 중간체 3(14.45g)의 용액에 DBU(4.43ml)을 실온에서 첨가하고, 이 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 이어서 이 혼합물을 -25°C로 냉각시키고 CH<sub>3</sub>CN 60 ml 중의 중간체 31a(12.98g)을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 이어서 이 혼합물을 에틸아세테이트(100ml)에 채우고, 유기층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl(150 ml), 염산2%(200 ml) 및 염수(2×200ml)로 세척하였다. 이어서 이 용액을 건조 및 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸아세테이트/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 7/0.5/2.5)에 의한 최종 정제로 흰색 발포체로서의 표제 화합물(11.04)를 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.73(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.16(m, 1H), 6.67(m, 1H), 6.50(dd, 1H), 6.49(s, 1H), 5.20(q, 1H), 4.81(d, 1H), 4.33(m, 1H), 3.94(d, 2H), 3.88(t, 2H), 3.0-2.74(m, 4H), 1.94(m, 1H), 1.57(d, 3H), 0.91(d, 6H).

IR (CDCl<sub>3</sub>)( $\text{cm}^{-1}$ ) 1696, 1670 $\text{cm}^{-1}$

중간체 22

7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실산, [1-(R)-메틸-1-이소부톡시카르보닐]-메틸에스테르(부분입체이성질체A)

톨루엔(130ml)중의 중간체 21(9.55g)의 용액에, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3.52g) 및 트리에틸아민(5.1 ml)을 일부분씩 첨가하고, 이 혼합물을 110°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 조 용액을 에틸아세테이트(600ml)에

채우고, NH<sub>4</sub>Cl 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/디클로로메탄/에틸아세테이트 6.5/3/0.5)에 의한 정제로 황색 발포체로서의 표제 화합물(6.08g)을 얻었다.

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.71(d, 2H), 7.35(t, 2H), 7.20(d, 1H), 7.11(t, 1H), 7.00(s, 1H), 6.74(d, 1H), 6.57(dd, 1H), 4.89(q, 1H), 4.24(m, 2H), 3.84-3.60(m, 4H), 3.2-2.8(m, 3H), 1.70(m, 1H), 1.24(d, 3H), 0.73(d, 6H).

IR (nujol): 3377, 1746, 1670

중간체 23

7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카르복실산, [1-(R)-메틸-1-이소부톡시카르보닐]-메틸 에스테르

DMF(50 ml) 중의 중간체 22(3.67 g) 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.340 g) 및 트리에틸아민(2 ml)을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 110°C로 가열하였다. 조 용액을 에틸 아세테이트(2 x 200 ml)에 채우고 NH<sub>4</sub>Cl 및 염수로 세척하고 건조 및 증발시켰다. 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/디클로로메탄/에틸 아세테이트 6.5/3/0.5)로 최종 정제하여 황색 포말로서 표제 화합물(1.289 g)을 얻었다.

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.79(d, 2H), 7.38(t, 2H), 7.11(t, 1H), 6.79(d, 1H), 6.57(d, 1H), 6.74(d, 1H); 6.47(dd, 1H); 6.47(m, 1H); 5.10(q, 1H), 4.49(m, 2H); 4.06(m, 1H); 3.92-3.82(m, 3H); 2.45(m, 1H); 2.019(m, 1H); 1.84(m, 1H); 1.42(d, 3H); 0.84(d, 6H).

IR (nujol): 3375, 1749, 1683

중간체 24

2-(3,5-디클로로-2-요오도-페닐아미노)-4-옥소-부틸산-1-n-부톡시카르보닐-1(S)-메틸-메틸 에스테르(24a 및 24b)

THF/H<sub>2</sub>O(100 ml, 2/1) 중의 중간체 아크릴산 1-n-부톡시카르보닐-1(S)-메틸-메틸 에스테르(4.9 g) 용액에 H<sub>2</sub>O(2.8 g) 중의 OsO<sub>4</sub> 4%를 첨가하였다. 이어 황색 현탁액을 NaIO<sub>4</sub>(13 g)으로 나누어서 처리하였다. 5시간 후, 용액을 에틸 아세테이트(2x50 ml)에 채우고 물(2x50 ml)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에 증발시키고 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피(CH/EA 1:1)로 정제하여 무색 오일(4.85 g)로서 2-(2-옥소-아세트산)-1-(S)-메틸-아세트산 n-부틸 에스테르를 얻었다. 이 중 2.5 g을 톨루엔(200 ml) 중에 녹이고 단-스타크 장치 중에서 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 3,5-디클로로-2-요오도아닐린(2.46 g)을 첨가하고 용액을 MgSO<sub>4</sub>의 존재 하에 3시간 동안 환류시켰다. 투명 용액을 냉각시키고 숨을 통해 여과시켜 MgSO<sub>4</sub>를 제거하고 농축 건조시켜 2-[2-(5-클로로-2-요오도-페닐이미노)아세트산]-1-(S)-메틸-아세트산 n-부틸 에스테르(4 g)을 황색 오일로서 얻었다.

CH<sub>3</sub>CN(70 ml) 중의 이러한 황색 오일 용액을 -30°C로 냉각하고 Yb(OTf)<sub>3</sub>(2.1 g)을 첨가하고, 수 분 후, CH<sub>3</sub>CN(20 ml) 중에 용해된 비닐옥시 트리에틸실란(1.1 g)을 적가하였다. 반응을 10분간 교반하였다. 조 혼합물을 에틸 아세테이트(500 ml)에 채우고 유기 층을 염화암모늄 포화 용액(2 x 50 ml)으로 세척하고 증발시켰다. 그 후, 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸 아세테이트 90/10)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물 24a(1.4 g) 및 24b(0.7 g)을 얻었다.

중간체 24a:

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.84(t, 1H), 6.92(d, 1H); 6.45(d, 1H); 5.33(da, 1H); 5.17(q, 1H); 4.60(m, 1H); 4.14(m, 2H); 3.34-3.06(m, 2H); 1.6(m, 2H); 1.52(d, 3H); 1.37(m, 2H); 0.93(t, 3H).

IR (CDCl<sub>3</sub>)(cm<sup>-1</sup>) 3370, 1742

중간체 24b:

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.80(s, 1H), 6.92(d, 1H); 6.47(d, 1H); 5.3(da, 1H); 5.15(q, 1H); 4.55(m, 1H); 4.14(m, 2H); 3.13(m, 2H); 1.57(m, 2H); 1.49(d, 3H); 1.34(m, 2H); 0.91(t, 3H).

IR (CDCl<sub>3</sub>)(cm<sup>-1</sup>) 3370, 1744

중간체 25

(E)-2-(3,5-디클로로-2-요오도-페닐아미노)-4-(2-옥소-1-페닐-피롤리딘-3-일리덴)-부틸산 1-n-부톡시카르보닐-1(S) 메틸-메틸 에스테르(부분입체이성질체 A)

아세트니트릴(20 ml) 중의 중간체 2a(0.893) 용액에 DBU(0.25 ml)를 실온에서 첨가하고 혼합물을 10분간 교반하였다. 이어 혼합물을 -25°C로 냉각시키고 10 ml의 CH<sub>3</sub>CN 중의 중간체 6b(0.8 g)를 15분간 적가하였다. 이어 반응을 이 온도에서 30분간 교반하였다. 이어 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml)에 채우고 유기층을 NH<sub>4</sub>Cl(50 ml) 포화 용액, 및 HCl 2%(10 ml) 및 염수(2 x 20 ml)로 세척하였다. 이어 용액을 건조 및 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(시클로헥산/에틸 아세테이트 8/2)로 최종 정제하여 백색 포말로서 표제 화합물(0.734 g)을 얻었다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.72(d, 2H), 7.39(t, 2H), 7.17(t, 1H); 6.92(d, 1H); 6.60(m, 1H); 6.43(d, 1H); 5.16(q, 1H); 5.14(d, 1H); 4.34(d, 1H); 4.15(m, 2H); 3.89(t, 2H); 2.75-2.4(m, 4H); 1.60(m, 2H); 1.53(d, 3H); 1.34(m, 2H); 0.91(t, 3H).

IR (CDCl<sub>3</sub>): 3377, 1744, 1697, 1672 cm<sup>-1</sup>

중간체 26

5,7-디클로로-4-(2-옥소-1-페닐-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카복실산, [1-(S)-메틸-1-n-부톡시카르보닐]-메틸 에스테르(26a)

5,7-디클로로-4-(2-옥소-1-페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카복실산, [1-(S)-메틸-1-n-부톡시카르보닐]-메틸 에스테르(26b)

DMF(20 ml) 중의 중간체 25(0.734 g) 용액에 Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.110 g) 및 트리에틸아민(0.37 ml)을 나누어 첨가하고, 이 혼합물을 3시간 동안 120℃로 가열하였다. 조 용액을 에틸 아세테이트(1000 ml)에 채우고 NH<sub>4</sub>Cl 및 염수로 세척, 건조 및 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산/디클로로메탄/에틸 아세테이트 7/2.5/0.5)로 최종 정제하여 황색 포말로서 표제 화합물 26a(0.35 g) 및 26b(0.06 g)을 수득하였다.

중간체 26a

NMR (DMSO) δ(ppm) 7.80(d, 2H); 7.38(t, 2H); 7.11(t, 1H); 6.89(d, 1H); 6.83(s, 1H); 6.68(d, 1H); 6.47(d, 1H); 5.07(q, 1H); 4.48(m, 2H); 4.11(m, 1H); 4.06(t, 2H); 3.8(dd, 1H); 2.3-1.8(m, 2H); 1.52(m, 2H); 1.40(d, 3H); 1.54(m, 2H); 1.3(m, 2H); 0.84(t, 3H).

IR (nujol): 3374, 1740, 1683 cm<sup>-1</sup>

중간체 26b

NMR (DMSO) δ(ppm) 7.69(d, 2H); 7.39(t, 2H); 7.33(d, 1H); 7.15(t, 1H); 6.71(d, 1H); 6.62(d, 1H); 4.72(d, 1H); 4.40(q, 1H); 4.40(m, 1H); 3.94(t, 2H); 3.76(t, 1H); 3.60(q, 1H); 3.12(m, 1H); 2.35(m, 1H); 2.21(dd, 1H); 1.42(m, 2H); 1.21(m, 2H); 0.97(d, 3H); 0.82(t, 3H).

IR (nujol): 3377, 1746, 1684, 1594cm<sup>-1</sup>

<실시예 1>

(±)-소듐-7-클로로-4-(1-페닐-Δ<sup>3</sup>-피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

실시예 31a의 물질 540mg을 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올) 7 ml에 녹인 용액에 1 N의 NaOH 1.4 ml를 가하고 2 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 용액을 회전 증류기로 건조한 후 남은 고형물을 디에틸 에테르로 분산한 후 여과 건조하였다. 황백색의 표제의 화합물 440 mg을 얻었다.

m.p. > 200℃

NMR (DMSO) δ(ppm) 7.80(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.11(m, 1H), 6.80(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.36(d, 1H), 6.34(dd, 1H), 5.71(s, 1H), 4.42(m, 2H), 3.77(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.44(m, 1H).

IR (nujol) (cm<sup>-1</sup>) 1677, 1600

<실시예 2>

(-)-소듐-7-클로로-4-(1-페닐-Δ<sup>3</sup>-피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

중간체 8a 690 mg의 THF/H<sub>2</sub>O (1/1) 14 ml에 녹인 용액에 LiOH 65 mg을 가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응용액을 건조할 정도로 농축한 후 에틸 아세테이트로 옮기고 여기에 1 N HCl을 가하였다. 격렬하게 교반한 후 유기층을 분리하고 이를 물과 포화 소금물로 세척한 후 농축한다. 결과물을 THF 15 ml에 녹이고 30 분 동안 소듐 에틸헥사노에이트 232 mg으로 처리한다. 건조후 고형물을 뜨거운 디에틸 에테르로 분산한 후 여과하여 백색 고형의 표제의 화합물 160 mg을 얻었다.

e.e.=99%

[α]<sub>D</sub> -102.3° (c=0.09% w/v in DMSO)

m.p. > 200℃

NMR (DMSO) δ(ppm) 7.80(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.11(m, 1H), 6.80(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.36(d, 1H), 6.34(dd, 1H), 5.71(s, 1H), 4.42(m, 2H), 3.77(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.44(m, 1H).

IR (nujol) (cm<sup>-1</sup>) 1672, 1600

<실시예 3>

(±)-에틸-7-클로로-4-(1-페닐-Δ<sup>3</sup>-5,6-디히드로-피리딘-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트 (3a)

(±)-에틸-7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피페리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트 (3b)

중간체 9 물질 0.2 g의 DMF 5 ml에 녹인 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 41 mg 및 TEA 0.1 ml를 가하고 그 반응용액을 110℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응용액을 에틸 아세테이트에 붓고 1 N HCl과 포화 소금물로 세척한 후 유기층을 건조한 후 농축한다. 반응 생성물을 컬럼 크로마토그래피를 통하여 정제하여 백색 분말형태의 표제의 화합물3a 0.085g을 얻었다.

m.p.=131-133°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.4-7.3(m, 4H), 7.20(t, 1H), 6.78(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.48(dd, 1H), 6.34(bs, 1H), 5.99(t, 1H), 4.13(m, 2H), 3.97(t, 1H), 3.93(dd, 1H), 3.77(m, 2H), 2.45(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.19(t, 3H).

IR (nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3392, 1723, 1659

또한 얇은 노랑색 분말 형태의 표제의 화합물3b 0.055g을 얻었다.

m.p.=99-101°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.4-7.2(m, 5H), 7.01(d, 1H), 6.93(d, 1H), 6.68(d, 1H), 6.52(dd, 1H), 4.20(m, 1H), 4.16-3.96(m, 2H), 3.74-3.60, 3.40(m, 2H), 2.9-2.5(m, 3H), 2.0-1.6(m, 2H), 1.14(t, 3H).

<실시예 4>

(±)-에틸-7-클로로-4-(1-피리딘- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트 (4a)

(±)-에틸-7-클로로-4-(2-옥소-1-(피리딘-3-일)-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트 (4b)

실시예 3 물질 0.47 g의 DMF 20 ml에 녹인 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 100 mg 및 TEA 0.38 ml를 가하고 그 반응용액을 110°C로 1 시간 반 동안 가열하였다. 반응용액을 에틸 아세테이트에 붓고 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액과 포화 소금물로 세척한 후 유기층을 건조하여 농축한다. 반응 결과물을 에틸 아세테이트 2 ml에 녹인 후 2 ml의 페트롤리움(정제석유)로 처리하고 고체를 여과하여 백색 분말형태의 표제의 화합물4a 0.08g을 얻었다.

m.p.=132-134°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 8.99(d, 1H), 8.32(dd, 1H), 8.21(m, 1H), 7.41(dd, 1H), 6.80(d, 1H), 6.77(m, 1H), 6.75(d, 1H), 6.47(dd, 1H), 6.45(m, 1H), 4.56(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20-4.02(m, 2H), 3.99(m, 1H), 3.81(t, 1H), 2.31(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.18(t, 3H).

IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 1728, 1679

상기 반응 결과물을 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제한 후 시클로헥산 중에 분산하여 하여 노랑색 분말 형태의 표제의 화합물4b 0.067g을 얻었다.

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 8.94(d, 1H), 8.34(dd, 1H), 8.14(m, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.19(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.73(d, 1H), 6.56(dd, 1H), 4.27(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.89(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.84(m, 1H), 0.90(t, 3H).

IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3366, 1734, 1676

<실시예5>

(±)-에틸-5,7-디클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

중간체 11a 물질 0.430 g의 DMF 10 ml에 녹인 용액에 Pd(OAc)<sub>2</sub> 11.6 mg 및 TEA 0.12 ml를 가하고 그 반응용액을 130°C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응용액을 에틸 아세테이트 20 ml에 붓고 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 세척한 후 (2x15 ml), 물 및 포화 소금물로 세척한다. 그 후 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 농축하여 반응결과물을 얻는다. 반응결과물을 컬럼 크로마토그래피를 통하여 (시클로헥산/디클로로메탄/에틸아세테이트 60/30/10) 정제하여 황백색의 표제의 화합물 0.087 g을 얻었다.

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.81(m, 1H), 7.40(m, 2H), 7.13(m, 1H), 6.91(d, 1H), 6.75(Sa, 1H), 6.68(d, 1H), 6.45(m, 1H), 4.46(m, 2H), 4.17-4.10(m, 3H), 3.79(dd, 1H), 2.31(m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.20(t, 3H).

IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 1724, 1678

<실시예6>

(+/-)-에틸-7-클로로-4-(1-(4-3급-부톡시카보닐아미노)-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

중간체 16 물질 0.085 g의 건조 DMF 5 ml 녹인 용액을 TEA 0.018 ml 및 Pd(OAc)<sub>2</sub> 0.0015 g 존재중에서 질소 충전 및 110°C 조건에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(EA) 100 ml 및 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 100 ml로 희석한 후 유기층을 포화 소금물 100ml로 세척하고 감압 건조 농축한다. 조반응결과물을 컬럼 크로마토그래피를 통하여 (시클로헥산(CH)/에틸아세테이트(EA) 8:2) 정제하여 노랑색의 표제의 화합물 0.050 g을 얻었다.

Tlc: CH-EA (8:2) Rf=0.30.

<sup>1</sup>H-NMR: 9.30 (sa); 7.64 (d); 7.43 (d); 6.80 (d); 6.75 (d); 6.63 (m); 6.46 (dd); 6.42 (sa); 4.40 (m); 4.13 (m); 3.92 (m); 3.78 (m); 2.31 (m); 1.94 (m); 1.45 (s); 1.18 (t).

<실시예7>

(+/-)-에틸-7-클로로-4-(1-(4-아미노)-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

실시예6 물질 0.070 g의 에틸 에세테이트 35 ml에 녹인 용액에 진한 염산 2 ml를 가한 후 질소충전 및 상온 조건에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 100 ml에 넣고 EA 200 ml로 추출하고 유기층을 감압 건조 농축하였다. 조반응결과물을 컬럼 크로마토그래피를 통하여 (CH/EA 1:1) 정제하여 노란색의 표제의 화합물 0.043 g을 얻었다.

Tlc: EA Rf=0.289.

IR:3388 (NH), 3161( $\text{NH}_2$ ), 1718 and 1670 ( $\text{C=O}$ ) $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : 7.36 (d); 6.80 (d); 6.75 (d); 6.56 (m); 6.47 (dd); 6.41 (sa); 4.97 (m); 4.32 (m); 4.14 (m); 3.91 (m); 3.77 (m); 2.31 (m); 1.94 (m); 1.91 (t).

< 실시예8 >

(+/-)-에틸-7-클로로-4-(1-(4-아세틸아미노)-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

실시예7의 물질 0.030 g의 건조 피리딘 1 ml에 녹인 용액에  $\text{Ac}_2\text{O}$  0.012 ml를 가한 후 질소충전 및 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 50 ml에 넣고 EA 50 ml로 추출하고 유기층을 감압 건조 농축하였다. 조반응결과물을 EA로 분산 여과하여 백색의 표제의 화합물 0.025 g을 얻었다.

Tlc: CH/EA (1:1) Rf=0.33.

IR:3401(NH), 1730, 1675, 1651 ( $\text{C=O}$ ) $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : 9.9 (s); 7.69 (d); 7.56 (d); 6.80 (d); 6.75 (d); 6.65 (m); 6.47 (dd); 6.43 (sa); 4.5-4.37 (m); 4.13 (m); 3.93 (m); 3.79 (m); 2.3-1.94 (m); 2.03 (s); 1.19 (t).

< 실시예9 >

(+/-)-에틸-7-클로로-4-(1-(4-메탄술폰닐아미노)-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

실시예7의 물질 0.040g을 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 ml에 녹인 용액에 DIPEA 0.021 ml 및  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$  0.008 ml를 가한 후 질소충전 및 상온 조건에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 50 ml에 넣고 EA 50 ml로 추출하고 유기층을 감압 건조 농축하였다. 조반응결과물을 컬럼 크로마토그래피를 통하여 (CH/EA 1:1) 정제하여 노란색의 표제의 화합물 0.027 g을 얻었다.

Tlc: (CH/EA 1:1) Rf=0.63

IR:3394(NH), 1726, 1680, 1635( $\text{C=O}$ ), ( $\text{C=C}$ )  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ : 7.89 (d); 7.52 (d); 6.81 (d); 6.76 (d); 6.76 (s); 6.47 (dd); 6.45 (sa); 4.52 (m); 4.13 (m); 3.94 (m); 3.81 (m); 3.51 (s); 2.3-1.97 (m); 1.19 (t).

< 실시예 10 >

(±)-에틸-7-클로로-4-(2-옥소-1-((4-3급-부톡시카보닐아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트

중간체16 물질 1.02 g의 건조 DMF 100 ml에 녹인 용액을 TEA 0.018 ml 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  0.184 g의 존재중에서 질소충전 및 110°C 조건에서 2시간 동안 반응을 완결될 때까지(TLC) 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 100 ml 및 EA 200 ml로 희석하고 유기층을 포화 소금물로 세척한 후 감압 건조 농축하였다. 조반응결과물을 컬럼 크로마토그래피를 통하여 (CH/DCM/EA 5:4:1) 정제하여 표제의 화합물 280 mg을 얻었다.

IR:3350(NH), 1718 and 1670 ( $\text{C=O}$ ) $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : 9.32 (sa); 7.59 (d); 7.43 (d); 7.17 (d); 6.94 (d); 6.72 (m); 6.55 (dd); 4.26 (dd); 4.19 (m); 4.04-3.88 (m); 3.8-3.6 (m); 3.18 (m); 2.94-2.86 (m); 1.46 (s); 0.92 (t).

< 실시예 11 >

(+)-에틸-7-클로로-4-(2-옥소-1-(4-아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트

실시예 10 물질 0.280 g의 에틸 에세테이트 100 ml에 녹인 용액에 진한 염산 9.5 ml를 가한 후 질소충전 및 상온 조건에서 1 시간 동안 반응이 완결될 때까지 (TLC) 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 100 ml에 넣고 EA 200 ml로 추출하고 유기층을 감압 건조 농축하였다. 조반응결과물을 컬럼 크로마토그래피를 통하여 (CH/EA 1:1) 정제하여 노란색의 표제의 화합물 0.191 g을 얻었다.

Tlc: EA Rf=0.33.

IR:3464-3406(NH), 3364(NH<sub>2</sub>), 1730, 1658 and 1633 (C=O)cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: 7.31 (d); 7.16 (d); 6.91 (da); 6.71 (d); 6.55 (d); 6.54 (dd); 5.01 (s); 4.26 (dd); 4.17 (m); 4.04-3.9 (m); 3.74-3.54 (m); 3.14 (m); 2.87 (m); 0.96 (t).

<실시예 12>

(+)-에틸-7-클로로-4-(2-옥소-1-(4-아세틸아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트

중간체 19 물질의 건조 피리딘 용액 1 ml에 Ac<sub>2</sub>O 1.010 ml를 가한 후 질소충전 및 상온 조건에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 50 ml에 넣고 EA 50 ml로 추출한 후 유기층을 감압 건조 농축하였다. 조반응결과물을 EA로 분산 여과하여 노란색의 표제의 화합물 0.027 g을 얻었다.

Tlc: CH/EA Rf=0.63.

IR:3396-3325(NH), 1724-1685 (C=O)cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: 9.92 (s); 7.62 (d); 7.55 (d); 7.16 (d); 6.95 (da); 6.71 (d); 6.55 (d); 5.01 (s); 4.25 (dd); 4.18 (m); 4.14-3.85 (m); 3.77 (m); 3.64 (m); 3.18(m); 2.88(m); 2.01(s); 0.91(t); 0.96 (t).

<실시예 13>

(+)-에틸-7-클로로-4-(2-옥소-1-((4-메탄술폰닐-아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트

실시예 12 물질 0.040 g의 건조 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml에 녹인 용액에 DIPEA 0.021 ml 및 CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl 0.008 ml를 가한 후 질소충전 및 상온 조건에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 50 ml에 넣고 EA 50 ml로 추출하고 유기층을 감압 건조 농축하였다. 조반응결과물을 CH/EA (1:1)로 결정화하여 노란색의 표제의 화합물 0.023 g을 얻었다.

Tlc: CH/EA (1:1) Rf=0.63.

IR:3384(NH), 1734, 1683 (C=O), 1600 (C=C)cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: 7.83 (d); 7.53 (d); 7.21 (d); 7.00 (d); 6.75 (d); 6.57 (dd); 4.2-4.3 (m); 4.01 (m); 3.93 (m); 3.87 (m); 3.73 (m); 3.52 (s); 3.22 (m); 3.0-2.9 (m); 0.95 (t).

<실시예 14>

(±)-소듐-7-클로로-4-(1-(3-피리딘)-Δ<sup>3</sup>-피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

실시예4a의 물질 70mg을 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올)에 녹인 용액 10 ml에 1 N의 NaOH 0.18 ml를 가하고 1시간 반 동안 교반하였다. 그 후 용매를 증류하고 조반응생성물을 먼저 메탄올/에틸아세테이트 (0.5ml/2ml)로 분산한 후 다시 이소프로필알코올(3ml)에 분산하여 엷은 노란색의 표제의 화합물 40 mg을 얻었다.

m.p. > 220°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 8.98(d, 1H), 8.31(dd, 1H), 8.21(m, 1H), 7.41(m, 1H), 6.79(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.42(d, 1H), 6.33(dd, 1H), 5.71(s, 1H), 4.50(m, 1H), 4.44(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.27(m, 1H), 1.43(m, 1H).

IR (Nujol)(cm<sup>-1</sup>)3300, 1684.

<실시예 15>

(±)-소듐-7-클로로-4-(1-페닐-Δ<sup>3</sup>-5,6-디히드로-피리딘-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

실시예 3a의 물질 80mg을 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올)에 녹인 용액 6 ml에 0.1 N의 NaOH 2.9 ml를 가하고 1시간 동안 교반하였다. 그 후 반응용액을 에틸 아세테이트에 가하고 1 N HCl 용액과 포화 소금물로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 농축하여 조반응생성물을 얻는다. 조반응생성물을 에틸 아세테이트로 분산하고 소듐 2-에틸헥사노에이트 35 mg을 가하여 용액을 얻는다. 그 용액에 디에틸에테르 4 ml와 페트롤리움(정제석유) 3 ml를 가하여 침전을 유도하여 백색의 표제의 화합물 42 mg을 얻었다.

m.p. > 163-166°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.4-7.34(m, 4H), 7.19(m, 1H), 6.72(d, 1H), 6.67(d, 1H), 6.32(d, 1H), 6.32(dd, 1H), 5.71(t, 1H), 5.64(s, 1H), 3.96(m, 1H), 3.8-3.65(m, 2H), 3.17(dd, 1H), 2.4(m, 2H), 2.08(1H), 1.3(m, 1H)

IR (Nujol)(cm<sup>-1</sup>) 3373, 1658, 1653

<실시예 16>

(±)-소듐-5,7-디클로로-4-(1-페닐-Δ<sup>3</sup>-피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

실시에5의 물질 87mg을 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올) 5 ml에 녹인 용액에 1 N의 NaOH 0.22 ml를 가하고 3시간 동안 교반하였다. 그 후 반응용액을 회전 증류기로 증류 건조하고 남은 고형물을 디에틸에테르에 분산시켰다. 여과 건조하여 황백색의 표제의 화합물 78 mg을 얻었다.

NMR (DMSO)  $\delta$ (ppm) 7.80(m, 2H), 7.38(t, 2H), 7.10(t, 1H), 6.82(d, 1H), 6.46(d, 1H), 6.37(s, 1H), 6.11(s, 1H), 4.42(s, 2H), 3.98(d, 1H), 3.05(dd, 1H), 2.24(dd, 1H), 1.34(m, 1H).

IR (Nujol)( $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 1663, 1591, 1555

<실시에 17>

(+)-소듐-7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트히드로퀴놀린-2-카복실레이트

방법 A

중간체 13 물질 110 mg의 THF/H<sub>2</sub>O (1/1) 3 ml에 녹인 용액에 LiOH 11 mg을 가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응용액을 건조할 정도로 농축한 후 에틸 아세테이트를 가하고 여기에 1 N HCl 을 가하였다. 격렬하게 교반한 후 유기층을 분리하고 물과 포화 소금물로 세척한 후 농축하였다. 결과물을 THF 15 ml에 녹이고 30 분 동안 소듐 에틸헥사사오에이트 39 mg으로 처리한다. 건조후 고형물을 뜨거운 디에틸 에테르로 분산한 후 여과하여 백색 고형의 표제의 화합물 69 mg을 얻었다.

e. r.=98%

$[\alpha]_D^{25} = 92.5^\circ$  (c=0.420% w/v in DMSO)

m.p. > 200°C

NMR (DMSO)  $\delta$ (ppm) 7.80(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.11(m, 1H), 6.80(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.36(d, 1H), 6.34(dd, 1H), 5.71(s, 1H), 4.42(m, 2H), 3.77(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.44(m, 1H).

IR (nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1672, 1600

방법 B

실시에 28의 출발물질을 사용하고 실시에21(방법B)에 따른다.

<실시에 18>

(+/-)-7-클로로-4-(1-(4-아세틸아미노)-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

실시에8의 물질 0.023 g을 IMS 5 ml에 녹인 용액에 NaOH 0.150 ml를 가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 6 N HCl 50 ml에 붓고 EA 50 ml로 추출하고, 유기층을 포화 소금물 30 ml로 세척하고 감압 건조 농축하였다. 남은 고형물을 디에틸에테르에 분산 여과 건조하여 노란색의 표제의 화합물 0.019 g을 얻었다.

Tlc: EA Rf=0.2.

IR:3401(NH, OH), 1734, 1651 (C=O) $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR: 12.84 (bs); 9.9 (s); 7.69 (d); 7.56 (d); 6.80 (d); 6.76 (d); 6.6 (d); 6.45 (dd); 6.33 (sa); 4.42 (m); 3.84-3.78 (m); 3.70 (m); 2.3 (m); 2.017 (s); 1.9 (m).

<실시에 19>

(+/-)-7-클로로-4-(1-(4-메탄술폰닐아미노)-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실산

실시에9의 물질 0.027 g을 IMS 5 ml에 녹인 용액에 NaOH 0.142 ml를 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 6 N HCl 50 ml에 붓고 EA 50 ml로 추출하고, 유기층을 포화 소금물 30 ml로 세척하고 감압 건조 농축하였다. 반응혼합물을 CH/EA (1:1)로 결정화하여 노란색의 표제의 화합물 0.015 g을 얻었다.

Tlc: EA Rf=0.2.

IR:3446(NH), 1732-(C=O), 1337-1154 (SO<sub>2</sub>) $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR: 13-12 (broad); 9.61 (s); 7.75 (d); 7.21 (d); 6.80 (d); 6.76 (d); 6.63 (dd); 6.46 (dd); 6.34 (dd); 4.43 (m); 3.85-3.78 (m); 2.93 (s); 2.3 (m); 1.92 (m).

<실시에 20>

(±)-소듐-7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트

실시에 31a의 물질 540 mg을 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올) 7 ml에 녹인 용액에 1 N의 NaOH 1.4 ml를 가하고 2시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 분산액을 여과하고 고체를 소량의 디에틸에테르로 세척하였다. 건조후 노란색의 표제의 화합물 450 mg을 얻었다.

m.p. > 200°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.74(d, 2H), 7.37(t, 2H), 7.11(t, 1H), 7.12(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.13 (bs, 1H), 4.48(dd, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.98 (m, 1H)

< 실시예 21 >

(-)-소듐-7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리딘리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트

방법 A

중간체 8b 물질 790 mg의 THF/H<sub>2</sub>O (1/1) 16 ml에 녹인 용액에 LiOH 37 mg을 가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응용액을 건조할 정도로 농축한 후 에틸 아세테이트를 가하고 여기에 1 N HCl 을 가하였다. 격렬하게 교반한 후 유기층을 분리하고 이를 물과 포화 소금물로 세척한 후 농축하였다. 결과물을 THF 15 ml 에 녹이고 30 분 동안 소듐 에틸헥사노에이트 265 mg으로 처리한다. 건조후 고형물을 뜨거운 디에틸 에테르로 분산한 후 여과하여 노란색 고형의 표제의 화합물 400 mg을 얻었다.

ee=88.8%

$[\alpha]_D -603.7^\circ$  (c=0.316% w/v in DMSO)

m.p. > 200°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.74(d, 2H), 7.37(t, 2H), 7.11(t, 1H), 7.12(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.38(dd, 1H), 6.13(bs, 1H), 4.48(dd, 1H), 3.78(m, 2H), 3.2-3.4(m, 2H), 2.90(m, 1H), 1.98(m, 1H).

IR (nujol) (cm<sup>-1</sup>) 3425, 1666, 1592

방법 B

실시예 27의 물질 3.18 g을 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올) 100 ml에 녹인 용액에 1 N의 NaOH 8.64 ml를 가하였다. 5 분 후 반응생성물의 나트륨염이 침전하였다. 그 반응 분산액에 디에틸에테르 50 ml를 가하고 고체를 여과하였다. 용액을 증류 건조한 후 얻어진 고형물을 상기 고체에 더하고 디에틸에테르로 분산 여과하여 노란색 고형의 표제의 화합물 나트륨염 3.2 g을 얻었다.

m.p. > 220°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.74(d, 2H), 7.37(t, 2H), 7.11(t, 1H), 7.11(d, 1H); 6.76(d, 1H); 6.38 (dd, 1H); 6.11 (s, 1H); 4.48(dd, 1H); 3.78 (m, 2H); 3.4-3.2 (m, 2H); 2.9 (m, 1H); 1.95 (m, 1H)

IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>) 3392, 1669.

$[\alpha]_D -603.7^\circ$  (c=0.316% w/v in DMSO)

e.e.; 96%

방법 C

100 mM 염화칼슘 용액 650 ml에 아스퍼질러스 니거 리파제 (아마노 AP12) 125 g을 교반중인 반응기내에서 분산시켰다. 상기 분산액을 15°C로 냉각하였다. 실시예 31b 물질 50 g을 디에틸설폭사이드 350 ml에 녹인 후 그 용액을 반응기에 가하고 반응기의 온도를 37°C로 가열하고 24 시간 동안 교반하였다.

반응기 온도를 20°C로 낮추고 0.2 M 염산 1 리터를 천천히 반응기에 가하였다. 반응기를 비우고 반응 혼합물에 50 g의 여과보조제 (디칼라이트)를 가한 후 여과하고 고형의 여과물을 물로 세척하고 건조하였다. 건조된 고형의 여과물 시료 20 g을 메틸 3급-부틸 에테르 390 ml에 분산하고 2 M의 염산 10 ml를 가하였다. 그 후 3시간 동안 교반한 후 여과하고 여과잔류물을 메틸 3급-부틸 에테르 100 ml로 세척하였다. 생성물을 메틸 3급-부틸 에테르로부터 0.05 M 수산화 나트륨 용액 500 ml로 역추출한 후 수용층을 분리한 후 5 M 염산 6 ml로 산성화 한 후 에틸아세테이트 500 ml로 추출하였다. 에틸 아세테이트를 증류하여 제거하고 잔류물을 IMS 80 ml에 녹였다. 표제의 화합물을 다음의 HPLC 분석법으로 동정하였다:

반응혼합물 0.5 ml를 DMSO 2 ml에 녹인 후 여기서 5  $\mu$ l를 취하여 이동상 1 ml에 희석하였다 (이동상: 암모니아아세테이트중 아세토니트릴 70%, pH 3.0; 컬럼: 스페리소르브 C6 50x4.6 mm; 유속: 1ml/분; 검출: uv 흡수대 254 nm; 주입용량: 10  $\mu$ l; 체류시간: 0.8 분).

상기 용액을 IMS 96 ml에 희석하고 1 M 수산화나트륨 10 ml를 15분 이상 동안 적하한다. 10분 이상 동안 40 ml의 디에틸에테르를 가하고 1 시간 동안 교반한다. 반응물을 1시간 동안 냉장고에 보관한 후에 여과하고 냉각된 디에틸에테르 50 ml로 세척하고 하루 밤 동안 감압하에서 건조하여 표제의 화합물 3.3 g을 얻었다.

HPLC 분석: 표제의 화합물을 1mg/ml로 DMSO에 녹인다. 이 용액 10 $\mu$ l를 취하여 이동상 990 $\mu$ l에 희석한다.

컬럼: 페노메빅스 루나 페닐 헥실 150x4.6 mm, 주입량: 50 $\mu$ l, 체류시간: 3.4 분

< 실시예 22 >

(±)-소듐-7-클로로-4-(2-옥소-1-(피리딘-3일)-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트

실시예4b의 물질 55 mg을 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올) 10 ml에 녹인 용액에 1 N의 NaOH 0.145 ml를 가하고 1시간 반 동안 교반하였다. 용매를 증류 제거하고 반응생성물을 디에틸에테르 2ml로 분산 여과하여 노란색의 표제의 화합물 38 mg을 얻었다.



m.p. > 220°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 8.96(d, 1H), 8.32(dd, 1H), 8.18(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.12(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.38(dd, 1H), 6.15(s, 1H), 4.46(m, 1H), 3.83(m, 2H), 3.3-3.2(m, 2H), 2.92(m, 1H), 1.97(m, 1H).

IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 1669.

<실시예 23>

(±)-7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피페리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실산

실시예4b의 물질 48 mg을 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올) 2 ml에 녹인 용액에 1 N의 NaOH 1.2 ml를 가하고 2시간 반 동안 교반하였다. 반응물을 에틸아세테이트에 붓고 1 N의 HCl 및 포화 소금물로 세척한다. 유기층을 건조 농축하여 반응생성물을 얻고 이를 아세테이트/페트롤리움 2ml/5ml로 분산 여과하여 노란색의 표제의 화합물 14 mg을 얻었다.

m.p. > 130-133°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 12.64(s, 1H), 7.38(t, 2H), 7.30(d, 2H), 7.22(t, 1H), 6.99(d, 1H), 6.87(bd, 1H), 6.67(d, 1H), 6.50(dd, 1H), 4.08(m, 1H), 3.54(m, 2H), 3.43(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.58(1H), 1.93-1.8(m, 2H).

IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3348, 1732, 1717

MS(m/z) 383

<실시예 24>

(±)-7-클로로-4-(2,5-디옥소-1-페닐-이미다졸리딘-4-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실산

중간체 18 물질 10 mg을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5 ml에 녹인 용액에, -78°C에서 1 M  $\text{BCl}_3$ 의 핵산 용액 0.1 ml를 가한 후 반응온도를 -20 내지 -10 °C로 유지하면서 1시간 반 동안 교반하였다. 반응물을 에틸아세테이트에 붓고 3 N의 HCl 및 포화 소금물로 세척한다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조한 후 농축하여 반응생성물을 얻고 이를 디에틸에테르/페트롤리움 (1ml/3ml)로 분산 여과하여 노란색의 표제의 화합물 6 mg을 얻었다.

m.p. > 190°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 12.75(bs, 1H), 10.50(bs, 1H), 7.50-7.39(m, 6H), 6.99(bs, 1H), 6.76(d, 1H), 6.57(dd, 1H), 4.15(m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.17(dd, 1H).

IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2800, 1746, 1701

<실시예 25>

(+/-)-7-클로로-4-(2-옥소-1-(4-아세틸아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실산

실시예 12 물질 0.027 g의 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3/1) 10 ml에 녹인 용액에 LiOH 0.010 g을 가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응용액을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액 50ml에 가하고 에틸 아세테이트 50 ml로 추출한 후 유기층을 포화 소금물 30ml로 세척한 후 감압 건조 농축하였다. 결과물을 EA로 분산 여과하여 노란색 고형의 표제의 화합물 0.020 g을 얻었다.

Tlc: CH/EA (1:1) Rf=0.2.

IR: 3400-2700(NH, OH), 1660(C=O) $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : 12.63 (sa); 9.94 (sa); 7.65 (d); 7.58 (d); 7.20 (d); 6.83 (sa); 6.74 (d); 6.54 (dd); 4.03 (m); 3.78 (m); 3.70 (m); 3.2-2.6 (m); 2.03 (s).

<실시예 26>

(+/-)-7-클로로-4-(2-옥소-1-((4-메탄술포닐아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실산

실시예 13의 물질 0.023 g을 IMS 5 ml에 녹인 용액에 NaOH 0.120 ml를 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 6 N의 HCl 용액 50 ml에 붓고 EA 50ml로 추출하였다. 유기층을 포화 소금물 30ml로 세척한 후 감압 건조 농축하였다. 반응 혼합물을  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 크로마토그래피로 정제하여 노란색의 표제의 화합물 0.007 g을 얻었다.

Tlc: CH/EA (1:1) Rf=0.2.

IR: 3411(NH), 1692, 1651-1583 (C=O), (C=C), 1306-1154 ( $\text{SO}_2$ ) $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : 9.65 (s); 7.69 (d); 7.22 (d); 7.20 (d); 6.73 (d); 6.55 (dd); 4.03 (m); 3.8-3.5 (m); 3.3-2.9 (m); 2.9 (s).

<실시예 27>

7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실산 (입체 이성질체

A)

중간체 12 물질 6.2 g의 THF/H<sub>2</sub>O (3/1) 100 ml에 녹인 용액에 상온에서 LiOH 1 g을 가하고 1 시간 동안 교반하였다. THF를 증류 제거하고 H<sub>2</sub>O 100 ml를 가했다. 반응용액을 디에틸에테르로 세척하고 (2x50ml) 수용층을 10% HCl로 pH=4가 될 때까지 산성화하고 반응생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x100ml). 유기층을 물과 포화 소금물로 세척한 후 건조하고 증류시켜 노란색 고형의 표제의 화합물 4.2 g을 얻었다.

m.p. > 200°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 12.62(bs, 1H), 7.72(m, 2H), 7.38(t, 2H), 7.20(d, 1H), 7.13(t, 1H), 6.86(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.54(dd, 1H), 4.06(m, 1H), 3.86-3.68(m, 3H), 3.3(m, 1H), 3.18-2.88(m, 2H).

IR (Nujol): 3356, 1724

<실시에 28>

7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카복실산 (입체 이성질체 A)

중간체 10 물질 1.289 g의 THF/H<sub>2</sub>O (3/1) 30 ml에 녹인 용액에, 상온에서 LiOH 0.24 g을 가하고 1 시간 동안 교반하였다. THF를 증류 제거하고 H<sub>2</sub>O 80 ml를 가했다. 반응용액을 디에틸에테르로 세척하고 (2x50ml) 수용층을 10% HCl로 pH=4가 될 때까지 산성화하고 반응생성물을 여과하고 물 10 ml로 세척하였다. 반응생성물을 60°C에서 12시간 동안 감압 건조하여 백색의 표제의 화합물 0.734 g을 얻었다.

m.p. > 190°C

e.e.: 100%

NMR (DMSO) δ (ppm) 12.86(bs, 1H), 7.79(d, 2H), 7.38(t, 2H), 7.11(d, 1H), 6.81(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.64(s, 1H), 6.46(dd, 1H); 6.34(s, 1H); 4.46(m, 1H), 3.82-3.79(m, 2H), 2.34(m, 1H), 1.92(m, 1H).

IR (Nujol): 3356, 1724

<실시에 29>

소듐-5,7-디클로로-4-(2-옥소-1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카복실산 (입체 이성질체A)

중간체 26a 물질 0.35 g의 THF/H<sub>2</sub>O (3/1) 10 ml에 녹인 용액에, 상온에서 LiOH 0.06 g을 가하고 30분 동안 교반하였다. 반응용액을 디에틸에테르로 세척하고 (2x50ml) 수용층을 10% HCl로 pH=4가 될 때까지 산성화하고 반응생성물을 여과하고 물 10 ml로 세척하였다. 반응생성물을 60°C에서 12시간 동안 감압 건조하여 백색의 표제의 화합물 0.134 g을 얻었다.

상기 고체를 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올) 10 ml에 녹이고 여기에 1 N의 NaOH 용액 0.33 ml를 가했다. 반응물에 디에틸 에테르 10 ml를 가하고 고체를 여과한 후 디에틸 에테르 10 ml로 세척하였다. 결과물을 12시간 동안 감압 건조하여 백색의 표제의 화합물 0.082 g을 얻었다.

m.p. > 220°C

NMR (D<sub>2</sub>O) δ (ppm) 7.49(d, 2H); 7.40(t, 2H); 7.23(t, 1H); 6.74(d, 1H); 6.70(d, 1H); 6.51(m, 1H); 4.40-4.35(m, 2H); 4.11(m, 1H); 3.53(dd, 1H), 2.18(m, 1H), 1.74(td, 1H)

HPLC 컬럼: 시클로본드 I, R,S-히드록시프로필 에테르 25cm x 4.6mm; 이동상: 메탄올=50 20mM 암모늄아세테이트 완충액 pH 5 = 50% 용량기준; 유속: 1ml/분; 체류시간: 12분.

<실시에 30>

소듐-5,7-디클로로-4-(2-옥소-1-(페닐)-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실산 (입체 이성질체A)

중간체 26b 물질 0.052 g의 THF/H<sub>2</sub>O (3/1) 4 ml에 녹인 용액에, 상온에서 LiOH 0.01 g을 가하고 30분 동안 교반하였다. THF를 증류 제거하고 H<sub>2</sub>O 2 ml를 가하였다. 반응용액을 디에틸에테르로 세척하고 (2x50ml) 수용층을 10% HCl로 pH=4가 될 때까지 산성화하고 반응생성물을 여과하고 물 10 ml로 세척하였다. 반응생성물을 60°C에서 12시간 동안 감압 건조하여 노란색의 5,7-디클로로-4-(2-옥소-1-(페닐)-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실산 0.033g을 얻었다.

상기 고체를 IMS(5% 메탄올 함유 순수 에탄올) 5 ml에 녹이고 여기에 1 N의 NaOH 용액 0.08 ml를 가했다. 5분 후 용매를 증류 제거하고 고체에 디에틸 에테르 5 ml를 가하고 여과한 후 12시간 동안 감압 건조하여 노란색의 표제의 화합물 0.01 g을 얻었다.

m.p. > 200°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.74(d, 2H); 7.39(t, 2H); 7.15(t, 1H); 6.76(d, 1H); 6.51(d, 1H); 6.20(m, 1H), 4.63(dd, 1H); 3.78(m, 2H); 3.41(dd, 1H); 3.18(m, 1H), 2.35(dd, 1H), 1.81(t, 1H).

IR (nujol): 3363, 1688, 1630, 1586 cm<sup>-1</sup>

<실시에 31>

(±)-에틸-7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트 (31a)

(±)-에틸-7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트 (31b)

중간체 4 물질 2.2 g을 DMF 20 ml에 녹인 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 244 mg 및 TEA 1.2 ml를 가하고 그 반응용액을 110°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응용액을 에틸 아세테이트 200ml에 붓고 먼저 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액(2x150 ml)으로 세척한 후 물과 포화 소금물로 세척하였다. 유기층을 건조하여 농축하여 조반응생성물을 얻은 후 컬럼 크로마토그래피로 (시클로헥산/디클로로메탄/에틸아세테이트 50/40/10 Rf=0.41) 정제하여 황백색 고체 형태의 표제의 화합물 31a 540 mg을 얻었다.

m.p.=150-153°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.80(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.12(m, 1H), 6.83(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.69(m, 1H), 6.48(dd, 1H), 6.45(s, 1H), 4.48(m, 2H), 4.15(m, 2H), 3.94(m, 1H), 3.82(m, 1H), 2.34(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.20(t, 3H)

IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>) 3385, 1728, 1680

또한 노란색 고체 형태의 표제의 화합물 31b Rf=0.29 475 mg을 얻었다.

m.p.=152-156°C

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.72(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.16(m, 1H), 6.98(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.57(dd, 1H), 4.29(dd, 1H), 4.21(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.93(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.92(m, 2H), 0.93(t, 3H)

< 실시예 31a >

(±)-에틸-7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카복실레이트

중간체 4a 물질 0.1 g의 건조 DMF 5 ml에 녹인 용액에 Pd(OAc)<sub>2</sub> 10 mg 및 TEA 0.026 ml를 가하고 그 반응용액을 110°C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응용액을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 희석한 후, 에틸 아세테이트 (2x10 ml)로 추출하였다. 용매를 증류 제거하고 반응결과물을 컬럼 크로마토그래피를 통하여 (시클로헥산/EA 8:2)로 정제하여 백색의 표제의 화합물 40mg을 얻었다.

< 실시예 31b >

(±)-에틸-7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카복실레이트

중간체 4b 물질 370g을 톨루엔 5.2 리터에 녹인 용액에 트리에틸아민 248ml, 트리페닐포스핀 7.4g 및 PdCl<sub>2</sub> 2.52 g을 가했다. 반응액을 100°C로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 현탁액을 20-25°C로 냉각하고 톨루엔 2.6ml를 가했다.

반응 혼합물을 8% NH<sub>4</sub>Cl 3x5.2 리터 및 물 5.2 리터로 세척하였다. 유기층을 셀라이트 패드로 여과한 후 1 리터의 톨루엔으로 세척하였다. 반응액을 50°C, 60 mbar 조건에서 6.3 리터가 될 때까지 감압 증류한다. 20-25°C로 냉각한 후 이소옥탄 5.2 리터를 30분에 걸쳐 적가하고 침전물을 2시간 30분 동안 교반한 후 여과하고 톨루엔/이소옥탄 1/1 (1.85 리터)로 세척하였다. 노란색 고체를 40°C에서 18 시간 동안 감압 건조하여 노란색 고체형태의 표제의 화합물 210g을 얻었다.

m.p.=160-162°C

NMR (DMSO): 7.72(m, 2H); 7.39(m, 2H); 7.20(d, 2H); 7.15(m, 2H); 6.96(dd, 1H); 6.74(d, 1H); 6.57(dd, 1H); 4.29(dd, 1H); 4.21(m, 1H); 4.02(m, 1H); 3.93(m, 1H); 3.82(m, 1H); 3.69(m, 1H); 3.20(m, 1H); 2.92(m, 2H); 2.92(m, 2H); 0.93(t, 3H).

제약 실시예

A. 캡셀/정제

활성성분 20.0mg

전분1500 2.5mg

미세결정셀룰로스 200.0mg

크로스카르멜로스나트륨 6.0mg

마그네슘스테아레이트 1.5mg

상기 활성성분은 다른 희석제와 혼합되었다. 상기 혼합물은 젤라틴 캡셀 충전에 사용될 수 있고 또는 적당한 펀치를 이용하여 정제를 만들기 위하여 사용될 수도 있다. 상기 정제는 관용적인 코팅기술을 이용하여 코팅할 수 있다.

B. 정제

활성성분 20.0mg

락토스 200mg

미세결정셀룰로스 70mg

포비돈 25.0mg

크로스카르멜로스나트륨 6.0mg

마그네슘스테아레이트 1.5mg

상기 활성성분은 락토스, 미세결정셀룰로스 및 크로스카르멜로스나트륨 일부와 혼합되었다. 상기 혼합물을 적절한 용매(예:물)에 분산한 후 포비돈과 함께 과립으로 만들었다. 과립을 건조 및 분쇄한 후 남은 희석제와 혼합한다. 혼합물을 적당한 편지를 이용하여 압축하고 관용적인 코팅기술을 이용하여 코팅할 수 있다.

#### C. 주사제

활성성분 0.1-32 mg/ml

소듐 포스페이트 1.0-50.0 mg/ml

주사제용 증류수를 더하여 총량 1 ml로 함

상기 제제를 유리 앰플 또는 바이알 및 고무마개 및 플라스틱/금속마개를 갖진 주사기에 포장할 수 있다.

#### D. 주입 주사용 액제

활성성분 0.01-32 mg/ml

5% 덱스트로스 주입 주사용 액제를 더하여 총량 100 ml로 함

상기 제제를 유리 앰플 또는 바이알에 포장할 수 있다.

본원발명에 따른 화합물의 스트리키닌 무반응성 글리신 결합 부위(수용체)에 대한 친화성은 키시모토 에 이치 등의 문헌에 따라 결정하였다.

본원발명의 대표적인 물질들의  $pK_i$  값은 다음과 같다.

실시에 번호	$pK_i$
1	8.1
14	7.9
15	7.73
16	7.8
17	8.7
18	7.78
19	8.9
21	7.1
22	7.9
24	7.8
25	7.15
30	7.7
29	8.7

마우스에서 통증을 억제하는 본원발명 화합물의 효능은 문헌[두비이슨 및 데니스 저술, Pain, 1997, 4: 161-174]에 기술된 포르말린 시험법에 따라 평가하였다. 이 시험에서 1% 포르말린 20 $\mu$ l를 마우스의 뒷다리 발바닥의 표피에 주사하였다. 주사후 발바닥을 핥는 시간의 양을 초단위로 측정하여 통증의 정도에 대한 측정치로 사용하는데 주사후 처음 5분 동안의 값은 초기 단계 값으로, 주사후 20분부터 60분까지의 값은 후기 단계의 값으로 사용하였다. 본원발명의 화합물들은 포르말린 주사 1시간 전에 경구 투여하였다.

상기 실험 결과로부터 상기 핥는 시간을 50% 감소시키는데 요구되는 용량을  $ED_{50}$ (단위 mg/kg)으로 표현하였다. 경구 투여한 경우의 본원발명의 대표적인  $ED_{50}$  값은 다음과 같다.

실시에 번호  $ED_{50}$  (mg/kg 경구투여)

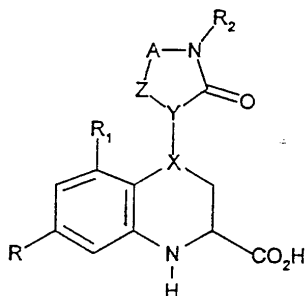
21	0.14
17	0.3
2	0.03

본원발명의 화합물들을 약리적 유효 용량으로 마우스에 투여하였을 때 별다른 부작용은 관찰되지 않았다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 염 또는 이의 비독성 신진대사되기 쉬운 에스테르.

<화학식 1>



상기 식에서,

Y는 탄소 원자이고;

Z는 이중결합을 통해 Y 기에 연결된 CH기이고 X는 CH이거나, 또는 Z는 메틸렌 또는 NR<sub>11</sub>이고 X는 이중결합을 통해 Y에 연결된 탄소 원자이고;

A는 C<sub>1-2</sub> 알킬렌 사슬을 나타내는데, 이 사슬은 히드록시로 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub>알킬 아미노 또는 C<sub>1-4</sub> 디알킬 아미노로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환될 수 있고, 또는 이 사슬은 =O 기에 의해 치환될 수도 있고;

R은 할로겐 원자 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기를 나타내고;

R<sub>1</sub>은 수소, 할로겐 원자 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기를 나타내고;

R<sub>2</sub>는 할로겐, 수소, 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>3</sub> (여기서 R<sub>3</sub>는 COR<sub>4</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>5</sub>, NHCOR<sub>7</sub>, NHCONR<sub>9</sub>R<sub>8</sub> 또는 NHSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)로부터 선택된 기로 3개까지 치환될 수 있는 페닐, 또는 R<sub>2</sub>는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 3 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴기 또는 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴기이고;

R<sub>4</sub>는 아미노, 히드록시 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시기이고;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기, 또는

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 이들이 부착된 질소와 함께 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 경우에 따라서는 함유할 수도 있는 포화 5-7원 헤테로시클릭기를 형성하고;

R<sub>7</sub>은 수소 원자 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 또는 페닐을 나타내고;

R<sub>8</sub>은 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기이고;

R<sub>9</sub>은 수소, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 (1종 이상의 히드록시 카르복실 및 아미노기로 치환 또는 비치환될 수 있음), 페닐을 나타내고;

R<sub>11</sub>은 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬을 나타내고;

R<sub>10</sub>은 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 질소 보호기를 나타내고;

n은 0 또는 1 내지 2의 정수를 나타낸다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sub>0</sub>이 염소이고 R<sub>1</sub>이 수소 또는 염소 원자인 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, A가 -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 또는 C=O로부터 선택된 사슬인 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, Z가 이중결합을 통해 Y기에 연결된 CH, 메틸렌 또는 NH기인 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R<sub>2</sub>가 (아세틸아미노, 메탄술폰아미노로 치환 또는 비치환

된) 페닐 또는 3-피리딜인 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, R<sub>2</sub>가 페닐인 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, A는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-로부터 선택된 사슬이고, Z는 이중 결합을 통해 Y기에 연결된 CH기 또는 메틸렌기이거나, 또는 A가 CO 이고 Z가 NH기이고, R은 염소, R<sub>1</sub>은 염소 또는 수소이고, R<sub>2</sub>는 (아세틸아미노 또는 메탄술폰닐아미노로 치환 또는 비치환된) 페닐 또는 3-피리딜인 화합물.

#### 청구항 8

(±)7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린 카르복실산, 이의 생리학적으로 허용가능한 염 또는 이의 비독성 신진대사되기 쉬운 에스테르.

#### 청구항 9

소듐 (±) 7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실레이트.

#### 청구항 10

(-) 소듐 7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피롤리디닐리덴)1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실레이트.

#### 청구항 11

(±)7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린 카르복실산, 이의 생리학적으로 허용가능한 염 또는 이의 비독성 신진대사되기 쉬운 에스테르.

#### 청구항 12

소듐 (±)7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실레이트.

#### 청구항 13

(-)소듐 7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실레이트.

#### 청구항 14

(+)소듐 7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실레이트

#### 청구항 15

하기 화합물들 중에서 선택된 화합물, 이의 생리학적으로 허용가능한 염 또는 이의 비독성 신진대사되기 쉬운 에스테르 또는 이의 입체 이성질체.

(±)-7-클로로-4-(1-(3-피리딘)- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실산,

(±)-7-클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -5,6-디히드로-피리딘-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실산,

(±)-5,7-디클로로-4-(1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실산,

(+/-)-7-클로로-4-(1-(4-아세틸아미노)-1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실산,

(+/-)-7-클로로-4-(1-(4-메탄술폰닐아미노)-1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실산,

(±)-7-클로로-4-(2-옥소-1-페닐-3-피페리디닐리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실산,

(±)-7-클로로-4-(2,5-디옥소-1-페닐-이미다졸리딘-4-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실산,

(±)-7-클로로-4-(2-옥소-1-(피리딘-3일)-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실레이트,

(±)-7-클로로-4-(2-옥소-1-(4-아세틸아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실산,

(±)-7-클로로-4-(2-옥소-1-((4-메탄술폰닐 아미노)페닐-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린카르복실산,

5,7-디클로로-4-(2-옥소-1-(페닐)-피롤리딘-3-일리덴)-1,2,3,4-테트라히드로-2-퀴놀린 카르복실산,

5,7-디클로로-4-(2-옥소-1-페닐- $\Delta^3$ -피롤린-2-온-3-일)-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-2-카르복실산.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 17

NMDA 수용체 복합체에 대한 흥분성(excitatory) 아미노산의 효과를 길항작용하기 위한 치료제를 제조하기 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 청구된 화합물의 용도.

#### 청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 청구된 화합물과 1종 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 19

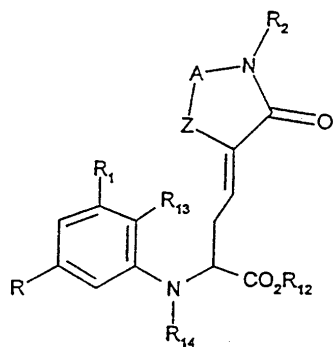
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 청구된 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, NMDA 수용체 복합체에 대한 흥분성 아미노산의 효과를 길항작용하는 것이 치료적 효과가 있는 질환에 대한 인간을 포함한 포유동물의 치료방법.

#### 청구항 20

하기 화학식 (II)의 화합물을 고리화하고, 필요하거나 바람직한 경우 하나 이상의 하기 단계를 수행하는 것을 포함하는, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 청구된 화합물의 제조방법.

- (i) 보호기를 제거하는 단계,
- (ii) 염의 형태로 화합물을 단리하는 단계,
- (iii) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 신진대사되기 쉬운 에스테르로 전환하는 단계,
- (iv) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 유도체를 이의 입체 이성질체로 분리하는 단계.

<화학식 II>



상기 식에서, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, X, Y, Z은 제1항에 정의된 바와 동일한 의미이고, R<sub>12</sub>는 카르복실 보호기이고, R<sub>13</sub>는 브롬 또는 요오드 원자를 나타내고, R<sub>14</sub>는 수소 또는 질소 보호기를 나타낸다.