

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 401/14

(11) 공개번호 특2001-0013892
(43) 공개일자 2001년02월26일

(21) 출원번호	10-1999-7011914		
(22) 출원일자	1999년12월16일		
번역문제출일자	1999년12월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/11502	(87) 국제공개번호	WO 1998/57963
(86) 국제출원출원일자	1998년06월15일	(87) 국제공개일자	1998년12월23일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 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		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 키르기즈 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 러시아 싱가포르 기네비소 유고슬라비아 인도네시아 시에라리온		
(30) 우선권주장	08/877,399 1997년06월17일 미국(US)		
(71) 출원인	쉐링 코포레이션 둘락 노먼 씨.		
(72) 발명자	미국 뉴저지주 07033 케늘워어스시 개롭핑 힐 로드 2000 뉴로지에프조지 미국뉴저지주07083유니온줄리엣플레이스2597 비블반반차 미국뉴저지주07033케날워쓰노쓰24번스트리트201 핀토파트릭에이 미국뉴저지주07950모리스플레이스배틀리지로드34 지리자발라반비요르엠 미국뉴저지주07054파시패니메이플우드드라이브10		
(74) 대리인	이병호		

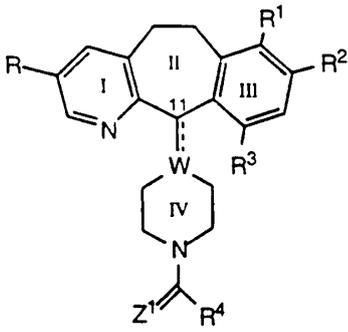
심사청구 : 있음

(54) 파르네실 단백질 전이효소 억제제로서 유용한벤조(5,6)사이클로헥타피리딘 사이클릭 우레아 및 락탐

요약

Ras 작용을 억제하고, 이에 따라 세포의 비정상적인 성장을 억제하거나 치료하는데 유용한 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기술되어 있다.

화학식 I

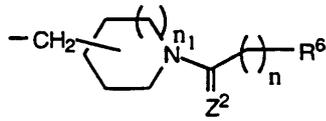


상기 화학식에서,

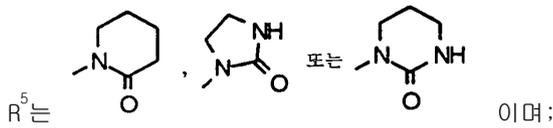
R 및 R²는 할로이더;

R¹ 및 R³는 H 또는 할로이나, 단 이들중 적어도 하나는 H이고;

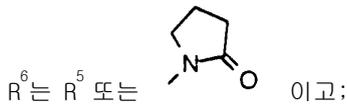
W는 이중 결합이 C-11 위치에 존재하는 경우 N, CH 또는 CO이더;



R⁴는 -(CH₂)_n-R⁵ 또는 이고;



R⁵는 이며;



R⁶는 R⁵ 또는 이고;

Z¹ 및 Z²는 =O 및 =S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

n은 1 내지 6이고;

n₁은 0 또는 1이다.

색인어

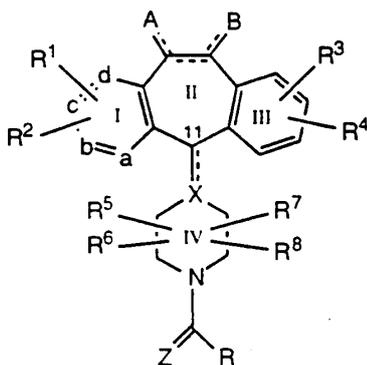
파르네실 단백질 전이 효소, ras 단백질, 온코진, 벤조(5,6)사이클로헥사피리딘 사이클릭 우레아, 소프트 아가 검정

명세서

배경기술

국제 공개 WO 제95/10516호(1995년 4월 20일 공개)에는 화학식 1.0의 화합물을 기술하고 있다:

화학식 1.0

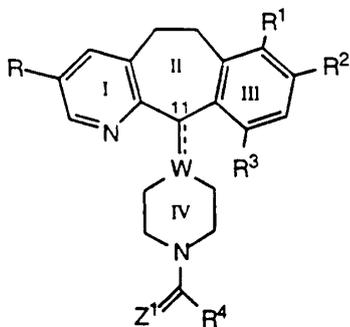


상기 화학식에서, R은 헤테로원자, 치환된 피페리디닐 또는 치환된 피페리디닐메틸에 의해 -C(=Z)- 그룹의 탄소에 결합된 헤테로사이클로알킬일 수 있다. 상기 화합물은 파르네실 단백질 전이효소를 억제하는데 유용하다.

발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 N-옥사이드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:

화학식 I

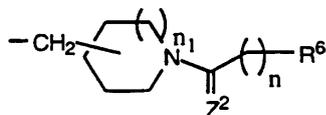


상기 화학식에서,

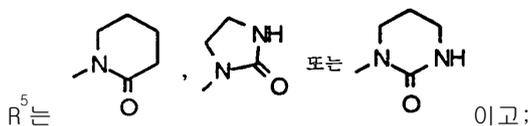
R 및 R²는 할로로부터 독립적으로 선택되며;

R¹ 및 R³는 H 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되나, 단 R¹ 및 R³중의 적어도 하나는 H이며;

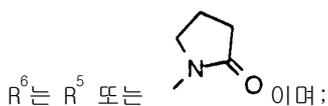
W는 이중 결합이 C-11 위치에 존재하는 경우, N, CH 또는 CO이고;



R⁴는 -(CH₂)_n-R⁵ 또는 이며;



R⁵는 이고;



R⁶는 R⁵ 또는 이며;

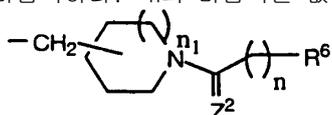
Z¹ 및 Z²는 =O 및 =S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

n은 1 내지 6이며;

n₁은 0 또는 1이다.

본 발명의 화합물에서, 바람직하게는 R은 Br이며, R²는 할로이고 R¹은 할로이거나; R은 Br이고, R²는 할로이며 R³는 할로이거나; 또는 R은 Br이며 R²는 할로이고 R¹ 및 R³는 각각 H이다. R²는 Br 또는 Cl이 바람직하다. R¹ 또는 R³가 할로인 경우, Br 또는 Cl이 바람직하다. Z¹은 =O가 바람직하다. Z²은 =O가 바람직하다.

다. W는 CH가 바람직하다. n의 바람직한 값은 1 내지 3이다. R⁵ 및 R⁶는 이 바람



직하다. R⁴가 인 경우, n₁은 바람직하게는 1이며 생성되는 피페리디닐 그룹은 4-위치 탄소 환 원에서 메틸렌에 결합되는 것이 바람직하다.

본 발명의 화합물은: (i) 시험관내에서 파르네실 단백질 전이효소를 강력하게 억제하지만, 게라닐게라닐

단백질 전이효소 1은 억제하지 않으며; (ii) 게라닐게라닐 수용체가 되도록 조작된 형질변환 Ras의 형태에 의해서가 아니라 파르네실 수용체인 형질변환 Ras의 형태에 의해 유도되는 표현형 변화를 차단하고; (iii) 게라닐게라닐 수용체가 되도록 조작된 Ras의 세포내 진행이 아닌, 파르네실 수용체인 Ras의 세포내 진행을 차단하며; (iv) 형질변환 Ras에 의해 유도된 배양물내에서 비정상적인 세포 성장을 차단한다.

본 발명의 화합물은 파르네실 단백질 전이효소 및 온코진 단백질 Ras의 파르네실화를 억제한다. 본 발명은 또한 상기 기술된 트리사이클릭 화합물의 유효량을 투여함에 의해 포유동물, 특히 사람에서 ras 파르네실 단백질 전이효소를 억제하는 방법을 제공한다. 파르네실 단백질 전이 효소를 억제하기 위하여 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것은 하기 기술된 암 치료에 유용하다.

본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량을 투여함으로써 형질전환된 세포를 포함하는 세포의 비정상적인 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공한다. 세포의 비정상적인 성장은 정상적인 조절 기작과 관계없는 세포의 성장(예를 들면, 접촉 억제의 상실)을 지칭한다. 이것은 (1) 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양 세포(종양); (2) Ras 단백질이 또 다른 유전자에서 온코진의 돌연변이의 결과로 활성화된 종양 세포; 및 (3) 비정상적인 Ras 활성화가 발생하는 기타 증식 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적인 성장을 포함한다.

본 발명은 또한 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물(예: 사람)에게 본원에서 기술된 트리사이클릭 화합물의 유효량을 투여하여 종양 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 상기 기술된 화합물의 유효량을 투여함으로써 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양의 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공한다. 억제 또는 치료될 수 있는 종양의 예는 유방암, 전립선암, 폐암(예: 폐 선암), 췌장암(예: 외분비 췌장 암종과 같은 췌장 암종), 결장암(예: 결장 선암 및 결장 선종과 같은 결장 암종), 골수 백혈병(예: 급성 골수 백혈병(AML)), 갑상선 소포 암, 골수이형성 증후군(MDS), 방광 암종 및 표피 암종을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

본 발명은 또한 양성 및 악성의 증식 질환을 억제 또는 치료하는 방법을 제공하며, 여기서, Ras 단백질은 기타 유전자에서 온코진의 돌연변이의 결과로 비정상적으로 활성화되고(즉, Ras 유전자 자신은 온코진 형태로의 돌연변이에 의해 활성화되지 않는다), 상기된 억제 및 치료는 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물(예: 사람)에게 본원에서 기술된 트리사이클릭 화합물의 유효량을 투여함으로써 성취된다는 것으로 믿어진다. 예를 들면, 티로신 키나아제 온코진(예: neu, src, abl, lck 및 fyn)의 돌연변이 또는 과발현에 기인하여 Ras가 활성화된 양성 증식 장애 신경섬유종증 또는 종양은 본원에서 기술된 트리사이클릭 화합물에 의해 억제 또는 치료될 수 있다.

본 발명의 방법에서 유용한 트리사이클릭 화합물은 세포의 비정상적인 성장을 억제 또는 치료한다. 이론에 의해 구애됨이 없이, 이들 화합물은 G-단백질 이소프레닐화의 차단에 의해, ras p21과 같은 G-단백질 작용의 억제를 통해 작용할 수 있으며, 이에 따라 이들은 종양 성장 및 암과 같은 증식 질환의 치료에 유용하게 되는 것으로 믿어진다. 이론에 의해 구애됨이 없이, 이들 화합물은 ras 파르네실 단백질 전이효소를 억제하며, 이에 따라 ras 형질전환된 세포에 대해 항증식 활성을 나타내는 것으로 믿어진다.

발명의 상세한 설명

본원에서 사용된 용어는 다른 지시가 없는 한 하기와 같이 정의된다:

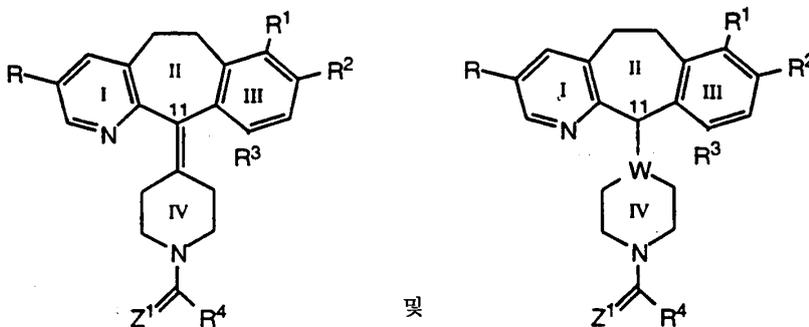
MH⁺는 질량 스펙트럼에서 분자 이온과 분자의 수소를 합한 것을 나타내고;

Bu는 부틸을 나타내며; Et는 에틸을 나타내고; Me는 메틸을 나타내며; Ph는 페닐을 나타내고;

할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타낸다.

하기 용매 및 시약은 약어에 의해 본원에서 언급될 수 있다; 테트라하이드로푸란(THF); 에탄올(EtOH); 메탄올(MeOH); 아세트산(HOAc 또는 AcOH); 에틸 아세테이트(EtOAc); N,N-디메틸포름아미드(DMF); 트리플루오로아세트산(TFA); 트리플루오로아세트산 무수물(TFAA); 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT); m-클로로퍼벤조산(MCPBA); 트리에틸아민(Et₃N); 디에틸 에테르(Et₂O); 에틸 클로로포르메이트(ClCO₂Et); 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드(DEC).

W 및 임의의 이중 결합에 대한 화학식 1의 대표적인 구조는 하기와 같다:



환계에 도시된 선은 지시된 결합이 치환가능한 한 탄소 원자에 부착될 수 있음을 나타낸다.

본 발명의 특정 화합물은 상이한 이성체(예: 에난티오머 및 부분입체 이성체) 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 형태 및 라세미체 혼합물을 포함하는 혼합 형태의 모든 이성체를 고려한다. 에놀형 또한 포함된다.

특정 트리사이클릭 화합물은 예를 들면, 카복실 또는 페놀릭 하이드록실 그룹을 함유하는 화합물과 같이 특성면에서 산성이다. 이들 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 금 및 은 염을 포함할 수 있다. 또한 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민, N-메틸글루카민 등과 같은 약제학적으로 허용되는 아민과 함께 형성되는 염이 고려된다.

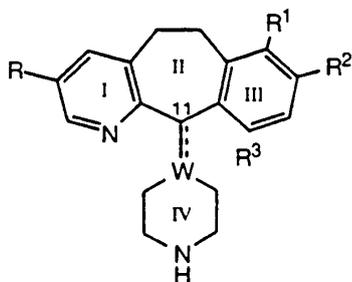
특정 염기성 트리사이클릭 화합물은 또한 예를 들면, 산 부가 염과 같은 약제학적으로 허용되는 염을 형성한다. 예를 들면, 피리도니트로겐 원자는 강산과 함께 염을 형성할 수 있는 반면, 아미노 그룹과 같은 염기성 치환체를 갖는 화합물은 또한 약산과 함께 염을 형성한다. 염 형성에 대하여 적합한 산의 예는 당해 분야에 익히 공지되어 있는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산 및 기타 광물 및 카복실산이다. 이러한 염은 통상적인 방법으로 유리 염기 형태를 염을 생성하기에 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 제조한다. 유리 염기 형태는 염을 희석된 수성 NaOH, 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산나트륨과 같은 적합하게 희석된 염기 수용액으로 처리하여 재생시킬 수 있다. 유리 염기 형태는 이의 각각의 염 형태와 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물리적 특성에서 다소간 차이가 있지만, 그 외에는 산성 및 염기성 염은 본 발명의 목적에 대하여 각각의 유리 염기 형태와 동등하다.

이러한 모든 산성 및 염기성 염은 본 발명의 범주내에서 약제학적으로 허용되는 염으로 의도되며, 모든 산성 및 염기성 염은 본 발명의 목적을 위해 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등하게 고려된다.

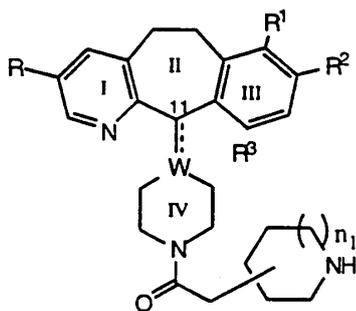
본 발명의 화합물은 하기 실시예에 기술된 방법 및 WO 제95/10516호(예를 들면, 화학식 400.00 화합물을 제조하는 방법)에 기술된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

Z^1 및 Z^2 가 =0인 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물을 각각 화학식 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}^7$ 또는 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{n3}-\text{NHR}^7$ 의 산(여기서, n은 상기 정의된 바와 같으며, R^7 은 t-부톡시카보닐(BOC)과 같은 아미노 보호 그룹이다)과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 II



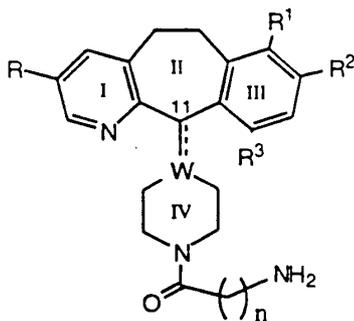
화학식 III



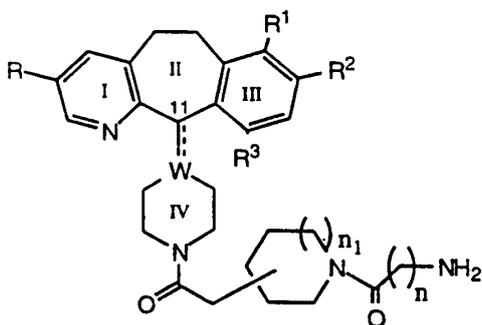
상기 화학식에서,

모든 기타 치환체는 화학식 I에 대하여 정의된 바와 같다. 반응은, 표준 아미드 커플링 조건을 사용하여 수행하며, 예를 들면, 반응은 DMF와 같은 불활성 용매중에서, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카보디이미드 하이드로클로라이드와 같은 농축제, N-메틸모폴린과 같은 염기 및 1-하이드록시벤조트리아졸과 같은 활성화제의 존재하에 실온에서 수행할 수 있다. 이어서 R^7 보호 그룹을 예를 들면 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거하여, 상응하는 하기 화학식 IIA 또는 IIIA의 아민을 수득한다:

화학식 11A



화학식 11IA



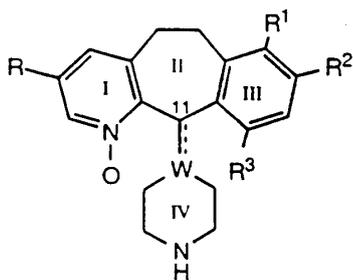
R^5 또는 R^6 가 사이클릭 락탐을 포함하는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여, 화학식 11A 또는 11IA의 화합물을 4-브로모부티릴 클로라이드 또는 4-브로모발레릴 클로라이드와 반응시키고, NaH와 같은 시약을 사용하여 폐환시킨다. R^5 또는 R^6 가 사이클릭 우레아를 포함하는 화학식 I의 화합물은 화학식 11A 또는 11IA의 아민을 2-브로모 에틸 이소시아네이트 또는 3-클로로프로필 이소시아네이트와 반응시키고, NaH와 같은 시약을 사용하여 폐환시켜 유사하게 제조할 수 있다.

선택적으로, 화학식 11A 또는 11IA의 아민은 상기 기술된 바와 같은 표준 아미드 커플링 조건하에서 락탐-치환된 아세테이트와 반응시킬 수 있다.

Z^1 , 또는 Z^1 및 Z^2 가 황을 나타내는 경우, Z^1 , 또는 Z^1 및 Z^2 가 산소인 화학식 I의 화합물을 P_2S_5 , 로웨슨 (Lawesson) 시약 또는 산소 대신에 황을 도입할 수 있는 또 다른 시약과 반응시킬 수 있다. 반응은 피리딘, 톨루엔 또는 기타 적합한 용매중 상응된 온도에서 수행될 수 있다. Z^1 및 Z^2 가 상이한 화합물에 대하여, 산소에서 황으로의 전환은 출발 물질(즉, 화학식 11IA의 화합물 및 알카노일 클로라이드 또는 이소시아네이트)이 반응하기 전에 수행할 수 있다.

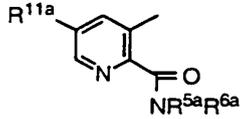
트리사이클릭 부분의 환 I에 피리딜 N-옥사이드를 포함하는 화학식 I의 화합물은 선행 기술에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들면, W가 C 또는 CH인 화학식 II의 화합물을 예를 들면, CH_2Cl_2 (일반적인 무수이다)와 같은 적합한 유기 용매중 적합한 온도에서 MCPBA와 반응시켜 하기 화학식 11a의 N-옥사이드를 수득한다:

화학식 11a



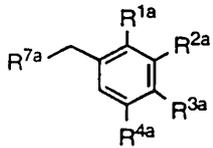
일반적으로, 화학식 II의 유기 용매 용액은 MCPBA를 가하기 전에 약 0°C까지 냉각시킨다. 이어서 반응물을 반응 기간 동안에 실온으로 가온시킨다. 목적하는 생성물은 표준 분리 수단에 의해, 예를 들면 반응 혼합물을 예를 들면, 포화 NaHCO_3 또는 NaOH (예: 1N NaOH)와 같은 적합한 염기 수용액을 사용하여 세척하고, 이어서 무수 MgSO_4 로 건조시켜 회수할 수 있다. 생성물을 함유하는 용액은 진공하에 농축시키고, 생성물은 표준 수단에 의해, 예를 들면, 실리카 겔을 사용하는 크로마토그래피(예: 플래쉬 컬럼 크로마토그래피)에 의해 정제시킬 수 있다.

화학식 II의 화합물은 예를 들면, WO 제95/10516호, 미국특허 제5,151,423호 및 하기 기술된 방법과 같은 선행 기술에 공지된 방법에 의해 제조된다. 트리사이클릭 구조의 피리딘 환의 C-3 부분이 브로모로 치환된 화학식 II의 화합물은



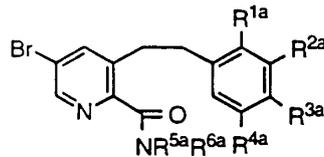
(a) 화학식 $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 의 아마이드

[상기식에서, R^{11a} 는 Br이며, R^{5a} 는 수소이고, R^{6a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^{5a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며 R^{6a} 는 수소가거나; R^{5a} 및 R^{6a} 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{5a} 및 R^{6a} 가 그들이 부착되는 질소와 함께, 탄소 원자 4 내지 6개를 포함하거나 또는 탄소 원자 3 내지 5개 및 -O- 및 NR^{9a} (여기서, R^{9a} 는 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬 또는 페닐이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나의 헤테로 잔기를 포함하는 환을 형성한다]를 강염기의 존재하에 화학

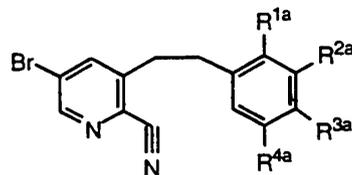


식 R^{7a} 의 화합물

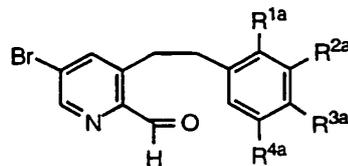
[상기식에서, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} 및 R^{4a} 는 수소 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, R^{7a} 는 Cl



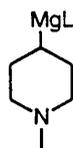
또는 Br이다]과 반응시켜, 화학식 $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}\text{R}^{4a}$ 의 화합물을 수득하는 단계;
(b) 단계 (a)의 화합물을



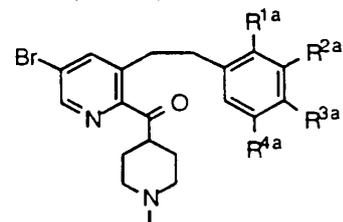
(i) POCl_3 와 반응시켜 화학식 $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}\text{R}^{4a}$ 의 시아노 화합물을 수득하거나;



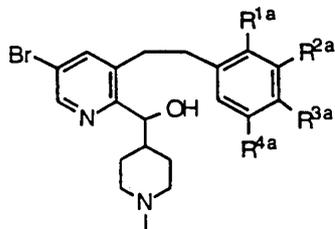
(ii) DIBALH와 반응시켜 화학식 $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}\text{R}^{4a}$ 의 알데하이드 화합물을 수득하는 단계;



(c) 시아노 화합물 또는 알데하이드 화합물을 화학식 $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}\text{R}^{4a}$ 의 피페리딘 유도체(여기서, L은 Cl 및 Br로



이루어진 그룹으로부터 선택되는 이탈 그룹이다)와 반응시켜, 각각 화학식



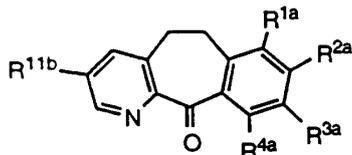
의 알데하이드 또는 화학식

알코올을 수득하는 단계;

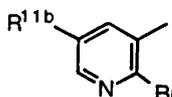
(d)(i) 알데하이드를 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 로 폐환시켜 화학식 II의 화합물(여기서, 점선은 이중 결합을 나타낸다)을 수득하거나; 또는

(d)(ii) 알코올을 다중인산으로 폐환시켜 화학식 II의 화합물(여기서, 점선은 단일 결합을 나타낸다)을 수득하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

WO 제95/10516호, 미국 특허 제5,151,423호 및 하기에 기술된 화학식 II의 화합물의 제조 방법은 트리사이클릭 케톤 중간 생성물을 사용한다.

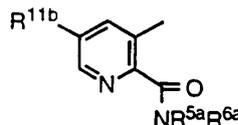


이러한 화학식 R^{11b} , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} 및 R^{4a} 의 중간 생성물(여기서, R^{11b} , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} 및 R^{4a} 는 수소 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다)은,



(a) 화학식 R^{11b} 의 화합물을

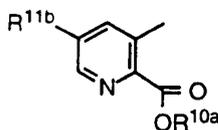
(i) 화학식 $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 의 아민(여기서, R^{5a} 및 R^{6a} 는 상기 공정에서 정의된 바와 같다)과 팔라듐 촉매 및



일산화탄소의 존재하에 반응시켜 화학식

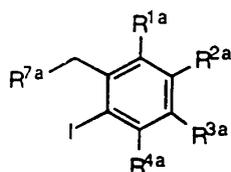
의 아마이드를 수득하거나, 또는

(ii) 화학식 R^{10a} 의 알코올(여기서, R^{10a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 저급 알킬 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬이다)과 팔라듐 촉매



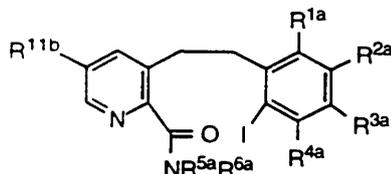
및 일산화탄소의 존재하에 반응시켜 화학식

의 에스테르를 수득하고, 이어서, 이 에스테르를 화학식 $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 의 아민과 반응시켜 아마이드를 수득하는 단계;



(b) 아마이드를 화학식 R^{7a} 는 상기 정의된 바와 같다)과

의 요오도-치환된 벤질 화합물(여기서, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} 및 R^{7a}



강염기의 존재하에 반응시켜 화학식

의 화합물을 수득하는 단계;

(c) 단계 (b)의 화합물을 화학식 R^{8a}MgL 의 시약(여기서, R^{8a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고 L 는 Br 또는 Cl 이다)으로 폐환시키고, 단 폐환전에, R^{5a} 또는 R^{6a} 가 수소인 화합물은 적합한 N-보호 그룹과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

X가 CH인 화학식 II의 화합물의 (+)-이성체는 효소 촉매화된 에스테르교환반응을 포함하는 공정을 사용하여 높은 에난티오선택성으로 제조될 수 있다. 바람직하게는, X가 C이고, 이중 결합이 존재하며 R^3 가 H가 아닌 화학식 II의 라세미체 화합물을 토요보(Toyobo) LIP-300과 같은 효소 및 트리플루오로에틸 이소부티

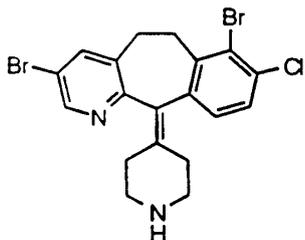
레이트와 같은 아실화제와 반응시키고; 이어서 생성된 (+)-아미드를 예를 들면, H₂SO₄와 같은 산과 함께 환류시켜 가수분해하여 X가 CH이고 R³이 H가 아닌 상응하는 광학 향상된 (+)-이성체를 수득한다. 또한, X가 C이고, 이중 결합이 존재하며 R³이 H가 아닌 화학식 II의 라세미체 화합물을 먼저 X가 CH인 화학식 II의 상응하는 라세미체 화합물로 환원시키고, 이어서 상기 기술된 효소(토요보 LIP-300) 및 아실화제로 처리하여 (+)-아미드를 수득하고, 이것을 가수분해하여 광학 향상된 (+)-이성체를 수득한다.

화학식 III의 화합물은 화학식 II의 화합물로부터 선행 기술에 공지된 방법에 의해, 예를 들면 상기 기술된 표준 아미드 커플링 조건하에서 1-N-t-부톡시-카보닐피페리딘-4-아세트산과 화학식 II의 화합물을 반응시킴에 의해 제조될 수 있다.

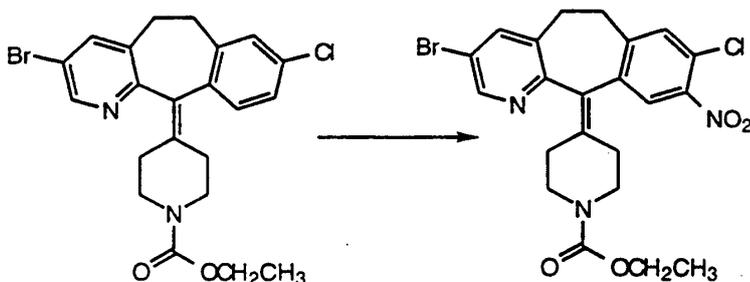
본 발명에서 유용한 화합물은 하기의 제조 실시예에 의해 예시되지만, 이들 범주로 제한되는 것으로 간주되어서는 안된다. 또한 본 발명의 범주내에서 기계적인 경로 및 유사한 구조는 당해 분야의 기술자에게는 명백할 것이다.

실시예

제조 실시예 1



단계 A:



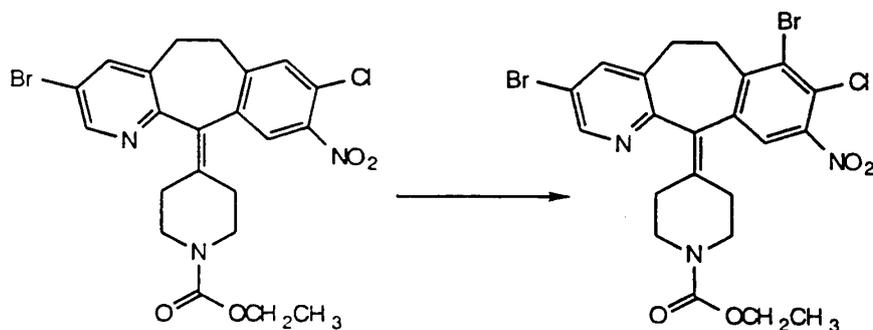
4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 25.86 g(55.9 mmol)을 농축된 H₂SO₄ 250ml와 -5°C에서 합하고, 이어서 NaNO₃ 4.8 g(56.4 mmol)을 가하고 2시간동안 교반한다. 혼합물을 얼음 600 g에 따르고, 농축된 NH₄OH(수성상)을 사용하여 염기성화시킨다. 혼합물을 여과하고, 물 300ml로 세척시키고, 이어서 CH₂Cl₂ 500ml를 사용하여 추출한다. 추출물을 물 200ml로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 이어서 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10% EtOAc/CH₂Cl₂)하여 생성물 24.4 g(수율: 86%)을 수득한다. 융점 = 165 - 167°C, 질량 스펙트럼: MH⁺ = 506, 508(Cl).

원소 분석:

계산치: C, 52.13; H, 4.17; N, 8.29

실측치: C, 52.18; H, 4.51; N, 8.16

단계 B:



단계 A의 생성물 20 g(40.5 mmol)과 농축된 H₂SO₄ 200ml를 20°C에서 합하고, 이어서 혼합물을 0°C까지 냉각시킨다. 혼합물에 1,3-디브로모-5,5-디메틸-하이단토인 7.12 g(24.89 mmol)을 가하고 20°C에서 3시간

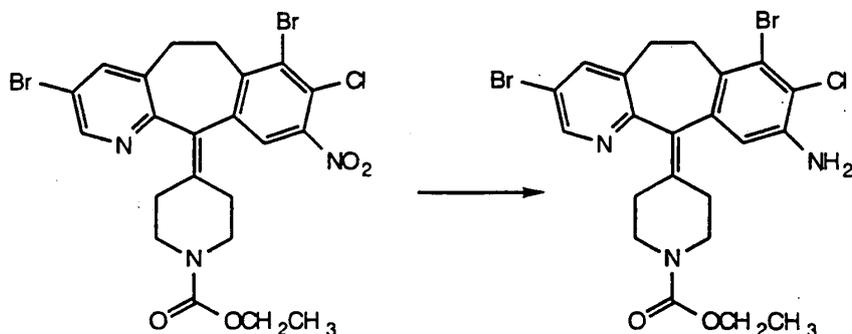
동안 교반한다. 0℃까지 냉각시키고, 추가로 디브로모하이드란토인 1.0 g(3.5 mmol)을 가하고, 20℃에서 2 시간동안 교반한다. 혼합물을 얼음 400 g에 따르고, 농축된 NH₄OH(수성상)을 사용하여 0℃에서 염기성화시키고, 여과에 의해 생성된 고체를 수집한다. 물 300ml를 사용하여 고체를 세척하고, 아세톤 200ml중에서 슬러리화시키고, 여과하여 생성물 19.79 g(85.6% 수율)을 수득한다. 융점 = 236 - 237℃, 질량 스펙트럼: MH⁺ = 586(Cl).

원소 분석:

계산치: C, 45.11; H, 3.44; N, 7.17

실측치: C, 44.95; H, 3.57; N, 7.16

단계 C



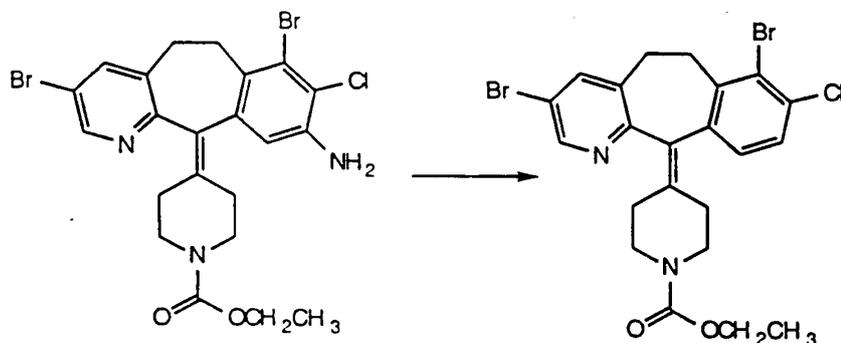
철 가루 25 g(447 mmol), CaCl₂ 10 g(90 mmol) 및 90:10 EtOH/물 700ml중의 단계 B의 생성물 20 g(34.19 mmol)의 현탁액을 50℃에서 합한다. 혼합물을 방배 환류가열하고, 셀라이트(Celite[®])를 통해 여과시키고, 여과물 덩어리를 뜨거운 EtOH 200ml씩을 사용하여 2회 세척한다. 여과물과 세척물을 배합하고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 CH₂Cl₂ 600ml를 사용하여 추출하고, 물 300ml로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이어서 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOAc/CH₂Cl₂)하여 생성물 11.4 g(수율: 60%)을 수득한다. 융점: 211 - 212℃, 질량 스펙트럼 : MH⁺ = 556 (Cl).

원소 분석:

계산치: C, 47.55; H, 3.99; N, 7.56

실측치: C, 47.45; H, 4.31; N, 7.49

단계 D:



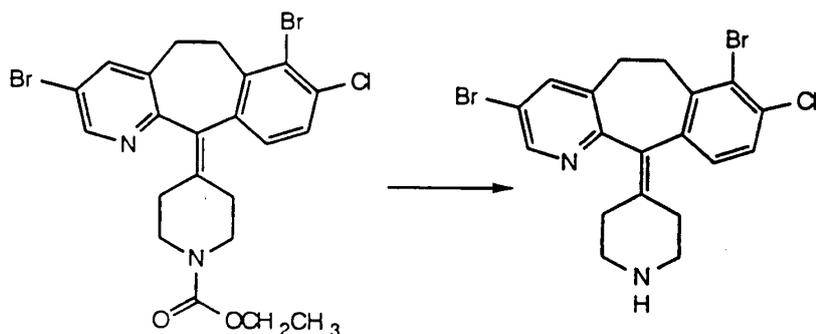
단계 C의 생성물 20 g(35.9 mmol)을 농축된 HCl(수성상) 120ml중의 NaNO₂ 8 g(116 mmol) 용액에 -10℃에서 천천히 가한다(소량씩). 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간동안 교반하고, 이어서 50% H₃PO₂ 150ml(1.44 mol)을 0℃에서 1시간동안 천천히 가한다(적가). 0℃에서 3시간동안 교반하고, 이어서 얼음 600g중에 따르고, 농축된 NH₄OH(수성상)을 사용하여 염기성화시킨다. CH₂Cl₂ 300ml씩을 사용하여 2회 추출하고 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 이어서 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 25% EtOAc/헥산)하여 생성물 13.67 g(수율: 70%)을 수득한다. 융점 = 163 - 165℃, 질량 스펙트럼: MH⁺ = 541 (Cl).

원소 분석:

계산치: C, 48.97; H, 4.05; N, 5.22

실측치: C, 48.86; H, 3.91; N, 5.18

단계 E



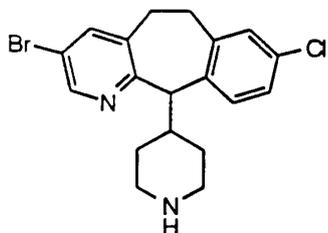
단계 D의 생성물 6.8 g(12.59 mmol)을 농축된 HCl(수성상) 100ml와 합하고 85°C에서 밤새 교반한다. 혼합물을 냉각시키고, 얼음 300 g중에 따르고, 농축된 NH₄OH(수성상)를 사용하여 염기성화시킨다. CH₂Cl₂ 300ml씩을 사용하여 2회 추출하고, 이어서 추출물을 MgSO₄로 건조시킨다. 여과하고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이어서 크로마토그래피(실리카 겔, 10% MeOH/EtOAc + 2% NH₄OH(수성상))하여 표제 화합물 5.4 g(수율: 92%)을 수득한다. 융점 = 172 - 174°C, 질량 스펙트럼: MH⁺ = 469 (FAB).

원소 분석:

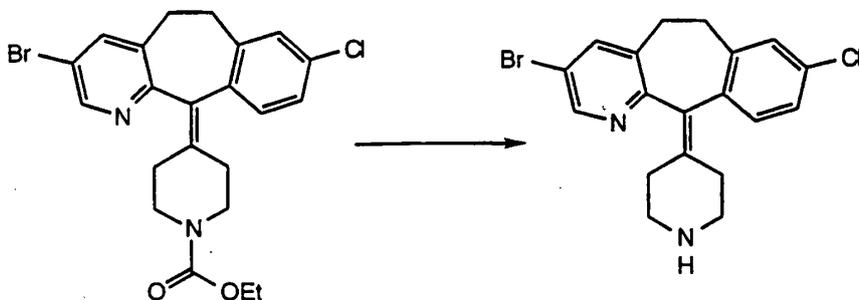
계산치: C, 48.69; H, 3.65; N, 5.97

실측치: C, 48.83; H, 3.80; N, 5.97

제조 실시예 2

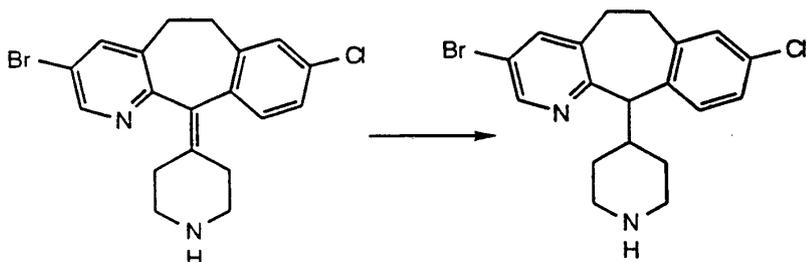


단계 A:



4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 2.42 g을 농축된 HCl중에 용해시켜 가수분해하고, 약 100°C에서 약 16시간동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, 1M NaOH(수성상)을 사용하여 중화시킨다. CH₂Cl₂를 사용하여 추출하고, 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 생성물 1.39 g(수율: 69%)을 수득한다.

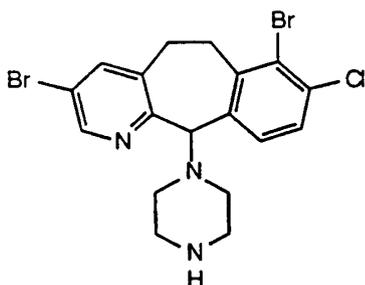
단계 B:



단계 A의 생성물 1 g(2.48 mmol)과 무수 톨루엔 25ml를 합하고, 톨루엔 중의 1M DIBAL 2.5ml를 가하고 혼합물을 환류가열한다. 0.5시간 후에, 추가로 톨루엔 중의 1M DIBAL 2.5ml를 가하고 1시간동안 환류가열한다(반응을 50% MeOH/CH₂Cl₂ + NH₄OH(수성상)을 사용한 TLC에 의해 모니터링한다). 혼합물을 실온으로

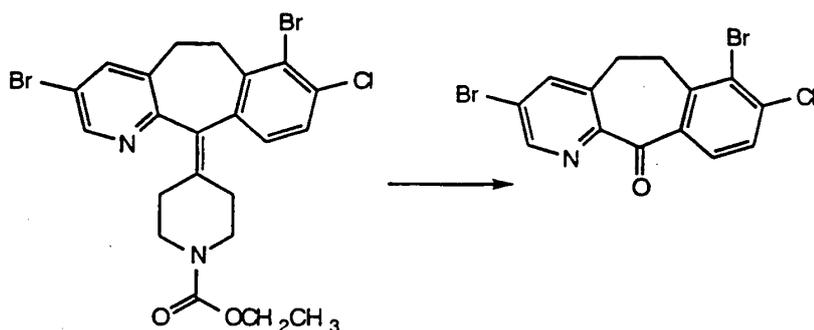
냉각시키고, 1N HCl(수성상) 50ml를 가하고 5분동안 교반한다. 1N NaOH(수성상) 100ml를 가하고, 이어서 EtOAc(150ml)씩을 사용하여 3회 추출한다. 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 표제 화합물 1.1 g을 수득한다.

제조 실시예 3



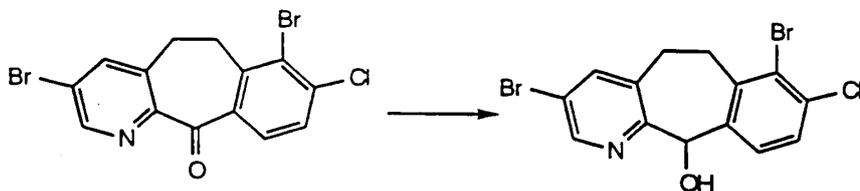
[라세미체 및 (+)- 및 (-)-이성체]

단계 A:



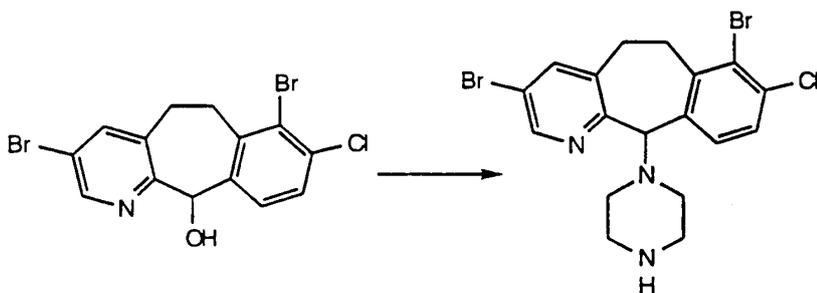
제조 실시예 1의 단계 D의 생성물 16.6 g(0.03 mole)을 CH₃CN과 물의 3:1 용액(CH₃CN 212.65ml 및 물 70.8 ml)와 합하고, 생성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반한다. NaI₀ 32.833 g(0.153 mole)을 가하고, 이어서 RuO₂ 0.31 g(2.30 mmol)을 가하고, 실온에서 교반하여 생성물 1.39 g(수율: 69%)을 수득한다. (RuO의 첨가는 발열 반응에 의해 성취되며 온도는 20℃에서 30℃까지 상승된다). 혼합물을 1.3시간동안 교반(온도는 약 30분 후에 25℃로 돌아간다)하고, 이어서 여과하여 고체를 제거하고, CH₂Cl₂를 사용하여 고체를 세척한다. 여과물을 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고 잔사를 CH₂Cl₂중에 용해시킨다. 여과하여 불용성 고체를 제거하고, CH₂Cl₂를 사용하여 고체를 세척한다. 여과물을 물로 세척하고, 약 200ml의 용적까지 농축시키고, 표백제로 세척하고, 이어서 물로 세척한다. 6N HCl(수성상)을 사용하여 추출한다. 수성상 추출물을 0℃까지 냉각시키고, 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 50% NaOH(수성상)을 천천히 가하여 pH를 4로 조정한다. CH₂Cl₂를 사용하여 2회 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 농축하여 잔사를 수득한다. 잔사를 EtOH 20ml를 사용하여 슬러리화하고 0℃까지 냉각시킨다. 여과에 의해 생성된 고체를 수집하고, 고체를 진공하에 건조시켜 생성물 7.95 g을 수득한다. ¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): 8.7(s, 1H); 7.85(m, 6H); 7.5(d, 2H); 3.45(m, 2H); 3.15(m, 2H).

단계 B:



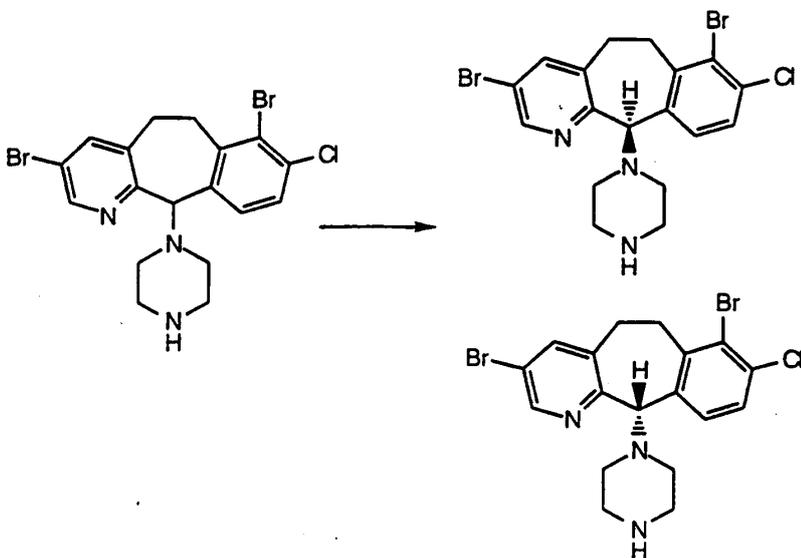
단계 A의 생성물 21.58 g(53.75 mmol)을 EtOH와 톨루엔의 1:1 무수 혼합물 500ml를 합하고, NaBH₄ 1.43 g(37.8 mmol)을 가하고, 혼합물을 10분동안 환류 가열한다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 물 100ml를 가하고, 이어서 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 1M HCl(수성상)을 사용하여 pH를 4 내지 5로 조정한다. EtOAc 250ml를 가하고, 층을 분리한다. 유기층을 염수 50ml씩으로 3회 세척하고, 이어서 Na₂SO₄로 건조시킨다. 진공하에 농축시켜 잔사(24.01 g)을 수득하고, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 30% 헥산/CH₂Cl₂)하여 생성물을 수득한다. 불순물 분획을 재크로마토그래피로 정제한다. 생성물 총 18.57 g을 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.5(s, 1H); 7.9(s, 1H); 7.5(d of d, 2H); 6.2(s, 1H); 6.1(s, 1H); 3.5(m, 1H); 3.4(m, 1H); 3.2(m, 2H).

단계 C:



단계 B의 생성물 18.57 g(46.02 mmol)을 CHCl_3 500ml와 합하고, 이어서 SOCl_2 6.70ml(91.2 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반한다. THF 800ml중의 피페라진 35.6 g(0.413 mole) 용액을 5분에 걸쳐 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한다. 혼합물을 밤새 환류가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 CH_2Cl_2 1l를 사용하여 희석시킨다. 물 200ml씩으로 5회 세척하고, 수성상 세척물을 CHCl_3 100ml씩으로 3회 추출한다. 모든 유기 용액을 합하고, 염수 200ml씩을 사용하여 3회 세척하고, MgSO_4 로 건조시킨다. 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 크로마토그래피(실리카 겔, 5%, 7.5%, 10%구배의 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_4\text{OH}$)하여 라세미체 혼합물로서 표제 화합물 18.49 g을 수득한다.

단계 D - 에난티오머의 분리

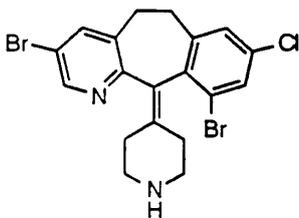


단계 C의 라세미체 표제 화합물을 예비 키랄(chiral) 크로마토그래피(키랄팩 AD, 5cm X 50cm 컬럼, 유속 100 ml/분, 20% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민)에 의해 분리하여, (+)-이성체 9.14 g 및 (-)-이성체 9.30 g을 수득한다.

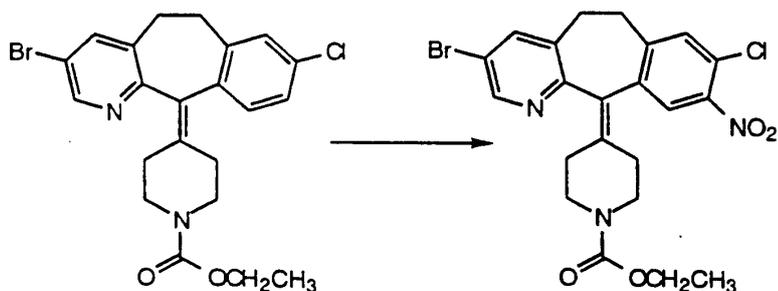
(+)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: 융점 = 74.5 - 77.5°C; 질량 스펙트럼 MH^+ = 471.9; $[\alpha] = +97.4^\circ$ (8.48mg/2ml MeOH).

(-)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: 융점 = 82.9 - 84.5°C; 질량 스펙트럼 MH^+ = 471.8; $[\alpha] = -97.4^\circ$ (8.32mg/2ml MeOH).

제조 실시예 4

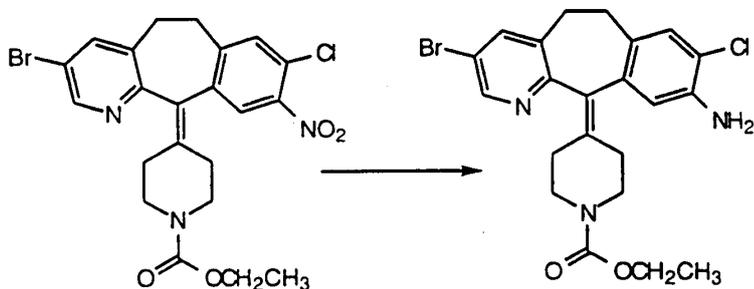


단계 A:



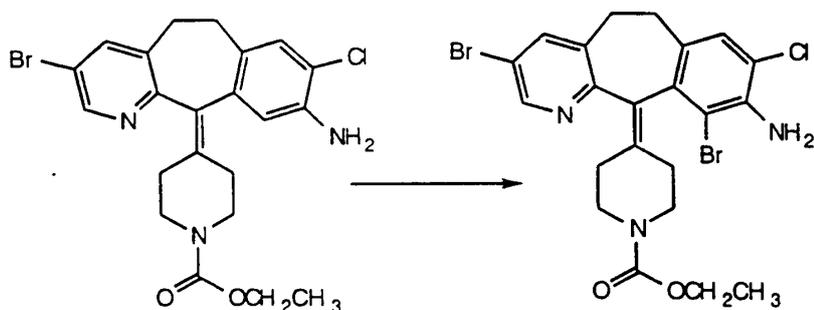
4-(8-브로모-5-클로로-6-니트로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 15 g(38.5 mmol)을 농축된 H_2SO_4 150mL와 -5°C 에서 합하고, 이어서 KNO_3 3.89 g(38.5 mmol)을 가하고, 4시간동안 교반한다. 혼합물을 얼음 3ℓ 중에 따르고, 50% NaOH(수성상)을 사용하여 염기성화시킨다. CH_2Cl_2 를 사용하여 추출하고, MgSO_4 로 건조시키고, 이어서 여과하고 진공하에 농축하여 잔사를 수득한다. 아세톤으로부터 잔사를 재결정화시켜 생성물 6.69 g을 수득한다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$: 8.5(s, 1H); 7.75(s, 1H); 7.6(s, 1H); 7.35(s, 1H); 4.15(q, 2H); 3.8(m, 2H); 3.5 - 3.1(m, 4H); 3.0 - 2.8(m, 2H); 2.6 - 2.2(m, 4H); 1.25(t, 3H).

단계 B:



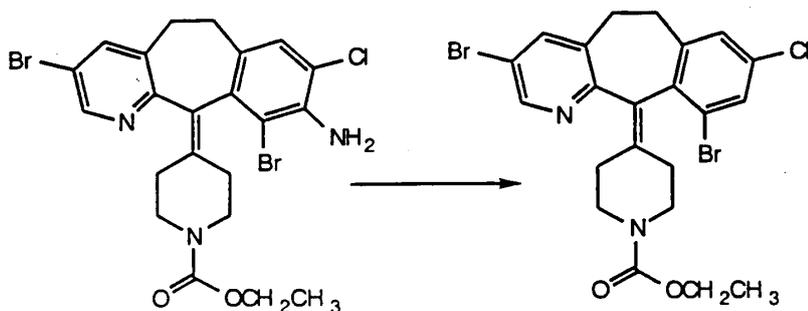
단계 A의 생성물 6.69 g(13.1 mmol)을 85% EtOH/물 100mL와 합하고, CaCl_2 0.66 g(5.9 mmol) 및 Fe 6.56 g(117.9 mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 환류가열한다. 뜨거운 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 뜨거운 EtOH를 사용하여 여과 덩어리를 세척한다. 여과물을 진공하에 농축시켜 생성물 7.72 g을 수득한다. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 478.0$.

단계 C:



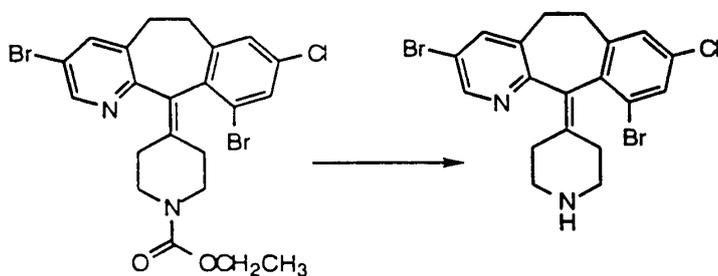
단계 B의 생성물 7.70 g을 HOAc 35mL와 합하고, 이어서 HOAc중의 Br_2 용액 45mL를 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 1N NaOH(수성상) 300mL를 가하고, 이어서 50% NaOH 75mL를 가하고, EtOAc를 사용하여 추출한다. 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 20% 내지 30% EtOAc/헥산)하여 생성물 3.47 g(부분적으로 정제된 생성물 1.28 g과 함께)을 수득한다. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 555.9$. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: 8.5(s, 1H); 7.5(s, 1H); 7.15(s, 1H); 4.5(s, 2H); 4.15(m, 3H); 3.8(br s, 2H); 3.4 - 3.1(m, 4H); 9 - 2.75(m, 1H); 2.7 - 2.5(m, 2H); 2.4 - 2.2(m, 2H); 1.25(m, 3H).

단계 D:



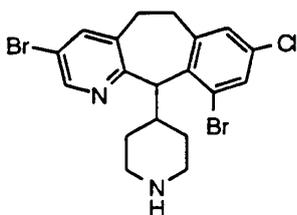
t-부틸니트라이트 0.557 g(5.4 mmol)을 DMF 3ml와 합하고, 혼합물을 60 내지 70°C에서 가열한다. 단계 C의 생성물 2.00 g(3.6 mmol) 및 DMF 4ml의 혼합물을 천천히 가하고(적가), 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 40°C에서 추가의 t-부틸니트라이트 0.64ml를 가하고, 혼합물을 60 내지 70°C에서 0.5시간동안 재가열한다. 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 물 150ml중에 따른다. CH₂Cl₂를 사용하여 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10% 내지 20% EtOAc/헥산)하여 생성물 0.74 g을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH⁺ = 541.0. ¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): 8.52(s, 1H); 7.5(d, 2H); 7.2(s, 1H); 4.15(q, 2H); 3.9 - 3.7(m, 2H); 3.5 - 3.1(m, 4H); 3.0 - 2.5(m, 2H); 2.4 - 2.2(m, 2H); 2.1 - 1.9(m, 2H); 1.26(t, 3H).

단계 E:



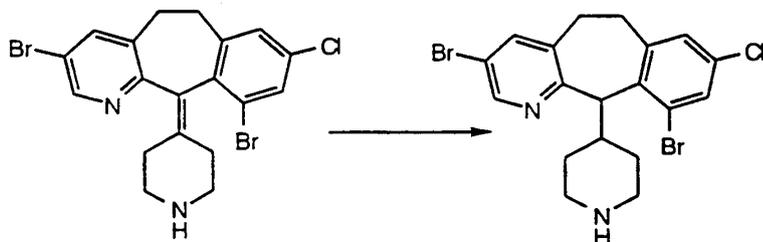
단계 D의 생성물 0.70 g(1.4 mmol)을 농축된 HCl(수성상) 8ml와 합하고, 혼합물을 밤새 환류 가열한다. 1N NaOH(수성상) 30ml를 가하고, 이어서 50% NaOH 5ml를 가하고, CH₂Cl₂를 사용하여 추출한다. 추출물을 MgSO₄로 건조시키고 진공하에 농축시켜 표제 화합물 0.59 g을 수득한다. 질량 스펙트럼: M⁺ = 468.7. 융점 = 123.9 - 124.2°C.

제조 실시예 5



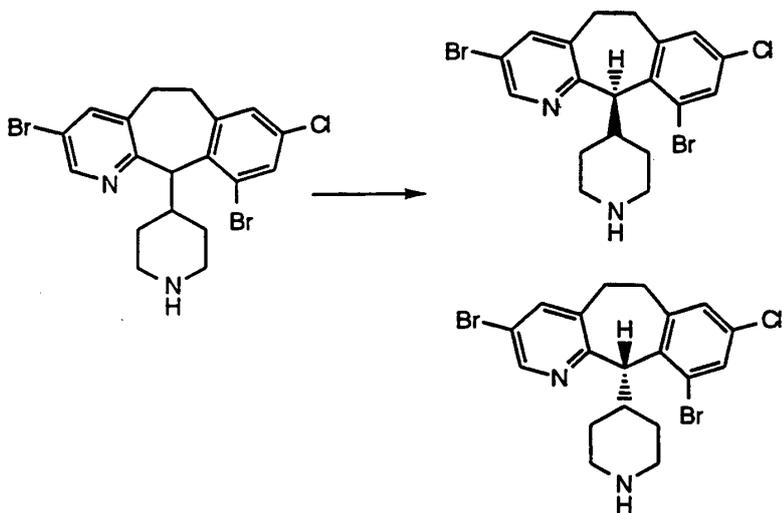
[라세미체 및 (+)- 및 (-)-이성체]

단계 A:



톨루엔중에 제조 실시예 4로부터의 표제 화합물 8.1 g 용액을 제조하고, 톨루엔중의 1M DIBAL 용액 17.3 ml를 가한다. 혼합물을 환류가열하고, 또다른 1M DIBAL/톨루엔 용액 21ml를 40분동안 천천히 가한다(적가). 반응 혼합물을 약 0°C까지 냉각시키고, 1M HCl(수성상) 700ml를 가한다. 유기상을 분리하고 버린다. CH₂Cl₂를 사용하여 수성상을 세척하고, 추출물을 제거하고, 이어서 50% NaOH(수성상)을 가하여 수성상을 염기성화시킨다. CH₂Cl₂를 사용하여 추출하고, 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 에난티오머의 라세미체 혼합물인 표제 화합물 7.30 g을 수득한다.

단계 B - 에난티오머의 분리:

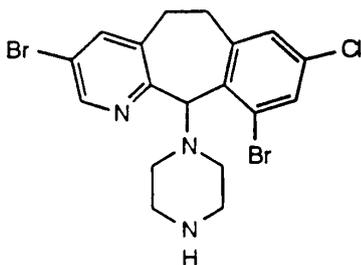


단계 A의 라세미체 표제 화합물을 예비 키랄 크로마토그래피(키랄팩 AD, 5cm X 50cm 컬럼, 20% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민)에 의해 분리하여, 표제 화합물의 (+)-이성체 및 (-)-이성체를 수득한다.

(+)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: 융점 = 148.8°C; 질량 스펙트럼 MH^+ = 469; $[a] = +65.6^\circ$ (mg/ 2 ml MeOH).

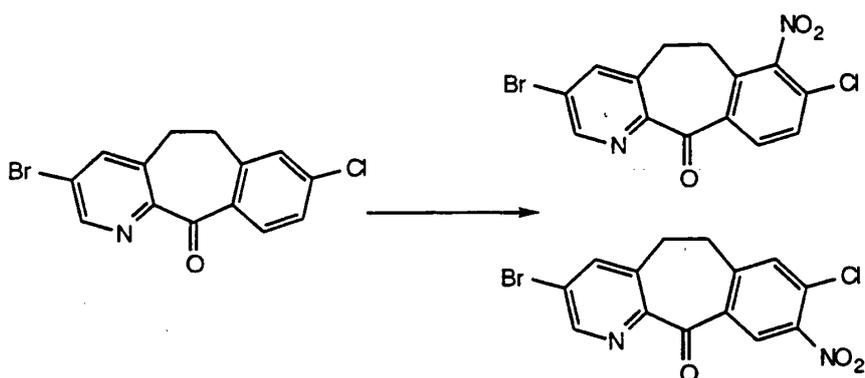
(-)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: 융점 = 112°C; 질량 스펙트럼 MH^+ = 469; $[a] = -65.2^\circ$ (mg/2ml MeOH).

제조 실시예 6



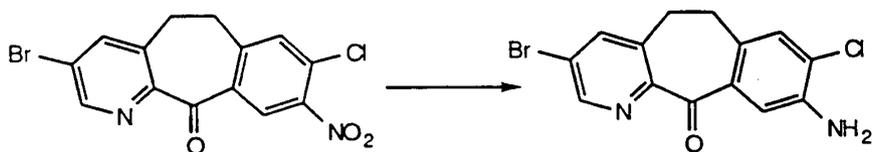
[라세미체 및 (+)- 및 (-)-이성체]

단계 A:



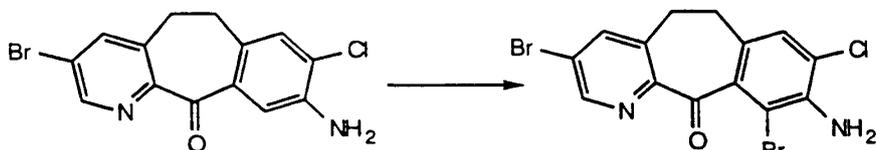
출발 케톤 40.0 g(0.124 mole)과 H_2SO_4 200ml를 합하고, 0°C까지 냉각시킨다. KNO_3 13.78 g(0.136 mole)을 1.5시간동안 천천히 가하고, 이어서 실온으로 가온시키고, 밤새 교반한다. 반응물을 제조 실시예 1의 단계 A에 기술된 바와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 후처리한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 20%, 30%, 40%, 50% EtOAc/헥산, 이어서 100% EtOAc)하여 소량의 7-니트로 생성물 및 7-니트로와 9-니트로 화합물의 혼합물 19 g과 함께 9-니트로 생성물 28 g을 수득한다.

단계 B:



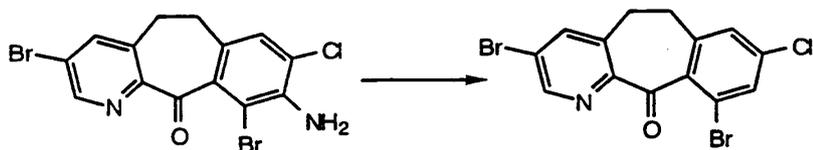
단계 A의 9-니트로 생성물 28 g(76.2 mmol), 85% EtOH/물 400ml, CaCl₂ 3.8 g(34.3 mmol) 및 Fe 38.28 g(0.685 mole)을 제조 실시예 1의 단계 C에 기술된 바와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 반응시켜, 생성물 24 g을 수득한다.

단계 C:



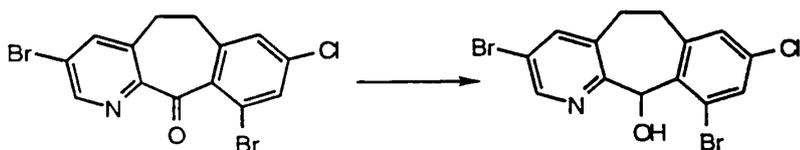
단계 B의 생성물 13 g(38.5 mmol)을 HOAc 140ml와 합하고, HOAc 10ml중의 Br₂ 2.95ml(57.8 mmol) 용액을 20분동안 천천히 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. CH₂Cl₂ 및 물을 가하고, 이어서 50% NaOH(수성상)을 사용하여 pH를 8 내지 9로 조정한다. 물을 사용하여 유기 상을 세척하고, 이어서 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시킨다. 진공하에 농축시켜 생성물 11.3 g을 수득한다.

단계 D:



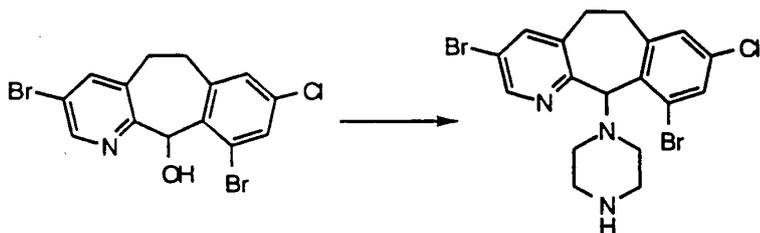
농축된 HCl(수성상) 100ml를 0°C까지 냉각시키고, 이어서 NaNO₂ 5.61 g(81.4 mmol)을 가하고(소량씩), 10분동안 교반한다. 단계 C의 생성물 11.3 g(27.1 mmol)을 천천히 가하고, 혼합물을 0 내지 3°C에서 2.25시간동안 교반한다. 50% H₃PO₂(수성상) 180ml를 천천히 가하고(적가), 혼합물을 0°C에서 밤새 놓아둔다. 50% NaOH 150ml를 30분동안 천천히 가하여(적가) pH를 9로 조정하고, 이어서 CH₂Cl₂를 사용하여 추출한다. 추출물을 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨다. 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 크로마토그래피(실리카 겔, 2% EtOAc/CH₂Cl₂)하여 생성물 8.6 g을 수득한다.

단계 E:



단계 D의 생성물 8.6 g(21.4 mmol)을 MeOH 300ml와 합하고, 0 내지 2°C로 냉각시킨다. NaBH₄ 1.21 g(32.1 mmol)을 가하고, 약 0°C에서 1시간동안 교반한다. 추가의 NaBH₄ 0.121 g(3.21 mmol)을 가하고 0°C에서 2시간동안 교반하고, 이어서 0°C에서 밤새 놓아 둔다. 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이어서 잔사를 CH₂Cl₂ 및 물 사이에 분배시킨다. 유기상을 분리하고 진공(50°C)하에 농축시켜 생성물 8.2 g을 수득한다.

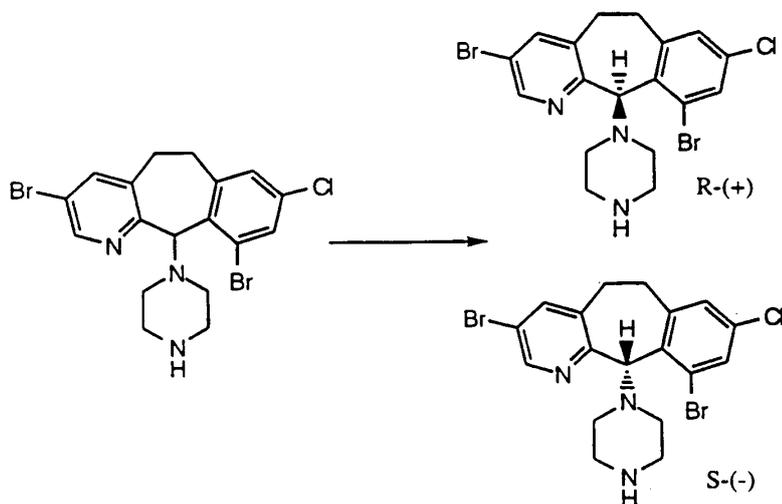
단계 F:



단계 E의 생성물 8.2 g(20.3 mmol)을 CH₂Cl₂ 160ml와 합하고, 0°C까지 냉각시키고, 이어서 SOCl₂ 14.8ml (203 mmol)를 30분동안 천천히 가한다(적가). 혼합물을 실온으로 가온시키고, 4.5시간동안 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, CH₂Cl₂를 가하고, 1N NaOH(수성상)으로 세척하고, 이어서 염수

로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시킨다. 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이어서 무수 THF를 가하고, 피페라진 8.7 g(101 mmol)를 가하여 실온에서 밤새 교반한다. 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, CH_2Cl_2 를 가하고, 0.25N NaOH(수성상), 물, 이어서 염수로 세척한다. Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조생성물 9.46 g을 수득한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH/ CH_2Cl_2 + NH_3)하여 라세미체로서 표제 화합물 3.59 g을 수득한다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$: 8.43(d, 1H); 7.55(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.11(d, 1H); 5.31(s, 1H); 4.86 - 4.65(m, 1H); 3.57 - 3.40(m, 1H); 2.98 - 2.55(m, 6H); 2.45 - 2.20(m, 5H).

단계 G - 에난티오머의 분리

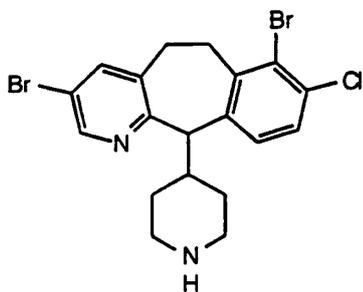


단계 F의 라세미체 표제 화합물(5.7 g)을 30% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민을 사용하여 제조 실시예 3의 단계 D에 기술된 바와 같이 크로마토그래피하여 표제 화합물 R-(+)-이성체 2.88 g 및 S-(-)-이성체 2.77 g을 수득한다.

R-(+)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: 질량 스펙트럼 $\text{MH}^+ = 470$; $[\alpha] = +12.1^\circ$ (10.9 mg/ 2ml MeOH).

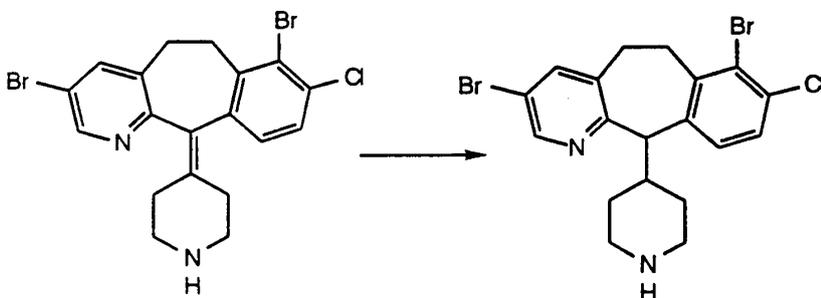
S-(-)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: 질량 스펙트럼 $\text{MH}^+ = 470$; $[\alpha] = -13.2^\circ$ (11.51 mg/2ml MeOH).

제조 실시예 7



[라세미체 및 (+)- 및 (-)-이성체]

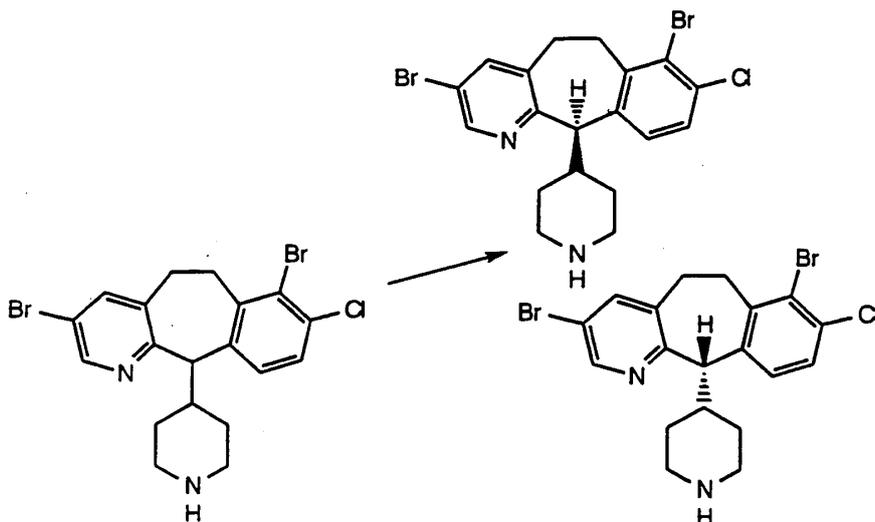
단계 A:



예비 실시예 1의 단계 D로부터의 표제 화합물 13 g(33.3 mmol)을 톨루엔 300ml와 20°C에서 합하고, 이어서 톨루엔 중의 1M DIBAL 용액 32.5ml(32.5 mmol)를 가한다. 혼합물을 1시간동안 환류가열하고, 20°C로 냉각시키고, 추가의 1M DIBAL 용액 32.5ml를 가하고, 1시간동안 환류가열한다. 혼합물을 20°C까지 냉각시키고, 얼음 400g, EtOAc 500ml 및 10% NaOH(수성상) 300ml의 혼합물에 따른다. CH_2Cl_2 200ml씩을 사용하여 수성층을 3회 추출하고, 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 이어서 진공하에 농축시켜 잔사를 수득한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 12% MeOH/ CH_2Cl_2 + 4% NH_4OH)하여 라세미체로서 표제 화합물 10.4 g을 수득한

다. 질량 스펙트럼: $MH^+ = 469$ (FAB). 부분적 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 8.38(s, 1H); 7.57(s, 1H); 7.27(d, 1H); 7.06(d, 1H); 3.95(d, 1H).

단계 B - 에난티오머의 분리

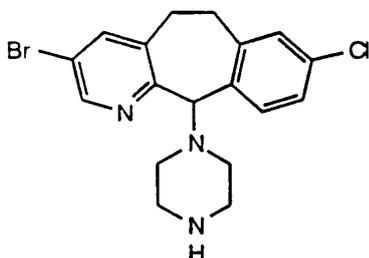


단계 A의 라세미체 표제 화합물을 예비 키랄 크로마토그래피(키랄팩 AD, 5cm X 50cm 컬럼, 5% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민 사용)에 의해 분리하여, 표제 화합물의 (+)-이성체 및 (-)-이성체를 수득한다.

(+)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: 질량 스펙트럼 $MH^+ = 470.9$ (FAB); $[a] = +43.5^\circ$ ($c=0.402$, EtOH); 부분적 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 8.38(s, 1H); 7.57(s, 1H); 7.27(d, 1H); 7.05(d, 1H); 3.95(d, 1H).

(-)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: 질량 스펙트럼 $MH^+ = 470.9$ (FAB); $[a] = -41.8^\circ$ ($c=0.328$ EtOH); 부분적 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): 8.38(s, 1H); 7.57(s, 1H); 7.27(d, 1H); 7.05(d, 1H); 3.95(d, 1H).

제조 실시예 8



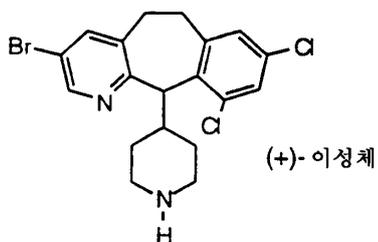
[라세미체 및 R-(+)- 및 S-(-)-이성체]

제조 실시예 3의 단계 A 내지 D에 기술된 바와 실질적으로 동일한 방법을 통해 4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헥타-[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르를 처리하여, 단계 C의 생성물로서 라세미체 표제 화합물 및 단계 D의 생성물로서 표제 화합물의 R-(+)-이성체 및 S-(-)-이성체를 수득한다.

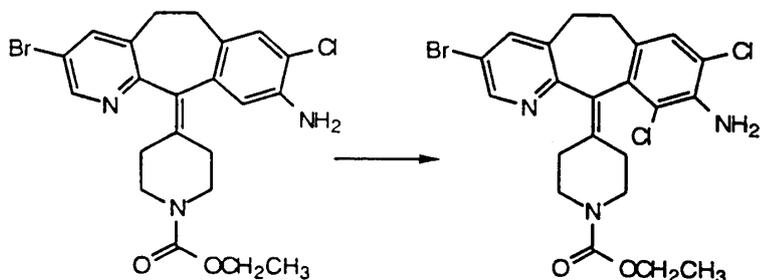
R-(+)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 155.8(C); 146.4(CH); 140.5(CH); 140.2(C); 136.2(C); 135.3(C); 133.4(C); 132.0(CH); 129.9(CH); 125.6(CH); 119.3(C); 79.1(CH); 52.3(CH₂); 52.3(CH); 45.6(CH₂); 45.6(CH₂); 30.0(CH₂); 29.8(CH₂). $[a] = +25.8^\circ$ (8.46 mg/2ml MeOH).

S-(-)-이성체에 대한 물리 화학적 데이터: ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 155.9(C); 146.4(CH); 140.5(CH); 140.2(C); 136.2(C); 135.3(C); 133.3(C); 132.0(CH); 129.9(CH); 125.5(CH); 119.2(C); 79.1(CH); 52.5(CH₂); 52.5(CH); 45.7(CH₂); 45.7(CH₂); 30.0(CH₂); 29.8(CH₂). $[a] = -27.9^\circ$ (8.90 mg/2ml MeOH).

제조 실시예 9

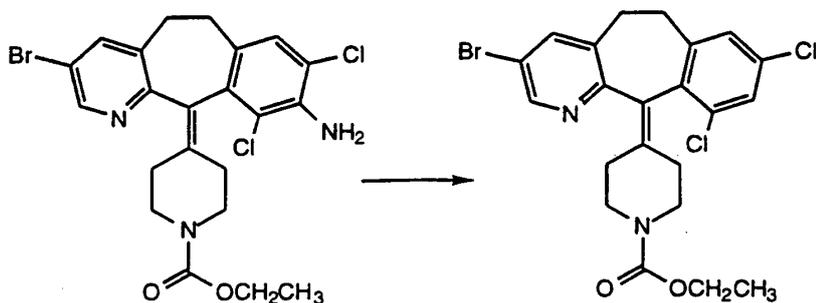


단계 A:



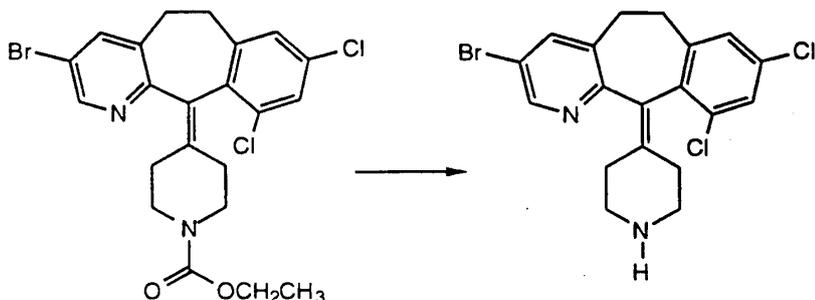
제조 실시예 4의 단계 B의 생성물 9.90 g(18.9 mmol)을 CH_2Cl_2 150ml 및 CH_3CN 200ml중에 용해시키고, 60 °C까지 가열한다. N-클로로숙신이미드 2.77 g(20.8 mmol)을 가하고, 3시간동안 환류가열하고, TCL(30% EtOAc/물)로 반응을 모니터링한다. 추가로 N-클로로숙신이미드 2.35 g(10.4 mmol)을 가하고, 추가로 45 분동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N NaOH 및 CH_2Cl_2 를 사용하여 추출한다. CH_2Cl_2 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 플래쉬 크로마토그래피(규정 상 실리카 겔 1200ml, 30% EtOAc/물로 용출시킴)하여 목적하는 생성물 6.24 g을 수득한다. 용점 193 - 195.4°C.

단계 B:



농축된 HCl 160ml에 NaNO_2 2.07 g(30.1 mmol)을 -10°C에서 가하고, 10분동안 교반한다. 단계 A의 생성물 5.18 g(10.1 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 -10°C에서 0°C로 2시간동안 가온한다. 반응물을 -10°C까지 냉각시키고, H_3PO_2 100ml를 가하고, 밤새 놓아 둔다. 반응 혼합물을 추출하기 위하여, 분쇄된 얼음에 따르고, 50% NaOH/ CH_2Cl_2 를 사용하여 염기성화시킨다. 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축건조시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(규정 상 실리카 겔 600ml, 20% EtOAc/헥산을 사용하여 용출시킴)하여 생성물 3.98 g을 수득한다. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 497.2$

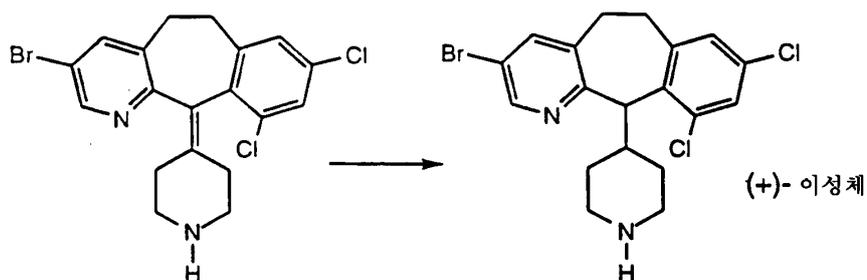
단계 C:



농축된 HCl 100ml중에 단계 B의 생성물 3.9 g을 용해시키고, 밤새 환류시킨다. 혼합물을 냉각시키고, 50% w/w NaCl을 사용하여 염기성화시키고, 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 를 사용하여 추출한다. CH_2Cl_2 층을 MgSO_4 를 사용하여 건조시키고, 용매를 증발시키고, 진공하에 건조시켜 목적하는 생성물 3.09 g을

수득한다. 질량 스펙트럼: $MH^+ = 424.9$.

단계 D:

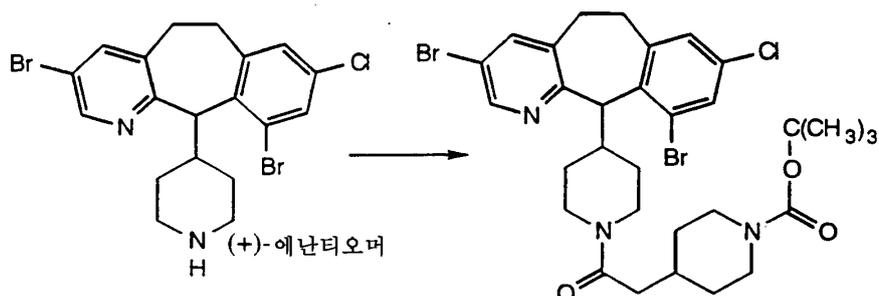


제조 실시예 5에 기술된 방법과 동일한 방법을 사용하여 목적하는 생성물 1.73 g을 수득한다. 용점 $169.6 - 170.1^\circ\text{C}$; $[\alpha] = +48.2^\circ$ ($c=1$, MeOH).

제조 실시예 10



단계 A:



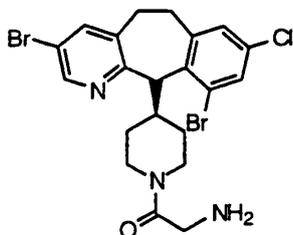
무수 DMF중의 제조 실시예 5의 단계 B의 화합물의 (+)-에난티오머 1.33 g을 1-N-t-부톡시-카보닐피페리딘-4-아세트산 1.37 g과 합하고, DEC, HOBT 및 N-메틸모폴린과 합한다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반한다. 진공하에 농축시켜 DMF를 제거하고, 포화 NaHCO_3 (수성상) 50ml을 가한다. CH_2Cl_2 250ml씩을 사용하여 2회 추출하고, 추출물을 염수 50ml로 세척하고, MgSO_4 로 건조시킨다. 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 크로마토그래피(실리카 겔, 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + 10% NH_4OH)하여 생성물 2.78 g을 수득한다. 질량 스펙트럼: $MH^+ = 694.0$ (FAB); $[\alpha] = +34.1^\circ$ (5.45 mg/2ml, MeOH).

단계 B:

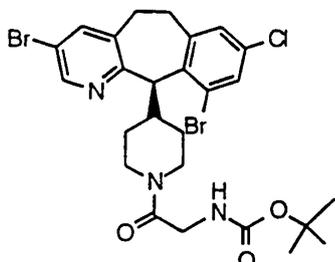
단계 A의 생성물 2.78 g을 CH_2Cl_2 와 합하고, 이어서 0°C 까지 냉각시키고, TFA를 가한다. 혼합물을 0°C 에서 3시간동안 교반하고, 이어서 1N NaOH(수성상)을 가하고, 50% NaOH(수성상)을 가한다. CH_2Cl_2 를 사용하여 추출하고, MgSO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 생성물 1.72 g을 수득한다. 용점 = 104.1°C ; 질량 스펙트럼: $MH^+ = 594$; $[\alpha] = +53.4^\circ$ (11.42 mg/2ml, CH_3OH).

제조 실시예 11

(+)-1-(아미노아세틸)-4-(3-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)피페리딘



단계 1: (+)-1,1-디메틸에틸 [2-[4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]-카바메이트



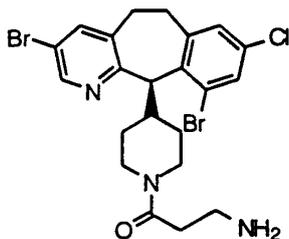
제조 실시예 5의 생성물, (+-이성체)(0.4 g, 0.85 mmol)을 DMF(10ml)중에 용해시키고, 이어서 약 4°C까지 냉각시킨다. 이어서, BOC-글리신(0.19 g, 1.1 mmol), DEC(0.2 g, 1.1 mmol), HOBt(0.15 g, 1.1 mmol) 및 4-메틸모폴린(0.11 g, 0.12 μ l, 1.1 mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 진공하에 농축하여 잔사를 수득하고, CH₂Cl₂ 및 포화 NaHCO₃ 사이에 분배시킨다. 추가로 CH₂Cl₂를 사용하여 수성 상을 추출하고, 합한 CH₂Cl₂ 분획을 MgSO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 실리카 겔 컬럼상에서 용출제로서 5%(NH₃ 포화된 CH₃OH)/CH₂Cl₂를 사용하여 크로마토그래피하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.52 g을 수득한다. 수율 99%, 융점 = 95 - 96°C, MH⁺ = 628.

단계 2:

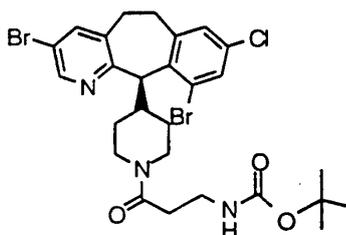
단계 1의 생성물(2.65 g, 4.2 mmol)을 CH₂Cl₂(20ml)중에 용해시키고, 0°C까지 냉각시킨다. 이어서, 트리플루오로아세트산(10ml)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반하고, 이어서 얼음중에 따르고, 50%(w/v) NaOH 수용액을 사용하여 pH를 10으로 조정한다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂를 사용하여 추출하고, 합한 CH₂Cl₂ 추출물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨다. 용매를 회전식 증발기에 의해 제거하여, 백색 고체로서 표제 화합물 2.18 g을 수득한다. 수율 98%, 융점 = 150 - 152°C, MH⁺ = 528.

제조 실시예 12

(+)-1-(3-아미노-1-옥소프로필)-4-(3-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)피페리딘



단계 1: (+)-1,1-디메틸에틸 [3-[4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리디닐]-2-옥소프로필]-카바메이트



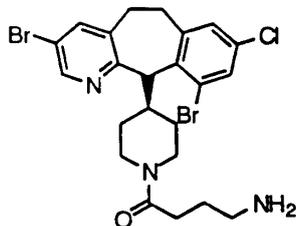
표제 화합물을 제조 실시예 11의 단계 1에서 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라 제조하되, 단 BOC-글리신 대신에 BOC- β -알라닌을 사용하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 99%, MH⁺ = 642.

단계 2:

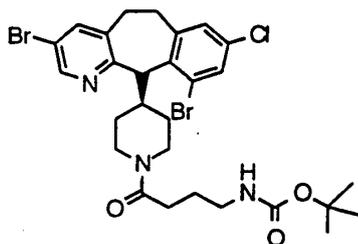
표제 화합물을 제조 실시예 11의 단계 2에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라 제조하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 100%, 융점 = 136 - 137°C, MH^+ = 642.

제조 실시예 13

(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[4-아미노]-1-옥소부틸]피페리딘



단계 1: (+)-1,1-디메틸에틸 [4-[4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리디닐]-2-옥소부틸]-카복사미드



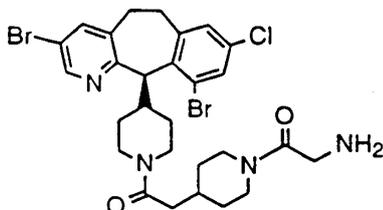
표제 화합물을 제조 실시예 11의 단계 1에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법으로 제조하되, 단 BOC-글리신 대신에 BOC- α -아미노 부티르산을 사용하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 79%, 융점 = 102 - 103°C, MH^+ = 781.

단계 2:

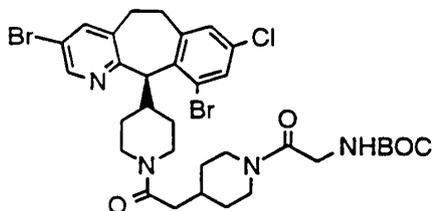
표제 화합물을 제조 실시예 11의 단계 2에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법으로 제조하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 94%, 융점 = 114 - 115°C, MH^+ = 681.

제조 실시예 14

(+)-1-(아미노아세틸)-4-[2-[4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]피페리딘



단계 1: (+)-1,1-디메틸에틸 [2-[4-[2-[4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]카바메이트



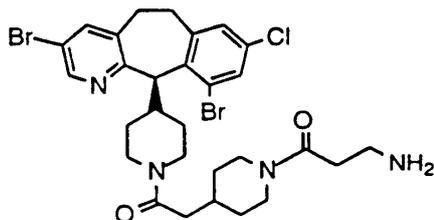
표제 화합물을 제조 실시예 11의 단계 1에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법으로 제조하되, 단 제조 실시예 5로부터의 화합물 대신에 제조 실시예 10의 화합물 (+-이성체)를 사용하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 82%, 융점 = 98 - 99°C, MH^+ = 753.

단계 2:

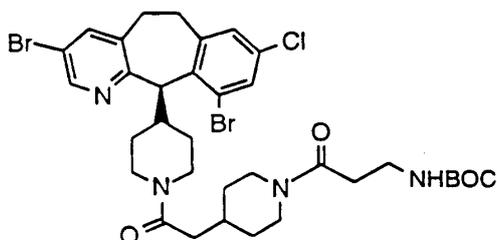
표제 화합물을 제조 실시예 11의 단계 2에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법으로 제조하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 89%, 융점 = 130 - 131°C, MH^+ = 653.

제조 실시예 15

(+)-1-(3-아미노-1-옥소프로필)-4-[2-[4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]-1-피페리디닐]카바메이트



단계 1: (+)-1,1-디메틸에틸[3-[4-[2-[4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]-1-피페리디닐]-3-옥소프로필]카바메이트



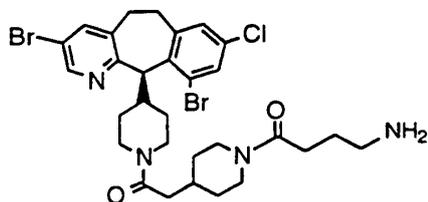
표제 화합물을 제조 실시예 12의 단계 1에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법으로 제조하되, 단 제조 실시예 5의 화합물 대신에 제조 실시예 10의 화합물을 사용하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 84%, 융점 = 87 - 88°C, MH^+ = 767.

단계 2:

표제 화합물을 제조 실시예 11의 단계 2에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법으로 제조하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 84%, 융점 = 120 - 121°C, MH^+ = 667.

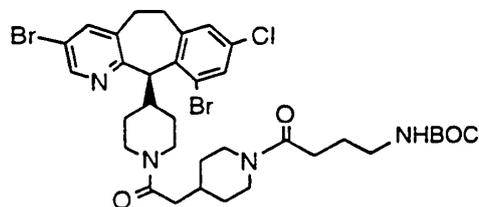
제조 실시예 16

(+)-1-(4-아미노-1-옥소부틸)-4-[2-[4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]-1-피페리디닐]카바메이트



단계 1:

(+)-1,1-디메틸에틸[4-[4-[2-[4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]-1-피페리디닐]-4-옥소부틸]카바메이트

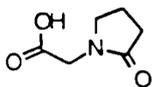


표제 화합물을 제조 실시예 13의 단계 1에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라 제조하되, 단 제조 실시예 5의 화합물 대신에 제조 실시예 10의 화합물을 사용하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 79%, 융점 = 102 - 103°C, MH^+ = 782.

단계 2:

제조 실시예 11의 단계 2에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 94%, 융점 = 114 - 115°C, MH^+ = 681.

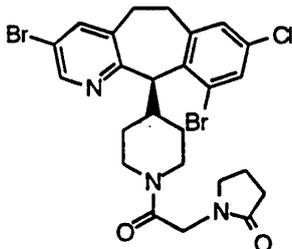
제조 실시예 17



EtOH 20ml중에 메틸 2-옥소-1-피롤리딘 아세테이트 2 g(12.7 mmol)을 용해시키고, 이어서, 1M LiOH 20ml를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 용매를 제거하고, 물중에 생성된 물질을 용해시키고, pH를 약 4로 조정한다. 반응 혼합물을 농축시켜 생성물을 수득한다. 질량 스펙트럼 : MH^+ = 144.

실시예 1

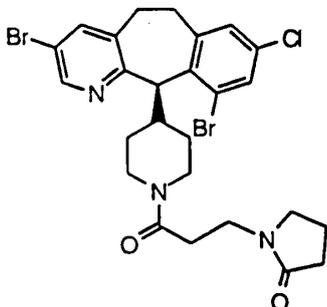
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헥타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[(2-옥소-1-피롤리디닐)아세틸]피페리딘



제조 실시예 15의 화합물(0.15 g, 0.32 mmol)을 DMF(5ml)중에 용해시키고, 이어서 4°C까지 냉각시킨다. 이어서, 제조 실시예 17의 화합물(0.06 g, 0.4 mmol)을 가하고, DEC(0.08 g, 0.4 mmol), HOBT(0.6 g, 0.4 mmol) 및 4-메틸모폴린(0.04 g, 50 μ l, 0.4 mmol)을 가하고, 이어서 반응물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, CH_2Cl_2 및 포화 $NaHCO_3$ (수성상) 사이에 분배시킨다. 추가로 CH_2Cl_2 를 사용하여 수성상을 추출하고, 배합된 CH_2Cl_2 분획을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 실리카 겔 컬럼 상에서 용출제로서 5% (NH_3 포화 CH_3OH)/ CH_2Cl_2 를 사용하여 크로마토그래피하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.11 g을 수득한다. 수율: 61%, 융점 = 118 - 119°C, MH^+ = 596.

실시예 2

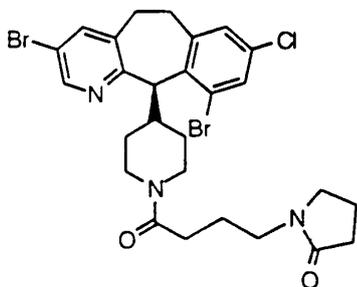
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헥타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[1-옥소-3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필]피페리딘



제조 실시예 12의 표제 화합물(0.4 g, 0.74 mmol)을 CH_2Cl_2 (10ml)중에 용해시키고, 이어서 4-브로모 부틸 클로라이드(0.2 g, 0.13ml, 1.11 mmol) 및 Et_3N (0.164 g, 0.23ml, 1.62 mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 CH_2Cl_2 사이에 분배시킨다. CH_2Cl_2 를 사용하여 수성상을 추출하고, 합한 CH_2Cl_2 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 회전 증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 생성된 생성물을 THF(10ml)중에 용해시키고, -10°C까지 냉각시키고, NaH (0.09 g, 3.79 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온하면서 16시간동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 및 $EtOAc$ 사이에 분배시킨다. 유기 상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 3% CH_3OH (NH_3 로 포화)/ CH_2Cl_2 로 용출시키면서 실리카 겔상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.07 g)을 수득한다. 융점 = 128 - 129°C, MH^+ = 610.

실시예 3

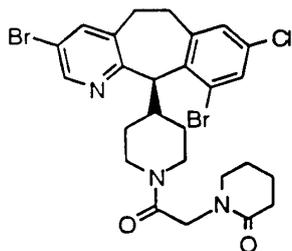
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[1-옥소-4-(2-옥소-1-피롤리디닐)부틸]피페리딘



표제 화합물을 실시예 2에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 13의 생성물로부터 제조하여 백색 고체를 수득한다. 융점 = 127 - 128°C, MH = 624.

실시예 4

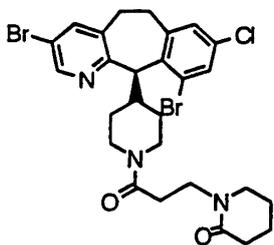
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[(2-옥소-1-피페리디닐)아세틸]피페리딘



표제 화합물을 실시예 2에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 11의 생성물로부터 제조하되, 단 4-브로모 부티릴 클로라이드 대신에 4-브로모발레릴 클로라이드를 사용하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 50%, 융점 = 138 - 139°C, MH = 610.

실시예 5

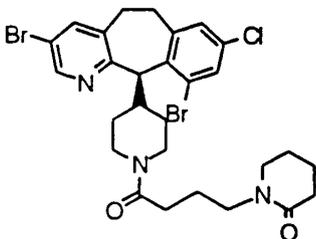
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[1-옥소-3-(2-옥소-1-피페리디닐)프로필]피페리딘



표제 화합물을 실시예 2에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 12의 생성물로부터 제조하되, 단 4-브로모 부티릴 클로라이드 대신에 4-브로모발레릴 클로라이드를 사용하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 50%, 융점 = 138 - 139°C, MH = 610.

실시예 6

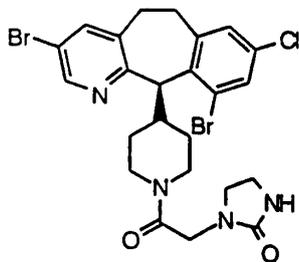
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[1-옥소-4-(2-옥소-1-피페리디닐)부틸]피페리딘



표제 화합물을 실시예 2에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 13의 생성물로부터 제조하되, 단 4-브로모 부티릴 클로라이드 대신에 4-브로모발레릴 클로라이드를 사용하여, 백색 고체를 수득한다. 수율 = 81%, 융점 = 101 - 102°C, MH = 638.

실시예 7

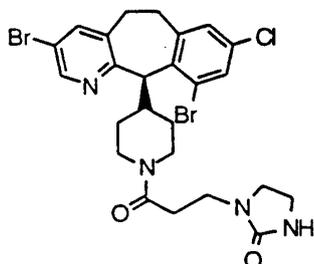
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[(2-옥소-1-이미다졸리디닐)아세틸]피페리딘



제조 실시예 11의 생성물(2.08 g, 3.9 mmol)을 CH_2Cl_2 (20ml)중에 용해시키고, 2-브로모 에틸 이소시아네이트(0.8 g, 0.5ml, 7.9 mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 및 CH_2Cl_2 사이에 분배시킨다. CH_2Cl_2 를 사용하여 수성상을 추출하고, 합한 CH_2Cl_2 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 회전식 증발기에 의해 용매를 제거한다. 생성된 생성물을 THF(20ml)중에 용해시키고, -10°C 까지 냉각시키고, NaH(0.46 g, 19.5 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온하면서 16시간동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 및 EtOAc 사이에 분배시킨다. 유기상을 MgSO_4 로 건조시키고, 실리카 겔 상에서 5% $\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3$ 를 사용하여 포화된)/ CH_2Cl_2 로 용출시키면서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 1.95 g을 수득한다. 수율 = 80%, 융점 = $167 - 168^\circ\text{C}$, MH^+ = 597.

실시예 8

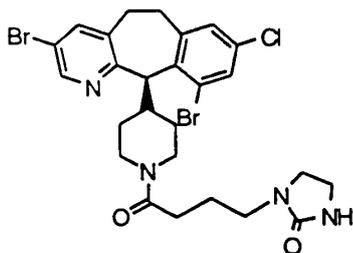
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[3-(2-옥소이미다졸리디닐)-1-옥소프로필]피페리딘



표제 화합물을 실시예 7에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 12의 생성물로부터 제조하여 백색 고체를 수득한다. 수율 = 45%, 융점 = $202 - 203^\circ\text{C}$, MH^+ = 611.

실시예 9

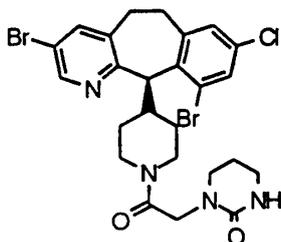
((+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[1-옥소-4-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)부틸]피페리딘



표제 화합물을 실시예 7에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 13의 생성물로부터 제조하여 백색 고체를 수득한다. 수율 = 52%, 융점 = $120 - 123^\circ\text{C}$, MH^+ = 625.

실시예 10

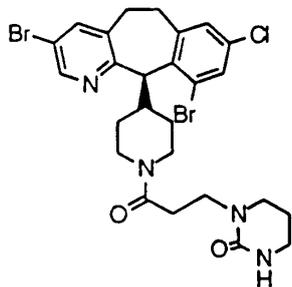
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[(헥사하이드로-2-옥소-1-피리미디닐)아세틸]피페리딘



표제 화합물을 실시예 7에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 11의 생성물로부터 제조하되, 단 2-브로모 에틸 이소시아네이트 대신에 3-클로로 프로필 이소시아네이트를 사용하여 백색 고체를 수득한다. 수율 = 56%, 융점 = 155 - 156°C, MH^+ = 611.

실시예 11

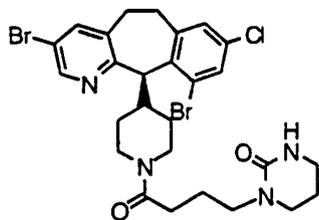
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[1-옥소-3-(헥사하이드로-2-옥소-1-피리미디닐)-옥소프로필]피페리딘



표제 화합물을 실시예 10에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 12의 생성물로부터 제조하여 백색 고체를 수득한다. 수율 = 40%, 융점 = 135 - 136°C, MH^+ = 625.

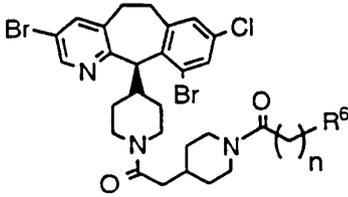
실시예 12

(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[4-(헥사하이드로-2-옥소-1-피리미디닐)옥소부틸]피페리딘



표제 화합물을 실시예 10에 기술된 바와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 13의 생성물로부터 제조하여 백색 고체를 수득한다. 수율 = 63%, 융점 = 157 - 158°C, MH^+ = 639.

상기 기술된 출발 물질 및 적합한 방법을 사용하여, 하기 구조의 화합물을 제조한다:



실시예	출발 물질	방법		분석 데이터
13	제조 실시예 10 및 17	실시예 1		질량 스펙트럼: MH ⁺ =721; 용점 = 140-141°C
14	제조 실시예 15	실시예 2		질량 스펙트럼: MH ⁺ =735; 용점 = 129-130°C
15	제조 실시예 16	실시예 2		질량 스펙트럼: MH ⁺ =749; 용점 = 141-142°C
16	제조 실시예 14	실시예 5		질량 스펙트럼: MH ⁺ =735; 용점 = 147-148°C
17	제조 실시예 15	실시예 5		질량 스펙트럼: MH ⁺ =749; 용점 = 130-131°C
18	제조 실시예 16	실시예 5		질량 스펙트럼: MH ⁺ =763; 용점 = 137-138°C
19	제조 실시예 15	실시예 7		질량 스펙트럼: MH ⁺ =736; 용점 = 184-185°C
20	제조 실시예 16	실시예 7		질량 스펙트럼: MH ⁺ =750
21	제조 실시예 14	실시예 10		질량 스펙트럼: MH ⁺ =736; 용점 = 168-169°C
22	제조 실시예 15	실시예 10		질량 스펙트럼: MH ⁺ =750; 용점 = 146-147°C
23	제조 실시예 16	실시예 10		질량 스펙트럼: MH ⁺ =764; 용점 = 148-149°C

FPT IC₅₀ (파르네실 단백질 전이효소의 억제, 시험관내 효소 검정), COS 세포 IC₅₀ (세포계 검정), GGPT IC₅₀ (게라닐게라닐 단백질 전이효소의 억제, 시험관내 효소 검정), 세포 매트 검정 및 항-종양 활성(생체 내 항-종양 연구)은 W0 제95/10516호에 기술된 검정 방법에 의해 측정한다. 사람 종양 세포 성장 억제를 측정하기 위해 사용되는 검정, 즉 소프트 아가 검정(Soft Agar Assay)에 대한 시험 프로토콜은 다음과 같다:

앵커리지(anchorage)-비의존 성장은 종양형성 세포주의 특성이다. 사람 종양 세포를 0.3% 아가로즈 및 지시된 농도의 파르네실 전이효소 억제제를 함유하는 성장 배지에 현탁시킨다. 용액을 상층으로서 파르네실 전이효소 억제제 농도를 함유하는 0.6% 아가로즈를 사용하여 고화시킨 성장 배지에 도달한다. 상층을 고화시킨 후에, 플레이트를 5% CO₂ 하에 37°C에서 10 내지 16일간 배양하여 콜로니가 성장하도록 한다: 배양 후에, 콜로니를 MTT(3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐-테트라졸륨 브로마이드, 티아졸릴 블루)(PBS중의 1 mg/ml) 용액을 사용하여 아가를 도달하여 염색한다. ras 돌연변이 상태는 ELISA(제조: Oncogene Science)에 의해 측정한다. 콜로니를 계수하고 IC₅₀을 측정한다.

본 발명의 화합물에 대하여 측정된 FPT IC₅₀ 값은 0.0014부터 0.085 μM 범위이다.

COS 세포종의 ras 진행의 억제에 대한 IC₅₀ 값은 본 발명의 화합물에 대하여 <0.010 내지 0.16 μM 범위이다.

중양 세포주 활성화된 H ras NIH 3T3을 사용한 소프트 아가 검정의 결과는 본 발명의 화합물에 대하여 0.145 내지 >0.500의 범위이다.

본 발명에서 기술된 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 불활성인, 약제학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고형 제제는 산제, 정제, 분산성 과립제, 캡슐제, 사체 및 좌제를 포함한다. 산제 및 정제는 약 5 내지 약 70%의 활성 성분을 포함할 수 있다. 적합한 고체 담체는 당해 분야에 공지되어 있으며, 예를 들면, 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토즈 등이다. 정제, 산제, 사체 및 캡슐제는 경구 투여에 적합한 고체 투여형으로서 사용될 수 있다.

좌제의 제조를 위하여, 지방산 글리세라이드의 혼합물 또는 코코아 버터와 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 여기에 활성 성분을 교반에 의해 균일하게 분산시킨다. 이어서 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 주형에 따르고, 냉각시켜 고화시킨다.

액체 형 제제는 용액제, 현탁제 및 유제를 포함한다. 예로는 비경구 주사를 위한 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액으로 언급될 수 있다.

액체 형 제제는 비강내 투여를 위한 용액제를 또한 포함할 수 있다.

흡입에 적합한 에어로졸 제제는 용액 및 분말 형의 고체일 수 있으며, 불활성 압축 기체와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합될 수 있다.

또한 사용 직전에 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 형 제제로 전환되도록 의도된 고체형 제제가 포함된다. 이러한 액체 형은 용액제, 현탁제 및 유제를 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 경피전달 가능하다. 경피 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및/또는 에멀전 형태를 취할 수 있으며, 이러한 목적을 위하여 선행 기술에 공지된 매트릭스 또는 저장기 형태의 경피 패치를 포함할 수 있다.

바람직하게는, 화합물은 경구 투여된다.

바람직하게는, 약제학적 제제는 단위 투여 형이다. 이러한 형에서, 제제는 적절한 양, 예를 들면 원하는 목적을 성취하기 위한 유효량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 분할된다.

제제의 단위 투여량에서 활성 화합물의 양은 다양할 수 있거나, 특정 적용에 따라 약 0.1 mg 내지 1000 mg, 더욱 바람직하게는 약 1 mg 내지 300 mg으로 조정될 수 있다.

사용되는 실제적인 투여량은 환자의 요구 및 치료되는 상태의 중증도에 따라 다양할 수 있다. 특정 상황에 대한 적합한 투여량의 결정은 선행 기술에 공지되어 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량 미만의 적은 투여량으로부터 시작한다. 그후에, 투여량을 투여 환경에서 최적의 효과에 도달할 때까지 조금씩 증가시킨다. 편의상, 총 일일 투여량을 분할하여 필요한 경우 1일동안 수회 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량 및 횟수는 환자의 연령, 증세 및 체격 뿐만 아니라 치료되는 증상의 중증도와 같은 요인을 고려하여 임상주의 판단에 따라 조절된다. 전형적으로 제시되는 투여 섭생은 중양 성장을 차단하기 위하여 2 내지 4회 분할된 투여량으로서, 10 mg 내지 2000 mg/일, 바람직하게는 10 내지 1000 mg/일의 경구 투여이다. 이러한 투여 범위로 투여하는 경우, 화합물은 무독성이다.

하기는 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 투여 형의 실시예이다. 약제학적 조성물 양태에서 본 발명의 범주는 제공된 실시예로 제한되지 않는다.

약제학적 투여 형 실시예

실시예 A

정제

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

제조 방법

적합한 혼합기 중에서 항목 1 및 2번을 10 내지 15분동안 혼합한다. 항목 3번을 사용하여 혼합물을 과립화한다. 필요한 경우, 축축한 과립을 거친 체(예: 1/4", 0.63 cm)를 통해 제분한다. 축축한 과립을 건조시킨다. 필요한 경우, 건조된 과립을 체로 치고, 항목 4번과 혼합하고, 10 내지 15분동안 혼합한다. 항목 5번을 가하고 1 내지 3분동안 혼합한다. 혼합물을 적합한 크기로 압착시키고 적합한 타정기에서 정량한다.

실시예 B

캡슐제

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

제조 방법

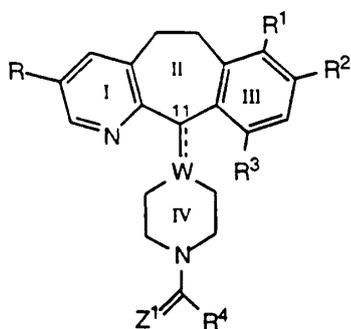
적합한 혼합기중에서 항목 번호 1, 2 및 3을 10 내지 15분동안 혼합한다. 항목 4번을 가하고 1 내지 3분 동안 혼합한다. 혼합물을 적합한 캡슐화 기계에서 적합한 2-조각의 경질 젤라틴 캡슐에 충전한다.

본 발명은 상기된 특정 양태를 병행하여 기술하였지만, 많은 변경, 변화 및 변형이 당해 분야의 전문가들에게 명백할 것이다. 이러한 모든 변경, 변화 및 변형은 본 발명의 요지 및 범주에 포함되어야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식에 의해 나타나는 화합물 또는 이의 N-옥사이드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

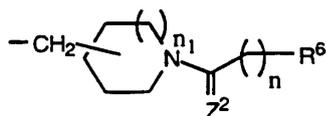


상기 화학식에서,

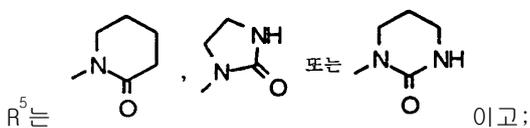
R 및 R²는 할로로부터 독립적으로 선택되며;

R¹ 및 R³는 H 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되나, 단 R¹ 및 R³중의 적어도 하나는 H이며;

W는 이중 결합이 C-11 위치에 존재하는 경우 N, CH 또는 CO이고;



R⁴는 $-(CH_2)_n-R^5$ 또는 $-(CH_2)_n$ 이며;



R⁶는 R⁵ 또는  이며;

Z¹ 및 Z²는 =O 및 =S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

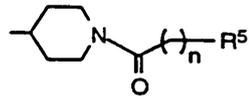
n은 1 내지 6이며;

n₁은 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z¹이 =O인 화합물.

청구항 3



제1항 또는 제2항에 있어서, R⁴가 인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, R⁰이 브로모이며 R²가 클로로 또는 브로모인 화합물.

청구항 5

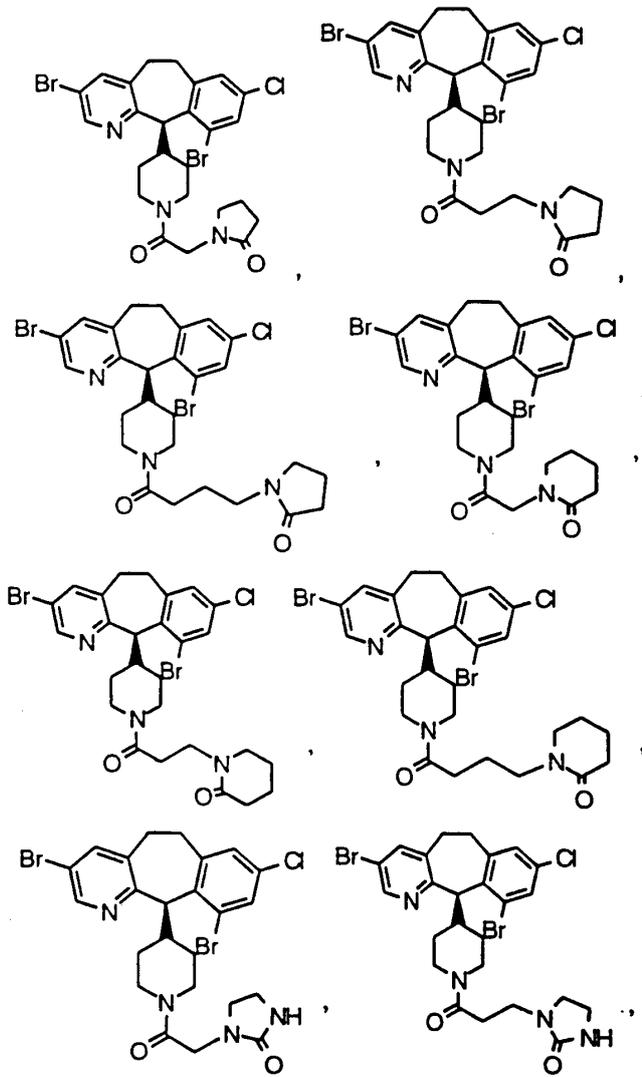
제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, R⁰이 브로모이며, R²가 클로로 또는 브로모이고, R¹이 H이며, R³가 클로로 또는 브로모인 화합물.

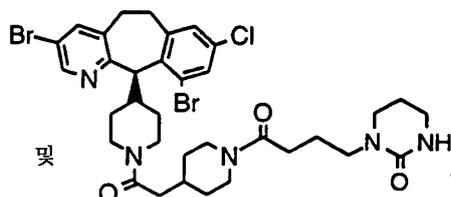
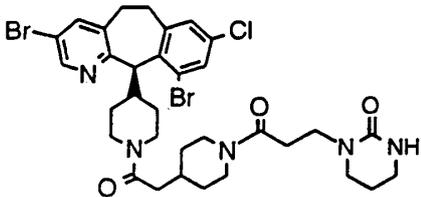
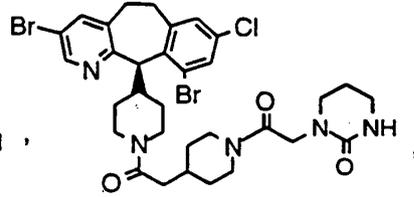
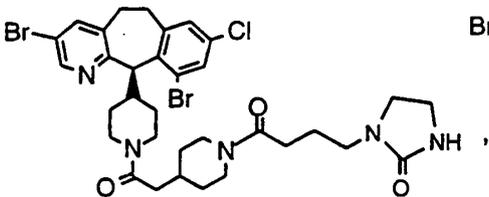
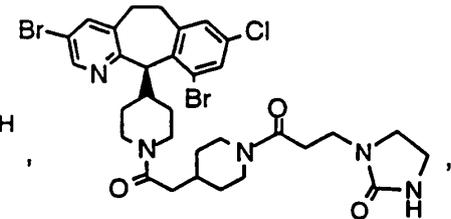
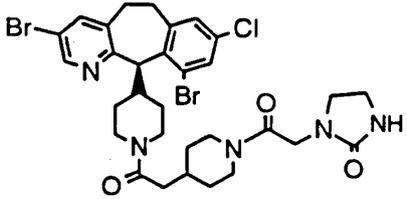
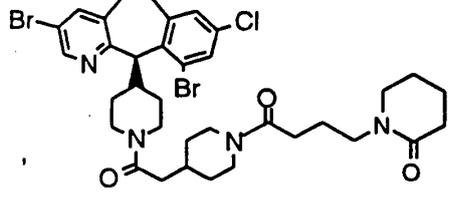
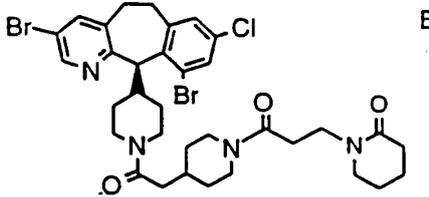
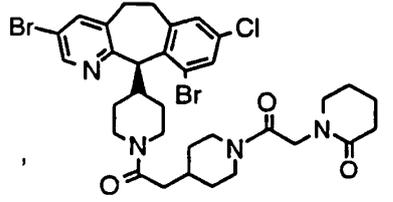
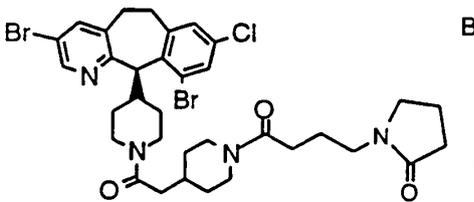
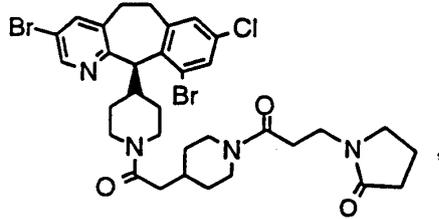
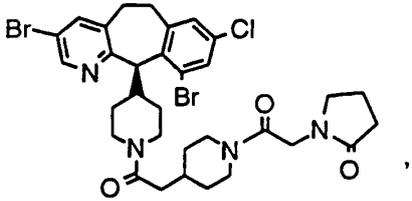
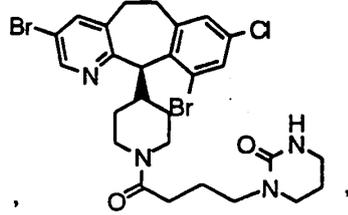
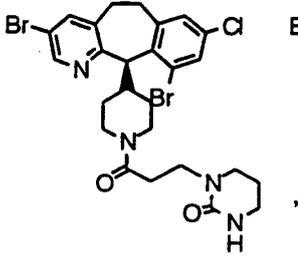
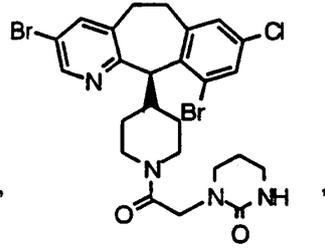
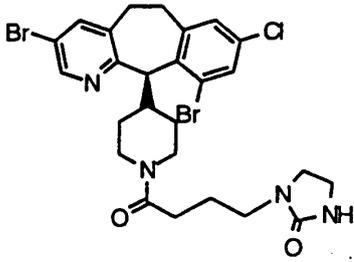
청구항 6

제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, R⁰이 브로모이며, R²가 클로로 또는 브로모이고, R³가 H이며, R¹이 클로로 또는 브로모인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.





및

청구항 8

제1항 내지 제8항중 어느 한 항의 화합물 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 배합되어 포함하는 세포의 비정상적인 성장을 억제하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 9

활성화된 ras 온코진을 발현하는 종양 세포의 처리를 위한 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제8항중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 10

제9항에 있어서, 처리되는 세포가 췌장 종양 세포, 유방 암 세포, 전립선 암 세포, 폐암 세포, 골수 백혈병 종양 세포, 갑상선 소포 종양 세포, 골수이형성 종양 세포, 표피 암종 종양 세포, 방광 암종 종양 세포 또는 결장 종양 세포인 용도.

청구항 11

파르네실 단백질 전이 효소를 억제하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제8항중 어느 한 항의 화합물의 용도.