

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 401/14

(11) 공개번호 특2000-0036103
(43) 공개일자 2000년06월26일

(21) 출원번호	10-1999-7002125		
(22) 출원일자	1999년03월12일		
번역문제출일자	1999년03월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/15905	(87) 국제공개번호	WO 1998/11099
(86) 국제출원출원일자	1997년09월11일	(87) 국제공개일자	1998년03월19일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨 가나		
	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		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 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 인도네시아 시에라리온 유고슬라비아		

(30) 우선권주장	8/711,925 1996년09월13일 미국(US)
(71) 출원인	쉐링 코포레이션 둘락 노먼 씨.
(72) 발명자	미국 뉴저지주 07033 케늘워어스시 개롭핑 힐 로드 2000 타버라스아더지 미국뉴저지주07866록커웨이크레스트우드로드43 뉴로지에프조오지 미국뉴저지주07083유니온줄리어트플레이스2597
(74) 대리인	이병호

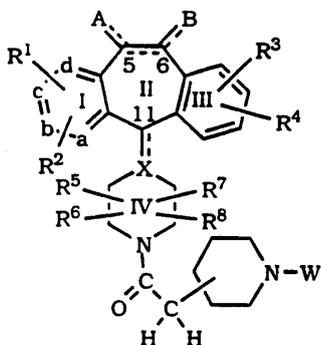
심사청구 : 없음

(54) 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제에 유용한 치환된벤조사이클로헥타피리딘 유도체

요약

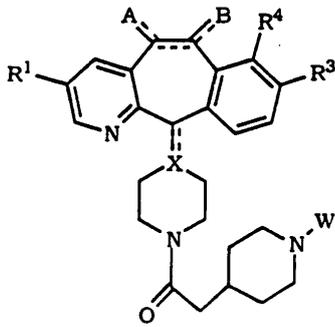
화학식 1.0의 신규 화합물이 기술되어 있다.

화학식 1.0

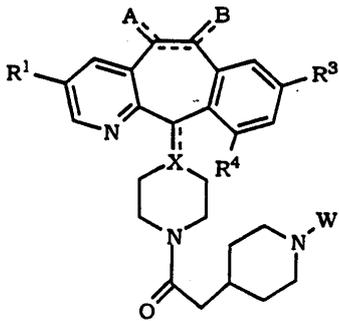


화학식 1.0의 화합물은 화학식 1.4 또는 화학식 1.5의 화합물로 표시된다.

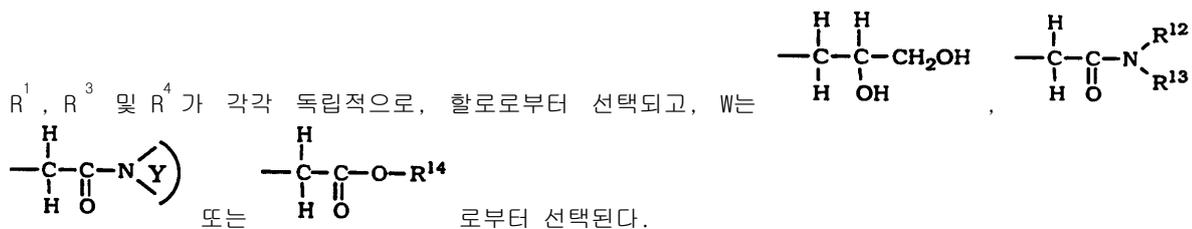
화학식 1.4



화학식 1.5



상기식에서,



파르네실 단백질 트랜스퍼라제 및 종양 세포와 같은 이상 세포의 성장을 억제하는 방법이 또한 기술되어 있다.

색인어

파르네실 단백질 트랜스퍼라제, 치환된 벤조사이클로헥타피리딘 유도체, 비정상적인 세포 성장, 종양 세포, 암, 트리사이클릭 화합물, 종양원성, 티로신 키나제

명세서

배경기술

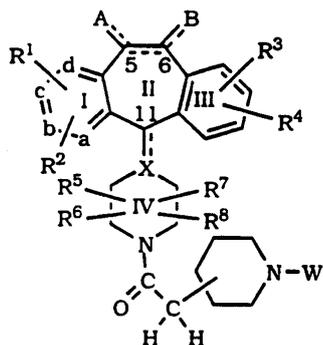
1995년 4월 20일자로 공개된 제W0 95/10516호는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는데 유용한 트리사이클릭 화합물을 기술하고 있다.

파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제제에 대한 통상의 관심의 측면에 비추어, 당해 분야에 환영받는 기여는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제에 유용한 화합물이다. 이러한 기여는 본 발명에 의해 제공된다.

발명의 요약

본 발명은 파르네실 단백질 트랜스퍼라제(FPT)의 억제에 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물은 하기 화학식 1.0으로 나타낸다.

화학식 1.0

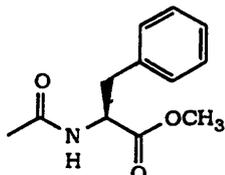


상기식에서,

a, b, c 및 d 중의 하나는 N 또는 NR^9 (여기서, R^9 는 O -, $-\text{CH}_3$ 또는 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 이고, n은 1 내지 3이다)이고, 나머지 a, b, c 및 d 그룹은 CR^1 또는 CR^2 를 나타내거나,

a, b, c 및 d는 각각 독립적으로, CR^1 또는 CR^2 로부터 선택되고,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, H, 할로, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$ (예: $-\text{OCH}_3$), $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$ (예: $-\text{SCH}_3$ 및 $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ (여기서, t는 0, 1 또는 2이다) (예: $-\text{SOCH}_3$ 및 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SCN}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,



, $-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (예: $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ (여기서, R^{75} 는 각각 독립적으로, H 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 로부터 선택된다) (예: $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -3급 부틸 및 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오 (예: 1-메틸-테트라졸-5-일티오와 같은 알킬 치환된 테트라졸-5-일티오), 알킬닐, 알케닐 또는 알킬 (여기서, 알킬 또는 알케닐 그룹은 할로, $-\text{OR}^{10}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되며,

R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로, H, R^1 및 R^2 의 치환체 중의 하나이거나, R^3 및 R^4 는 함께 벤젠 환(환 III)에 융합된 포화되거나 불포화된 C_5 - C_7 환을 나타내고,

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 는 각각 독립적으로, H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, 알킬 또는 아릴 (여기서, 알킬 또는 아릴은 $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 또는 $\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ 에 의해 임의로 치환된다)을 나타내거나, R^5 는 R^6 과 함께 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내거나, R^7 은 R^8 과 함께 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내며,

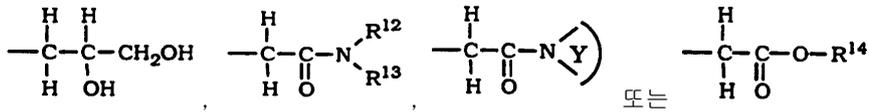
R^{10} 은 H, 알킬, 아릴 또는 아르알킬 (예: 벤질)을 나타내고,

R^{11} 은 알킬 또는 아릴을 나타내며,

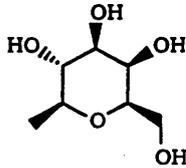
X는 N, CH 또는 11번 탄소 원자에 임의의 이중 결합(점선으로 표시됨)을 함유할 수 있는 C를 나타내고,

5번 및 6번 탄소 원자 사이의 점선은 이중 결합이 존재하는 경우에, A 및 B는 독립적으로, $-\text{R}^{10}$, 할로, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 또는 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 을 나타내고, 5번 및 6번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 존재하지 않는 경우에는, A 및 B는 각각 독립적으로, H_2 , $-(\text{OR}^{11})_2$; H와 할로, 디할로, 알킬과 H, (알킬) $_2$, H와 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, H와 $-\text{OR}^{10}$, $=\text{O}$, 아릴과 H, $=\text{NOR}^{10}$ 또는 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}$ (여기서, p는 2, 3 또는 4이다)를 나타내도록 하는 임의의 이중 결합을 나타내며,

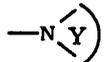
W는 다음의 그룹으로부터 선택되는 그룹을 나타낸다:



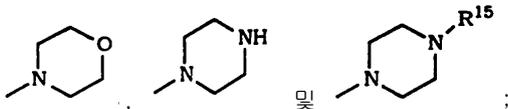
[여기서, R¹²는 (1) H, (2) 알킬(예: 메틸 및 에틸), (3) 아릴 및 (4) 아릴알킬(아르알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, R¹³은 (1) H, (2) 알킬(예: 메틸 및 에틸), (3) 알콕시(예: 메톡시), (4) 헤테로사이클로알킬, 예를 들면, (a) 테트라하이드로피라닐 및 (b) 치환된 테트라하이드로피라닐(여기서, 치환체는 하이드록시 및 하이드록시알킬(예: 하이드록시메틸)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)(예: D-갈락토



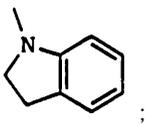
실, 즉 (5) 아릴 및 (6) 아르알킬(예: 벤질)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R¹⁴는 (1) H, (2) 알킬(예: -C(CH₃)₃), (3) 아릴 및 (4) 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 환



은 헤테로사이클로알킬 환(여기서, Y는 탄소 원자 및 임의로, NH, NR¹⁵, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로 원자를 포함하고, 이에 융합되는 아릴 환(예: 페닐)을 임의로 갖는 환의 나머지를 나타내며, 헤테로사이클로알킬 환은 일반적으로 탄소수 4 또는 5개 및 대개는 탄소수 4개를 함유한다)을 나타내고, 그 예로는 다음의 그룹들이 포함되며:



나머지 Y에 아릴 환이 융합된 헤테로사이클로알킬 환의 예로는 다음의 그룹이 포함되고:



R¹⁵는 -C(O)OR¹⁶을 나타내며, R¹⁶은 알킬, 바람직하게는 -C(CH₃)₃을 나타낸다].

본 발명의 화합물은 (i) 시험관 내에서, 게라닐게라닐 단백질 트랜스퍼라제 1이 아닌, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 효능있게 억제하고; (ii) 게라닐게라닐 수용체가 되도록 조작된 형질 전환된 Ras의 형태가 아닌, 파르네실 수용체인 형질 전환된 Ras의 형태에 의해 유도되는 표현형 변화를 차단하며; (iii) 게라닐게라닐 수용체가 되도록 조작된 Ras가 아닌, 파르네실 수용체인 Ras의 세포내 처리를 차단하고; (iv) 형질 전환된 Ras에 의해 유도되는 배양시 비정상적인 세포 성장을 차단한다.

본 발명의 화합물은 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 및 종양 유전자 단백질 Ras의 파르네실화를 억제한다. 따라서, 본 발명은 또한 상기한 유효량의 트리사이클릭 화합물을 투여함으로써 포유동물, 특히 사람에서 파르네실 단백질 트랜스퍼라제(예: ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제)를 억제하는 방법을 제공한다. 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하기 위하여 환자에 본 발명의 화합물을 투여하는 것은 하기 기술되는 암의 치료에 유용하다.

본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 형질 전환된 세포를 포함하는, 세포의 비정상적인 성장을 억제하거나 치료하는 방법을 제공한다. 세포의 비정상적인 성장은 정상적인 조절 메커니즘과 무관한 세포 성장(예: 접촉 억제의 손실)을 의미한다. 이는 (1) 활성화된 Ras 종양 유전자를 발현하는 종양 세포(종양); (2) Ras 단백질이 다른 유전자에서의 종양원성 변이에 의해 활성화되는 종양 세포 및 (3) 이상있는 Ras 활성화가 유발되는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포를 포함한다.

본 발명은 또한 종양 성장의 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물(예: 사람)에 본원에서 기술한 유효량의 트리사이클릭 화합물을 투여함으로써 종양 성장을 억제하거나 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 유효량의 상기한 화합물을 투여함으로써 활성화된 Ras 종양 유전자를 발현하는 종양의 성장을 억제하거나 치료하는 방법을 제공한다. 억제되거나 치료될 수 있는 종양의 예로는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 폐암(예: 폐 선암), 췌장암(예: 외분비 췌장암 등의 췌장암), 결장암(예: 결장 선암 및 결장 선종 등의 결장직장암), 골수성 백혈병(예: 급성 골수성 백혈병(Acute myelogenous leukemia; AML)), 갑상선 소포성 암, 골수형성 이상 증후군(myelodysplastic syndrome; MDS), 방광암, 표피암, 유방암 및 전립선암이 포함된다.

본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 포유동물(예: 사람)에 본원에서 기술한 유효량의 트리사이클릭 화합물을 투여함으로써, Ras 단백질이 다른 유전자에서의 종양 유전자 변이에 의해 비정상적으로 활성화되는, - 즉 Ras 유전자 자체가 종양 유전자 형태로 변이에 의해 활성화되지 않는 - 양성 및 악성 증식성 질환을 억제하거나 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들면, Ras가 티로신 키나제 종양 유전자(예: neu, src, abl, lck 및 fyn)의 변이 또는 과잉 발현으로 인하여 활성화되는 양성 증식성 질환인 신경섬유종증 또는 종양은 본원에 기술한 트리사이클릭 화합물에 의해 억제되거나 치료될 수 있다.

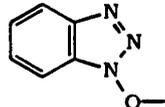
본 발명의 방법에 유용한 트리사이클릭 화합물은 세포의 비정상적인 성장을 억제하거나 치료한다. 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 이들 화합물은 G-단백질 이소프레닐화를 차단하여, 이들을 증식

성 질환(예: 종양 성장 및 암)의 치료에 유용하게 만듦으로써 G-단백질 기능(예: ras p21)의 억제를 통하여 작용할 수 있다고 여겨진다. 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 이들 화합물은 ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제함으로써, ras 형질 전환된 세포에 대하여 항증식성 활성을 나타낸다고 여겨진다.

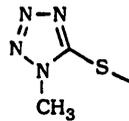
발명의 상세한 설명

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 달리 제시되지 않는 한, 하기에서 정의한 바와 같은 다음의 용어가 사용된다:

MH⁺는 질량 스펙트럼에서 분자의 분자 이온 + 수소를 나타내며;



벤조트리아졸-1-일옥시는 화학식 을 나타내고;



1-메틸-테트라졸-5-일티오는 화학식 을 나타내며;

알케닐은 하나 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합을 갖고, 탄소수 2 내지 12개, 바람직하게는 2 내지 6개 및 가장 바람직하게는 3 내지 6개를 함유하는 직쇄 및 측쇄형의 탄소쇄를 나타내고;

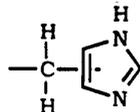
알킬닐은 하나 이상의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 갖고, 탄소수 2 내지 12개, 바람직하게는 2 내지 6개를 함유하는 직쇄 및 측쇄형의 탄소쇄를 나타내며;

알킬(알콕시, 아르알킬 및 헤테로아릴알킬의 알킬 부분을 포함하는)은 직쇄 및 측쇄형의 탄소쇄를 나타내고, 탄소수 1 내지 20개, 바람직하게는 1 내지 6개를 함유하며;

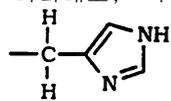
아르알킬은 위에서 정의한 바와 같은 알킬 그룹(여기서, 알킬 그룹은 바람직하게는 -CH₂-이다)에 결합된, 하기에서 정의하는 바와 같은 아릴 그룹(예: 벤질)을 나타내고;

아릴(아르알킬의 아릴 부분을 포함하는)은 탄소수 6 내지 15개를 함유하고, 하나 이상의 방향족 환(예: 아릴은 페닐 환이다)을 가지며, 하나 이상의 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 페녹시, CF₃, 아미노, 알킬 아미노, 디알킬아미노, -COOR¹⁰ 또는 -NO₂에 의해 임의로(예: 1 내지 3) 치환되는 카보사이클릭 그룹(이때, 카보사이클릭 그룹의 가능한 치환 가능한 탄소 원자는 가능한 결합점으로서 간주된다)을 나타내며;

-CH₂-이미다졸릴은 -CH₂-에 이미다졸 환의 치환 가능한 탄소 중의 하나에 의해 결합된 이미다졸릴 그룹을



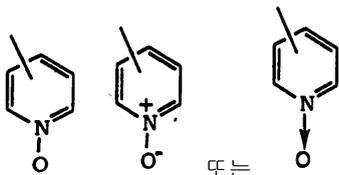
나타내고, 즉 그룹 , 예를 들면, -CH₂-(2-, 4- 또는 5-)이미다졸릴, 예를 들면, 그룹



을 나타내고;

할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타내며;

헤테로아릴-은 O, S 및 N으로부터 선택되고, 카보사이클릭 환 구조를 차단하며 방향족 특성을 제공하기에 충분한 수의 비국소 pi 전자를 갖는 하나 이상의 헤테로 원자를 가지며, R³ 및 R⁴에 의해 임의로 치환되는 사이클릭 그룹[이때, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 바람직하게는 탄소수 2 내지 14개를 함유하며, 그 예로는 (2-, 4- 또는 5-)이미다졸릴, 트리아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜 또는 피리딜 N-옥사이드(R³ 및 R⁴에 의해 임의로 치환됨)(여기서, 피리딜 N-옥사이드는 다음과 같이 나타낼 수 있다:

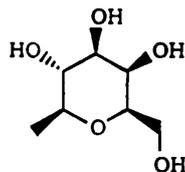


가 있다]을 나타내고;

헤테로아릴알킬(헤테로아르알킬)은 위에서 정의한 바와 같은 알킬 그룹, 바람직하게는 -CH₂-인 알킬 그룹에 결합되는, 위에서 정의한 바와 같은 헤테로아릴 그룹(예: -CH₂-(4- 또는 5-)이미다졸릴)을 나타내며;

헤테로사이클로알킬은 탄소수 3 내지 15개, 바람직하게는 4 내지 6개를 함유하고, -O-, -S- 및 -NR¹⁰으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 그룹에 의해 차단되는 포화된 직쇄 또는 측쇄형의

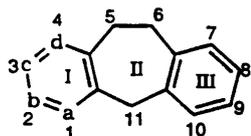
카보사이클릭 환을 나타내고, 적절한 헤테로사이클로알킬 그룹에는 (1) 2- 또는 3-테트라하이드로푸라닐, (2) 2- 또는 3-테트라하이드로티에닐, (3) 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, (4) 2- 또는 3-피롤리디닐, (5) 2- 또는 3-피페라지닐, (6) 2- 또는 4-디옥사닐, (7) 테트라하이드로피라닐 및 (8) 치환된 테트라하이드로피라닐[여기서, 치환체는 하이드록시 및 하이드록시알킬(예: 하이드록시메틸), 예를 들면, D-갈락토실, 예



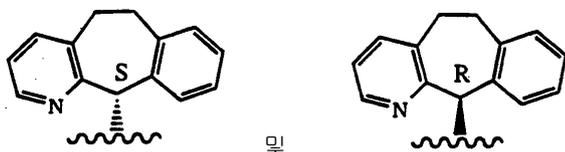
를 들면, 그룹 로부터 선택된다]이 포함된다.

다음의 용매 및 시약은 본 명세서에서 제시되는 약어로 표시된다: 에탄올(EtOH), 메탄올(MeOH), 아세트산(HOAc 또는 AcOH), 에틸 아세테이트(EtOAc), N,N-디메틸포름아미드(DMF), 트리플루오로아세트산(TFA), 트리플루오로아세트산 무수물(TFAA), 1-하이드록시벤조-트리아졸(HOBT), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드(DEC), 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드(DIBAL) 및 4-메틸모르폴린(NMM).

치환체 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 의 위치는 번호매긴 환 구조를 기본으로 한다:

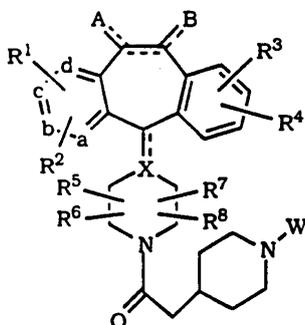


당해 분야의 숙련가는 또한 C-11 결합의 S 및 R 입체화학이 다음과 같음을 이해할 것이다:

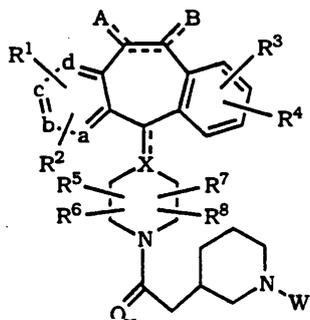


화학식 1.0의 화합물에는 기본 피페리디닐 그룹이 4- 또는 3-피페리디닐 그룹인 다음의 화합물이 포함된다:

화학식 1.1



화학식 1.1A

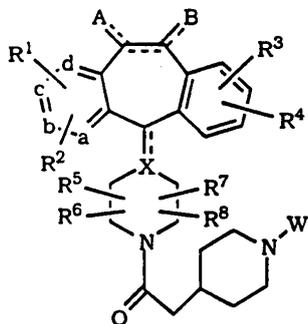


화학식 1.0의 화합물에는 R^2 및 R^4 가 H이고, R^1 및 R^3 이 할로(바람직하게는, 독립적으로, Br 및 Cl로부터

선택됨)인 화합물이 포함된다. 예를 들면, R^1 이 Br이고, R^3 이 Cl이다. 이들 화합물에는 R^1 이 3번 위치에 존재하고, R^3 이 8번 위치에 존재하는, 예를 들면, 3-Br 및 8-Cl인 화합물이 포함된다. 화학식 1.0의 화합물에는 또한 R^2 가 H이고, R^1 , R^3 및 R^4 는 할로((바람직하게는, 독립적으로, Br 및 Cl로부터 선택됨)인 화합물이 포함된다.

바람직하게는, 화학식 1.0의 화합물은 다음의 화학식 1.1의 화합물로 나타낸다:

화학식 1.1



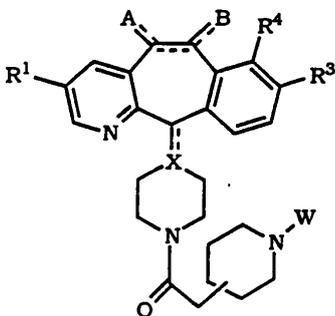
상기식에서,

모든 치환체는 화학식 1.0에서 정의한 바와 같다.

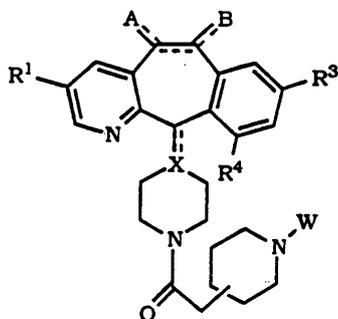
바람직하게는, R^2 가 H이고, R^1 , R^3 및 R^4 는 할로이며, a는 N이고, b, c 및 d는 탄소이며, A 및 B는 각각 H_2 이고, C5 및 C6 사이의 임의의 결합은 존재하지 않으며, X는 CH이고, R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 H이다. 보다 바람직하게는, R^1 , R^3 및 R^4 는 독립적으로, Br 및 Cl로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, R^1 은 Br이며, R^3 및 R^4 는 독립적으로 Cl 및 Br로부터 선택된다.

보다 바람직하게는, 화학식 1.0의 화합물은 다음의 화학식 1.2 및 화학식 1.3의 화합물로 표시되며, 가장 바람직하게는 화학식 1.4 및 화학식 1.5의 화합물로 표시된다:

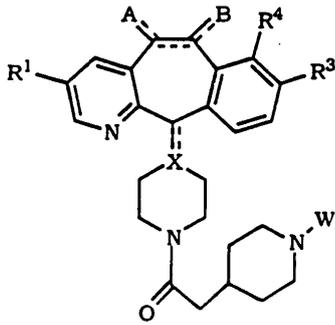
화학식 1.2



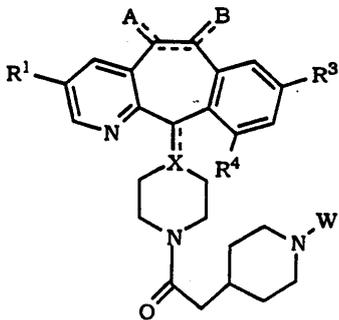
화학식 1.3



화학식 1.4



화학식 1.5



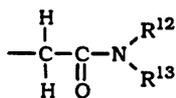
상기식에서,

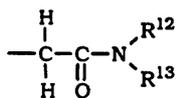
R^1 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로, 할로, 바람직하게는 Br 및 Cl로부터 선택되며,

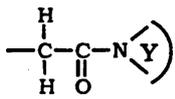
A, B, X 및 W는 화학식 1.0에서 정의한 바와 같다.

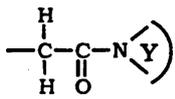
보다 바람직하게는, A 및 B는 각각 H_2 이고, C5 및 C6 사이의 임의의 결합은 존재하지 않으며, X는 CH이다.

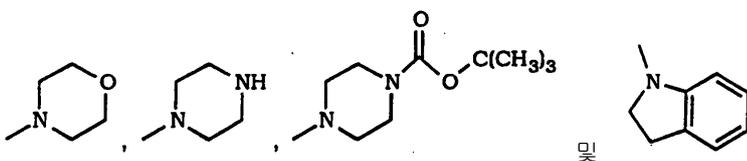
가장 바람직하게는, R^1 은 Br이고, R^3 및 R^4 는 독립적으로, Br 또는 Cl이며, 보다 더 바람직하게는, R^3 은 Cl 이고, R^4 는 Br이며, A 및 B는 각각 H_2 이고, C5 및 C6 사이의 임의의 결합은 존재하지 않으며, X는 CH이고, R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 H이다.

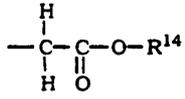


W가 를 나타내는 경우에, 바람직하게는 R^{12} 는 H, 알킬(가장 바람직하게는, 메틸 또는 에틸) 및 아르알킬(가장 바람직하게는, 벤질)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 바람직하게는 R^{13} 은 H, 알킬(가장 바람직하게는, 메틸 또는 에틸), 알콕시(가장 바람직하게는, 메톡시), 아르알킬(가장 바람직하게는, 벤질) 및 헤테로사이클로알킬(가장 바람직하게는, D-갈락토실)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, (1) R^{12} 및 R^{13} 은 H이고, (2) R^{12} 는 알킬(예: 메틸)이며, R^{13} 은 알콕시(예: 메톡시)이고, (3) R^{12} 는 알킬이며, R^{13} 은 알킬이고(예: R^{12} 및 R^{13} 이 모두 에틸임), (4) R^{12} 는 헤테로사이클로알킬(예: D-갈락토실)이며, R^{13} 은 H이거나, (5) R^{12} 는 아르알킬(예: 벤질)이고, R^{13} 은 H이다.



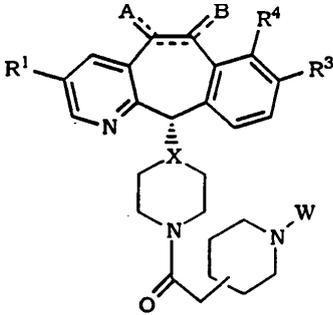
W가 를 나타내는 경우에, 헤테로사이클로알킬 환 은 바람직하게는 다음의 그룹으로부터 선택된다:



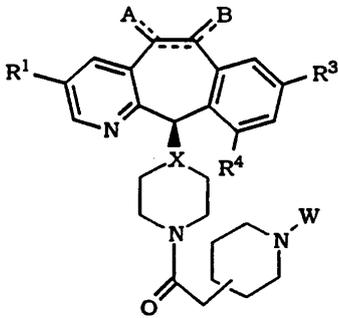


W가 H 또는 NO_2 이고, R^1 , R^3 및 R^4 는 할로인 화학식 1.2A 및 화학식 1.3A의 화합물이 바람직하다.

화학식 1.2A

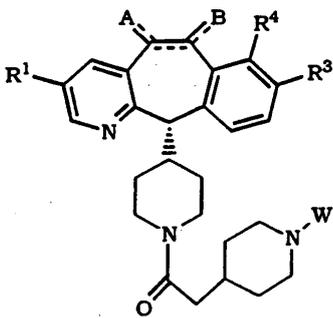


화학식 1.3A

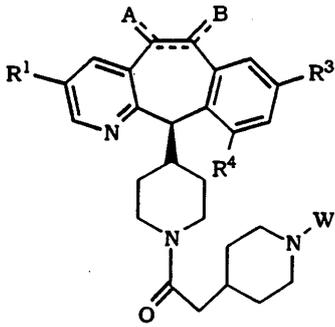


본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 1.4A 및 화학식 1.5A의 화합물로 나타낸다.

화학식 1.4A



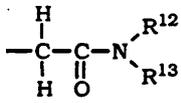
화학식 1.5A



상기식에서,

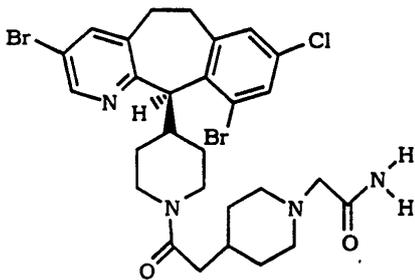
R^1 , R^3 및 R^4 는 할로이고,

나머지 치환체는 위에서 정의한 바와 같으며, 화학식 1.5A의 화합물이 보다 바람직하다.

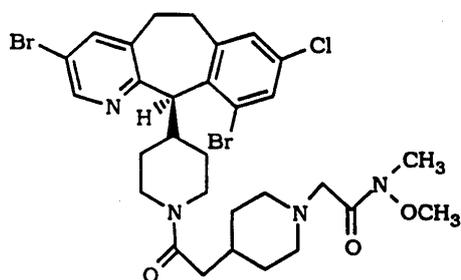


W가 인 화학식 1.0의 대표적인 화합물에는 화학식 2.0, 화학식 3.0, 화학식 4.0, 화학식 5.0 및 화학식 6.0의 화합물이 포함된다:

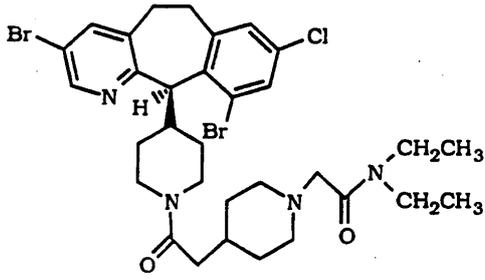
화학식 2.0



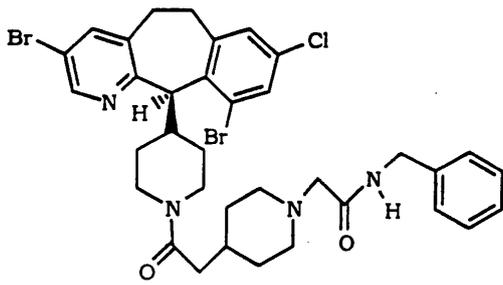
화학식 3.0



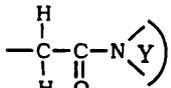
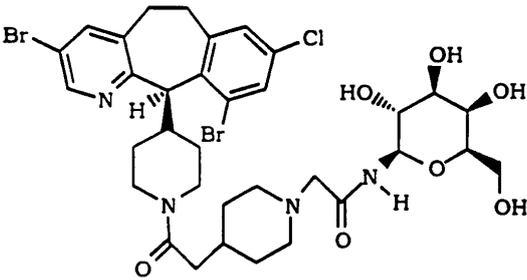
화학식 4.0



화학식 5.0

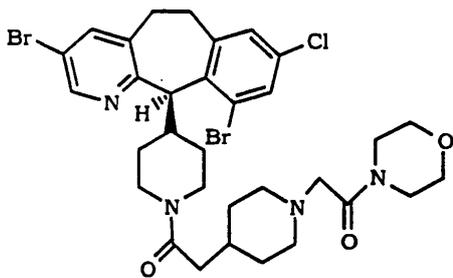


화학식 6.0

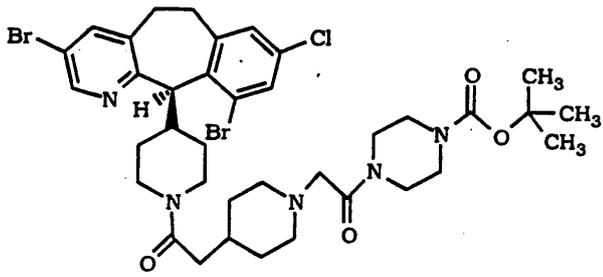


W가 인 화학식 1.0의 대표적인 화합물에는 화학식 7.0, 화학식 8.0, 화학식 9.0 및 화학식 10.0의 화합물이 포함된다:

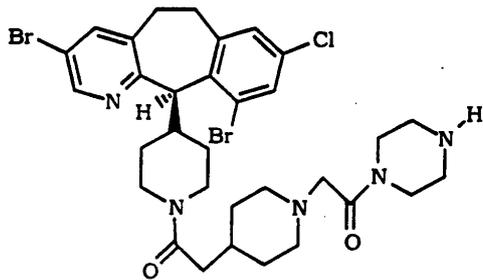
화학식 7.0



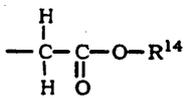
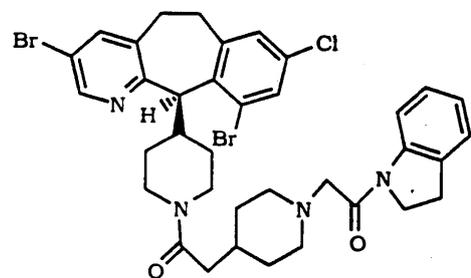
화학식 8.0



화학식 9.0

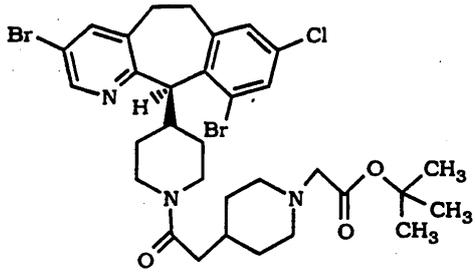
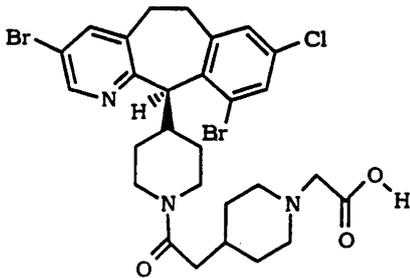


화학식 10.0

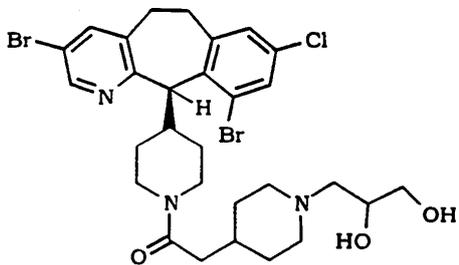


W가
이 포함된다:

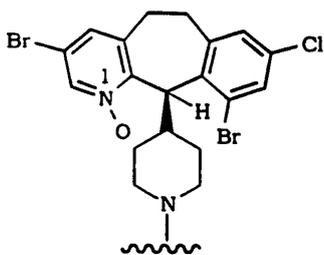
인 화학식 1.0의 대표적인 화합물에는 다음의 화학식 11.0 및 화학식 11.1의 화합물

화학식 11.0**화학식 11.1**

화학식 1.0의 대표적인 화합물에는 화학식 20.0의 화합물이 포함된다:

화학식 20.0

본 발명의 화합물에는 또한 1-N-옥사이드, 즉 예를 들면, 화학식 1.6의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이나 용매화물이 포함된다:

화학식 1.6

상기식에서,

~~~~~ 는 화합물의 나머지 부분을 나타낸다.

화합물의 광학 회전((+) 또는 (-))은 25°C에서 메탄올 또는 에탄올에서 측정한다.

본 발명은 무정형 상태 또는 결정성 상태인 상기의 화합물을 포함한다.

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

본 발명의 특정 화합물은 아트롭트 이성체(atropisomer)(즉, 7원 환이, 10-브로모 치환체의 존재로 인하여, 11번 탄소 원자가 융합된 벤젠 환 평면의 위 또는 아래에 위치하도록 고정된 형태인 화합물)를 포함하는, 상이한 이성체성 형태(예: 에난티오머 및 디아스테레오 이성체)로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 형태 및 라세미 혼합물을 포함하는, 혼합된 형태인 이러한 모든 이성체를 시도하였다. 엔올 형태도 또한 포함된다.

특정의 트리사이클릭 화합물은 본래 산성으로, 예를 들면, 카복실 또는 페놀성 하이드록시 그룹을 갖는 화합물이다. 이들 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 금 및 은 염이 포함될 수 있다. 또한, 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민 및 N-메틸글루카민 등의 약제학적으로 허용되는 아민과 염을 형성한다.

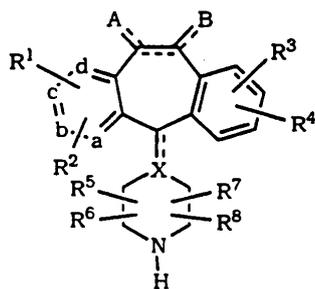
특정의 염기성 트리사이클릭 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염(예: 산 부가염)을 형성한다. 예를 들면, 피리도-질소 원자는 강산과 염을 형성할 수 있는 반면에, 염기성 치환체(예: 아미노 그룹)를 갖는 화합물은 또한 보다 약산과 염을 형성한다. 염 형성에 적합한 산의 예로는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산과 당해 분야의 전문가에게 잘 공지되어 있는 다른 무기산 및 카복실산이 있다. 염은 유리 염기 형태를 통상의 방법으로 염을 생성하기에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

이러한 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 범위 내에서 약제학적으로 허용되는 염으로 간주되며, 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위한 상응하는 화합물의 유리 형태와 대등한 것으로 여겨진다.

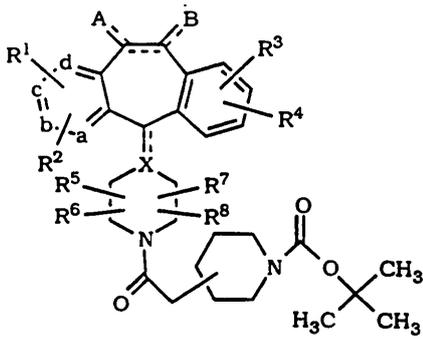
본 발명의 화합물은 본 명세서에 각각 참조로 인용된 1995년 4월 20일자로 공개된 제W0 95/10516호, 1995년 3월 24일자로 출원된 특허원 제08/410,187호, 1995년 12월 22일자로 출원된 특허원 제08/577,951호(현재, 포기됨) 및 1996년 3월 13일자로 출원된 특허원 제08/615,760호(현재, 포기됨), 1997년 7월 3일자로 공개된 제W0 97/23478호(제08/577,951 및 08/615,760호의 기술 사상을 기재함), 1996년 9월 13일자로 출원된 특허원 제08/711,925호 및 1997년 6월 17일자로 출원된 특허원 제08/877,453호에 기술된 방법 및 하기에 기술되는 방법에 따라 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물은 하기 화학식 12.0의 화합물을 약 25°C의 DMF 중에서 DEC/HOBT/NMM과 함께 약 18시간 동안 적절히 보호된 피페리디닐 아세트산(예: 1-N-3급 부톡시카보닐피페리디닐 아세트산)과 반응시켜 화학식 13.0의 화합물을 수득함으로써 제조할 수 있다.

### 화학식 12.0



### 화학식 13.0

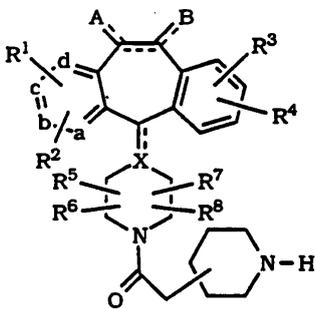


상기식에서,

모든 치환체는 화학식 1.0에서 정의한 바와 같다.

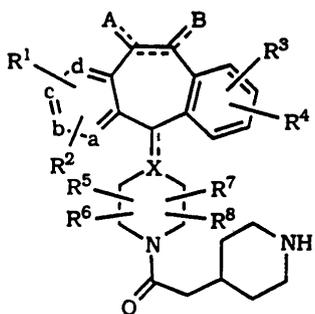
그 다음에, 화학식 13.0의 화합물은 디옥산 및 메탄올 중에서 TFA 또는 10% 황산과 반응시킨 다음, NaOH와 반응시켜 화학식 14.0의 화합물을 수득한다.

### 화학식 14.0

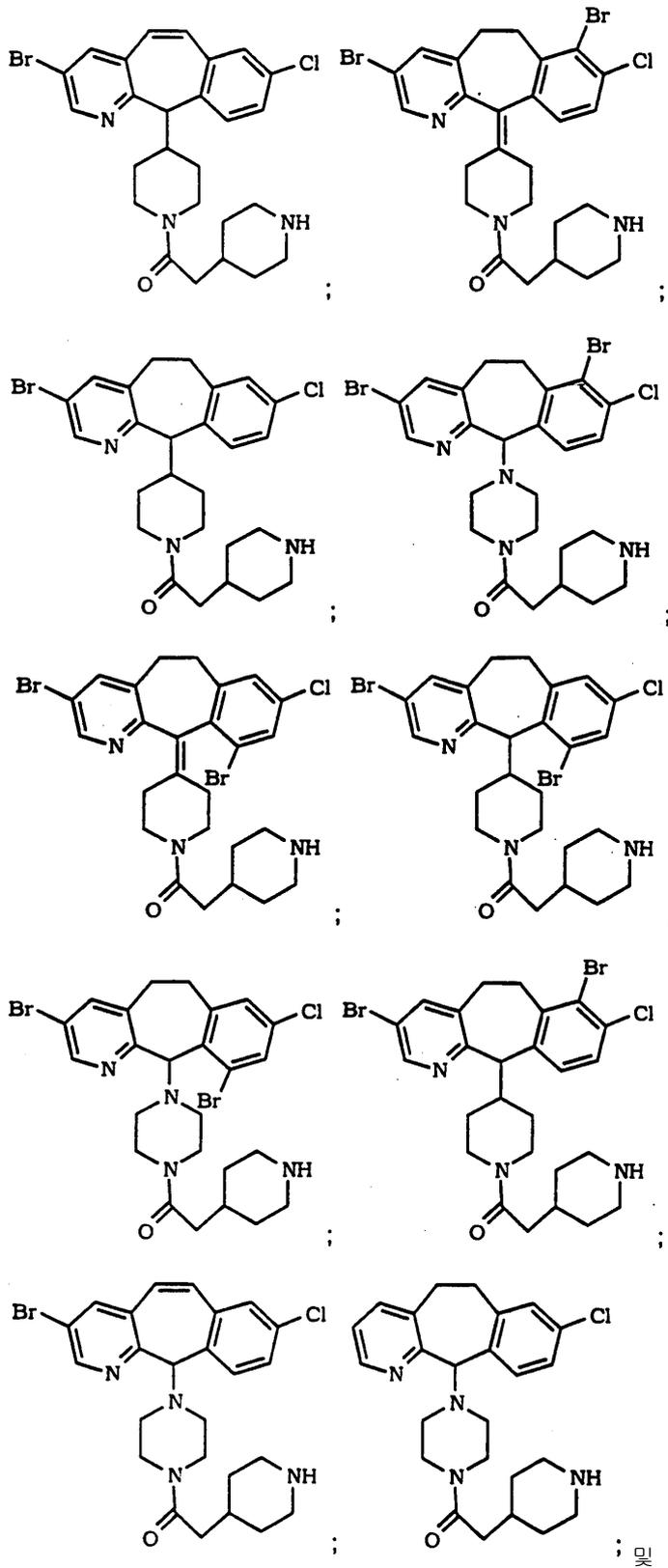


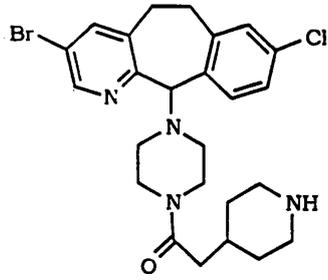
예를 들면, 화학식 15.0의 화합물은 화학식 12.0의 화합물을 상기한 바와 같은 1-N-3급 부톡시-카보닐피페리딘-4-아세트산과 반응시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 15.0



예를 들면, 화학식 15.0의 화합물에는 다음의 화합물이 포함된다:

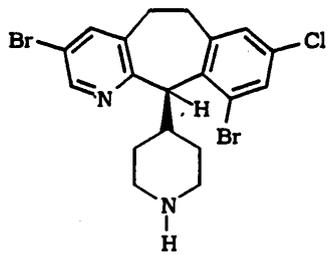




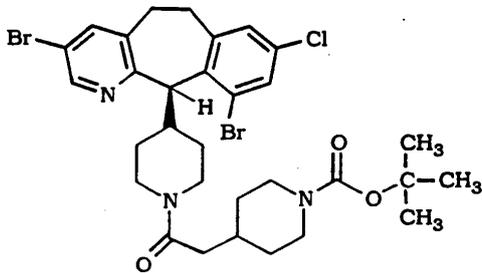
이들 화합물의 제조 방법은 하기의 제조 실시예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13에 각각 기술되어 있다.

본 발명의 화합물은 하기 화학식 12.1의 화합물을 약 25°C의 DMF 중에서 DEC/HOBT/NMM과 함께 약 18시간 동안 적절히 보호된 피페리딘 아세트산(예: 1-N-3급 부톡시카보닐피페리딘 아세트산)과 반응시켜 화학식 13.1의 화합물을 수득함으로써 제조할 수 있다.

### 화학식 12.1

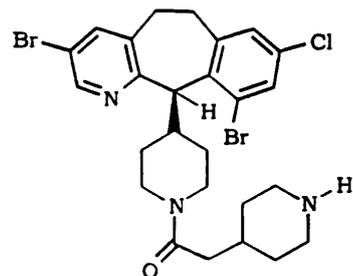


### 화학식 13.1



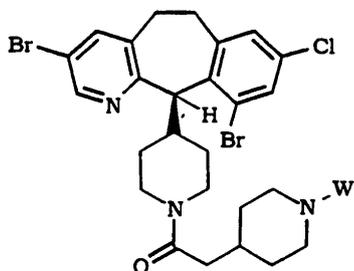
그 다음에, 화학식 13.1의 화합물은 디옥산 및 메탄올 중에서 TFA 또는 10% 황산과 반응시킨 다음, NaOH와 반응시켜 화학식 15.1의 화합물을 수득한다.

### 화학식 15.1



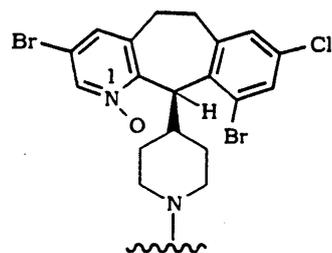
화학식 1.7로 나타내는 본 발명의 아미드 화합물은 화학식 15.1의 화합물을 디메틸포름아미드 중에서 커플링제(예: DEC 및 HOBt)의 존재하에 적절한 카복실산과 반응시켜 제조할 수 있다. 또는, 화학식 15.1의 화합물을 용매(예: 피리딘) 중에서 산 클로라이드 또는 산 무수물과 반응시킬 수 있다.

### 화학식 1.7

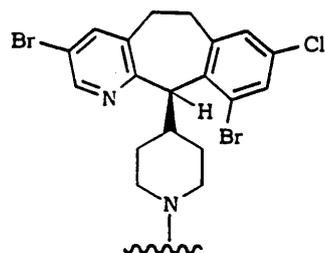


1-N-O 그룹을 갖는 화학식 1.6의 화합물은 다음의 화학식 1.8의 상응하는 피리딘 화합물로부터 메타-클로로퍼옥시벤조산을 사용한 산화에 의해 제조할 수 있다:

### 화학식 1.6



### 화학식 1.8

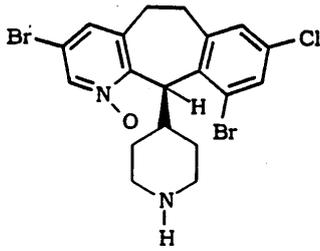


이 반응은 적절한 유기 용매, 예를 들면, 디클로로메탄(대개는 무수물) 또는 메틸렌 클로라이드 중에서 적절한 온도에서 수행하여 트리사이클릭 한 계의 한 1의 1번 위치에 N-O 치환체를 갖는 본 발명의 화합물을 수득한다.

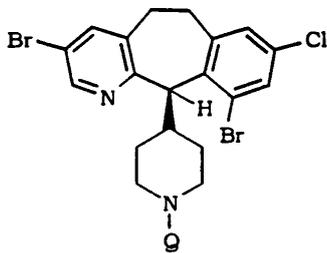
일반적으로, 트리사이클릭 출발 반응물의 유기 용매 용액은 m-클로로퍼옥시벤조산을 가하기 전에 약 0°C로 냉각시킨다. 그 다음에, 반응물은 반응 도중에 실온으로 가온한다. 목적 생성물은 표준 분리 방법을 사용하여 회수할 수 있다. 예를 들면, 반응 혼합물은 적절한 염기의 수용액(예: 포화 중탄산나트륨 또는 NaOH(예: 1N NaOH))으로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조시킬 수 있다. 생성물을 함유하는 용액은 진공하에 농축시킬 수 있다. 생성물은 표준 방법에 의해, 예를 들면, 실리카 겔을 사용하는 크로마토그래피(예: 선풍 칼럼 크로마토그래피)에 의해 정제할 수 있다.

또한, N-O 화합물은 화학식 12.1A의 중간체로부터 m-클로로퍼옥시벤조산 및 화학식 12.1B의 화합물을 사용하는 상기의 산화 방법에 의해 제조할 수 있다:

## 화학식 12.1A



## 화학식 12.1B



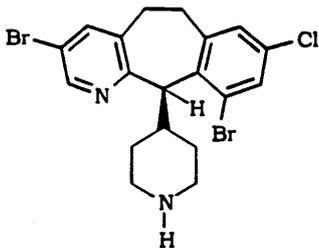
상기식에서,

Q는 보호 그룹(예: BOC)이다.

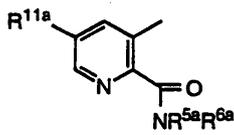
산화 후에, 보호 그룹은 당해 분야에 잘 공지된 기술에 의해 제거한다. 그 다음에, N-O 중간체는 본 발명의 화합물을 제조하기 위하여 다시 반응시킨다.

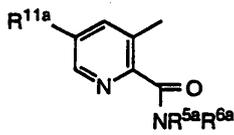
화학식 12.0의 화합물에는 다음 화학식 12.1의 화합물이 포함된다:

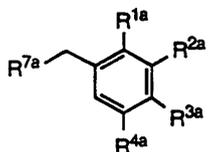
화학식 12.1



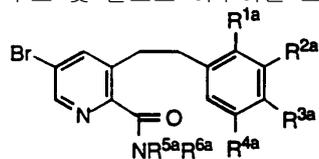
화학식 12.1의 화합물은 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들면, 제WO 95/10516호, 미국 특허 제5,151,423호 및 하기에 기술되는 방법에 따라 제조한다. 상기의 중간체 화합물은 또한 다음의 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다:



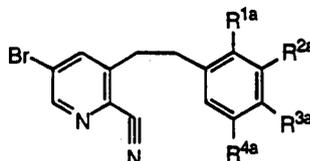
(a) 화학식 의 아마이드 [여기서,  $R^{11a}$ 는 Br이고,  $R^{5a}$ 는 수소이며,  $R^{6a}$ 는  $C_1-C_6$  알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;  $R^{5a}$ 는  $C_1-C_6$  알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며,  $R^{6a}$ 는 수소이고;  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$ 는 독립적으로,  $C_1-C_6$  알킬 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나,  $R^{5a}$  및  $R^{6a}$ 는 이들이 결합된 질소와 함께 탄소수 4 내지 6개를 포함하거나, 3 내지 5개의 탄소 원자 및 -O- 및  $-NR^{9a}$ -(여기서,  $R^{9a}$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬 또는 페닐이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나의 헤테로 잔기를 포함하는 환을 형성한다]



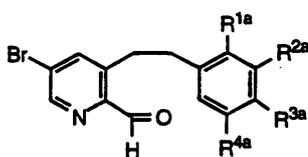
를 강염기의 존재하에 화학식  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^{1a})_3(\text{R}^{2a})_2(\text{R}^{3a})_1(\text{R}^{4a})_1(\text{R}^{7a})_1$  의 화합물 (여기서,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$  및  $\text{R}^{4a}$ 는 독립적으로, 수소 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,  $\text{R}^{7a}$ 는 Cl 또는 Br이다)과 반응시켜, 화학식



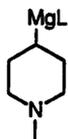
의 화합물을 수득하는 단계;



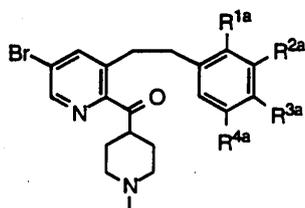
(b) 단계 (a)의 화합물을 (i)  $\text{POCl}_3$ 과 반응시켜 화학식  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^{1a})_3(\text{R}^{2a})_2(\text{R}^{3a})_1(\text{R}^{4a})_1(\text{R}^{7a})_1$  의 화합물을 수득하거나,



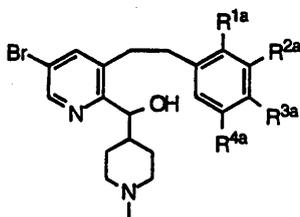
(ii) DIBALH와 반응시켜 화학식  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^{1a})_3(\text{R}^{2a})_2(\text{R}^{3a})_1(\text{R}^{4a})_1(\text{R}^{7a})_1$  의 화합물을 수득하는 단계;



(c) 시아노 화합물 또는 알데히드를 화학식  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^{1a})_3(\text{R}^{2a})_2(\text{R}^{3a})_1(\text{R}^{4a})_1(\text{R}^{7a})_1$  의 피페리딘 유도체(여기서, L은 Cl 및 Br로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 이탈 그룹이다)와 반응시켜, 각각 하기 화학식의 케톤 또는 알코올을 수득하는 단계:



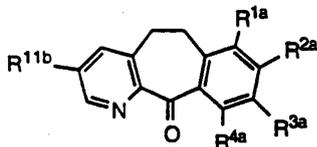
또는



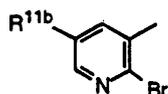
(d) (i) 케톤을  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 를 사용하여 폐환시켜 점선이 이중 결합을 나타내는 화학식 13.0a의 화합물을 수득하거나,

(d)(ii) 알코올을 다중 인산을 사용하여 폐환시켜 점선이 단일 결합을 나타내는 중간체 화합물을 수득하는 단계.

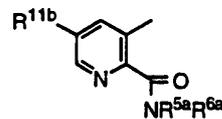
WO 제95/10516호, 미국 특허 제5,151,423호 및 하기에 기술되는 중간체 화합물의 제조 방법은 트리사이클



릭 케톤 중간체를 사용한다. 화학식  $\text{C}_{10}\text{H}_7(\text{R}^{11a})_1(\text{R}^{1a})_2(\text{R}^{2a})_2(\text{R}^{3a})_2(\text{R}^{4a})_1$  (여기서,  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$  및  $\text{R}^{4a}$ 는 독립적으로, 수소 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 이러한 중간체는,

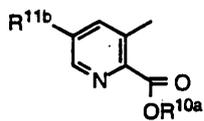


(a) 화학식  $\text{C}_5\text{H}_3(\text{R}^{11b})_1(\text{Br})_1$  의 화합물을 (i) 팔라듐 촉매 및 일산화탄소의 존재하에 화학식  $\text{C}_5\text{H}_3(\text{R}^{11b})_1(\text{Br})_1$  (여기

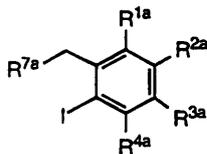


서,  $\text{R}^{5a}$  및  $\text{R}^{6a}$ 는 상기 방법에서 정의한 바와 같다)의 아민과 반응시켜, 화학식  $\text{C}_5\text{H}_3(\text{R}^{11b})_1(\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a})_1$  의 아미드를 수득하거나;

(ii) 팔라듐 촉매 및 일산화탄소의 존재하에 화학식 R<sup>10a</sup>OH(여기서, R<sup>10a</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 저급 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이

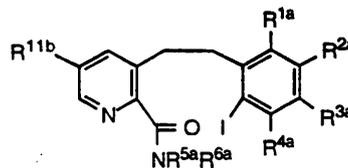


클로알킬이다)의 알콜과 반응시켜 화학식  $\text{NR}^{\text{5a}}\text{R}^{\text{6a}}$ 의 에스테르를 수득한 다음, 에스테르를 화학식  $\text{NHR}^{\text{5a}}\text{R}^{\text{6a}}$ 의 아민과 반응시켜 아미드를 수득하는 단계;



(b) 아미드를 강염기의 존재하에 화학식

(여기서, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup> 및 R<sup>7a</sup>는 위에서

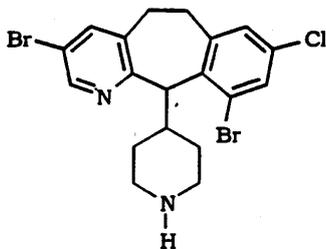


정의한 바와 같다)의 요오도 치환된 벤질 화합물과 반응시켜 화학식  $\text{NR}^{\text{5a}}\text{R}^{\text{6a}}$ 의 화합물을 수득하는 단계; 및

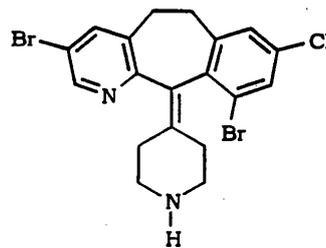
(c) 단계 (b)의 화합물을 화학식 R<sup>8a</sup>MgL(여기서, R<sup>8a</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, L은 Br 또는 Cl이다)의 시약을 사용하여 폐환시키되, 단 폐환 전에, R<sup>5a</sup> 또는 R<sup>6a</sup>가 수소인 화합물은 적절한 N-보호 그룹과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

하기 화학식 12.2의 화합물의 (+)-이성체는 효소 촉매화된 에스테르 교환 반응을 포함하는 방법을 사용하여 높은 에난티오 선택성으로 제조할 수 있다. 바람직하게는, 화학식 12.3의 라세미 화합물을 효소(예: Toyobo LIP-300) 및 아실화제(예: 트리플루오로에틸 이소부티레이트)와 반응시킨 다음, 생성된 (+)-아미드를 당해 분야에 잘 공지된 기술에 의해 (-)-에난토머릭 아민으로부터 분리하고, 이어서 (+)-아미드를, 예를 들면, 산(예: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)과 환류시킴으로써 가수분해하여, 생성된 화합물을 당해 분야에 잘 공지된 기술에 의해 DIBAL을 사용하여 환원시켜, 화학식 12.2의 상응하는 광학성이 풍부한 (+)-이성체를 수득한다. 또한, 화학식 12.3의 라세미 화합물은 먼저, 화학식 12.2의 상응하는 라세미 화합물로 환원시킨 다음, 상기한 바와 같은 효소(예: Toyobo LIP-300) 및 아실화제로 처리하여 (+)-아미드를 수득하고, 이어서 이를 가수분해하여 광학성이 풍부한 (+)-이성체를 수득한다.

### 화학식 12.2

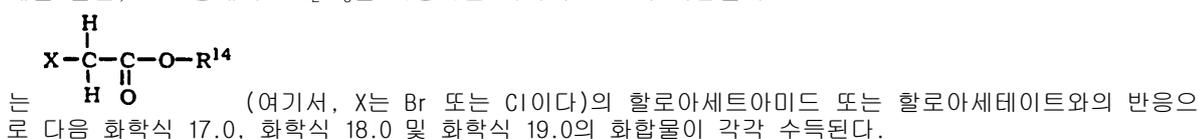
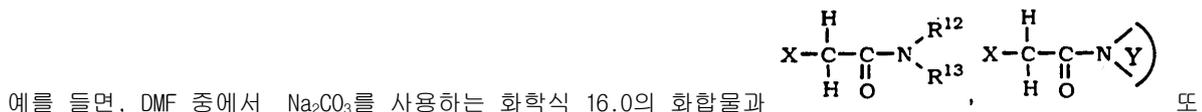
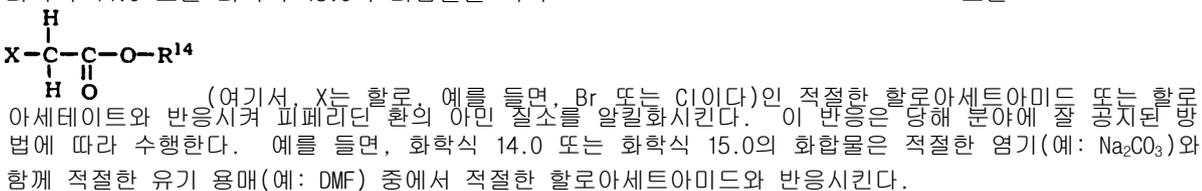
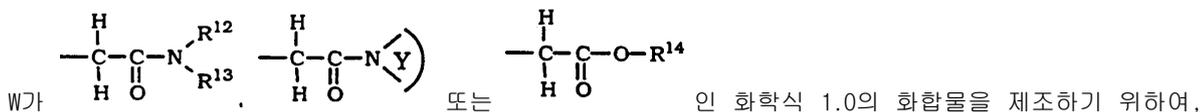


### 화학식 12.3

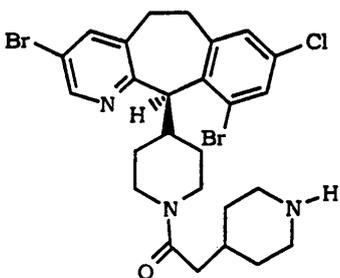


당해 분야의 숙련가는 다른 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 치환체를 갖는 화학식 1.0의 화합물이 상기의 효소법에 의해

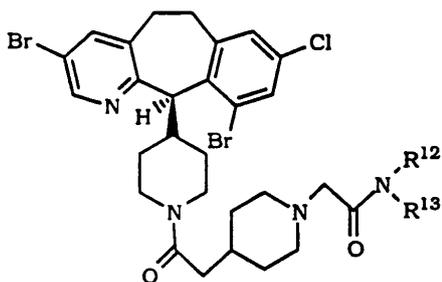
제조될 수 있음을 알 수 있을 것이다.



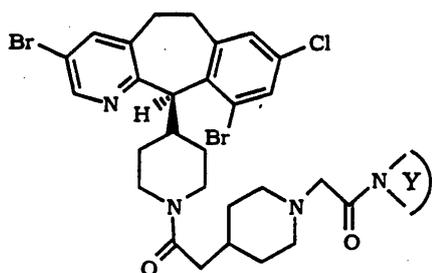
**화학식 16.0**



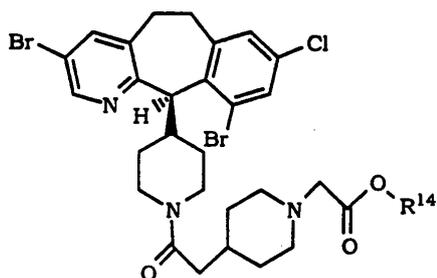
**화학식 17.0**



## 화학식 18.0



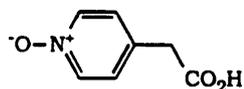
## 화학식 19.0



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

## 실시예

## 제조 실시예 1



## 단계 A:



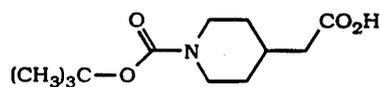
에틸 4-피리딜아세테이트 10g(60.5mmol) 및 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  120ml를  $-20^\circ\text{C}$ 에서 혼합하고, MCPBA 10.45g(60.5mmol)을 가한 다음,  $-20^\circ\text{C}$ 에서 1시간에 이어서,  $25^\circ\text{C}$ 에서 67시간 동안 교반한다. 추가로, MCPBA 3.48g(20.2mmol)을 가한 다음,  $25^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 교반한다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$ (수성)로 세척한 다음, 물로 세척한다.  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 진공하에 잔사로 농축시켜 크로마토그래피(실리카 겔, 2%~5.5% (메탄올 중 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )하여, 생성물 화합물 8.12g을 수득한다. 질량 스펙트럼:  $\text{MH}^+ = 182.15$ .

단계 B:



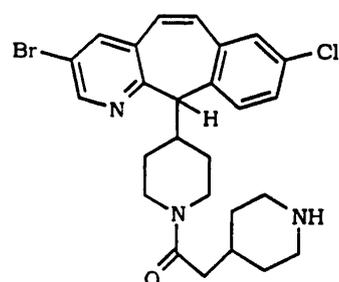
단계 A의 생성물 3.5g(19.3mmol), EtOH 17.5ml 및 10% NaOH(수성) 96.6ml를 혼합하고, 혼합물을 67°C에서 2시간 동안 가열한다. 2N HCl(수성)을 가하여 pH를 2.37로 조절하고, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 무수 EtOH 200ml를 가하고, 셀라이트<sup>R</sup>를 통하여 여과한 다음, 필터 케이크를 무수 EtOH 50ml씩으로 2회 세척한다. 합한 여액을 진공하에 농축시켜 표제 화합물 2.43g을 수득한다.

제조 실시예 2

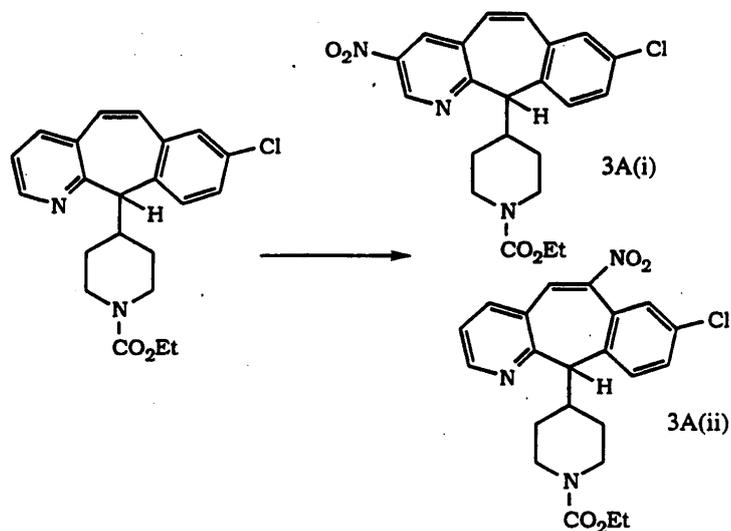


표제 화합물은 PCT 국제특허 공보 제W095/10516호에 기술된 방법을 통하여 제조한다.

제조 실시예 3



단계 A:

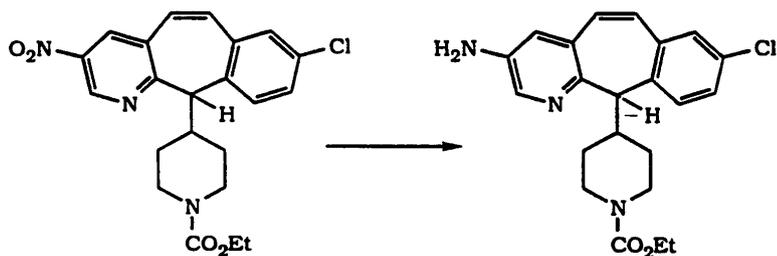


8-클로로-11-(1-에톡시-카보닐-4-피페리디닐)-11H-벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-b]피리딘 14.95g(39mmol) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  150ml를 혼합하고,  $(n\text{Bu})_4\text{NNO}_3$  13.07g(42.9mmol)을 가한 다음, 혼합물을 0°C로 냉각시킨다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20ml 중의 TFAA 6.09ml(42.9mmol)의 용액을 1.5시간 동안 서서히 적가한다. 혼합물을 0°C에서 밤새 방치시킨 다음, 포화  $\text{NaHCO}_3$ (수성), 물 및 염수로 차례로 세척한다. 유기 용액을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 진공하에 잔사로 농축시켜, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산 구배)하여, 두 생성물 화합물 3A(i) 및 3A(ii)를 각각 4.32g 및 1.90g 수득한다.

화합물 3A(i)에 대한 질량 스펙트럼:  $\text{MH}^+ = 428.2$ ;

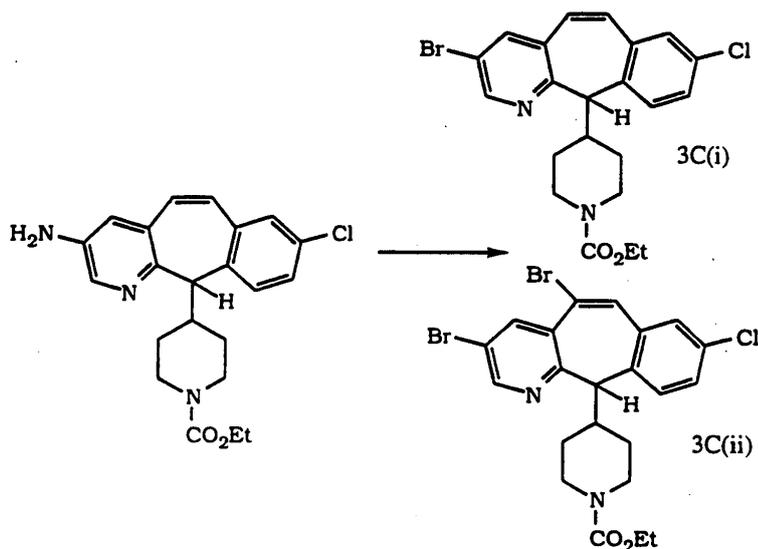
화합물 3A(ii)에 대한 질량 스펙트럼:  $MH^+ = 428.3$ .

단계 B:



단계 A로부터 수득한 생성물 3A(i) 22.0g(51.4mmol), 85% EtOH(수성) 150ml, Fe 분말 25.85g(0.463 mole) 및  $CaCl_2$  2.42g(21.8mmol)을 혼합하고, 밤새 환류 가열한다. Fe 분말 12.4g(0.222 mole) 및  $CaCl_2$  1.2g(10.8mmol)을 가하고, 환류하에 2시간 동안 가열한다. 새로운 Fe 분말 12.4g(0.222 mole) 및  $CaCl_2$  1.2g(10.8mmol)을 가하고, 환류하에 2시간 이상 동안 가열한다. 뜨거운 혼합물은 셀라이트<sup>R</sup>를 통하여 여과하고, 셀라이트<sup>R</sup>를 뜨거운 EtOH 50ml로 세척한 다음, 여액을 진공하에 잔사로 농축시킨다. 무수 EtOH 100ml를 가하고, 잔사로 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, MeOH/ $CH_2Cl_2$  구배)하여, 생성물 화합물 16.47g 수득한다.

단계 C:

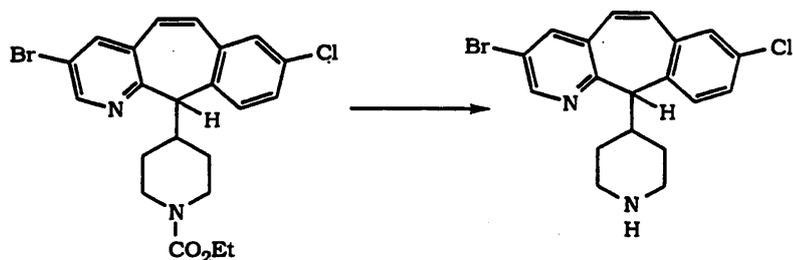


단계 B로부터 수득한 생성물 16.47g(41.4mmol) 및 48% HBr(수성) 150ml를 혼합하고,  $-3^{\circ}C$ 로 냉각시킨다. 브롬 18ml를 서서히 적가한 다음, 물 85ml 중의  $NaNO_2$  8.55g(0.124 mole)의 용액을 서서히 적가한다.  $-3^{\circ}C$  내지  $0^{\circ}C$ 에서 45분 동안 교반한 다음, 50% NaOH(수성)를 가하여 pH 10으로 조절한다. EtOAc로 추출하고, 추출물을 염수로 세척한 다음, 추출물을  $Na_2SO_4$ 로 건조시킨다. 잔사로 농축시킨 다음, 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산 구배)하여, 두 개의 생성물 화합물 3C(i) 및 3C(ii)를 각각 10.6g 및 3.28g 수득한다.

화합물 3C(i)에 대한 질량 스펙트럼:  $MH^+ = 461.2$ ;

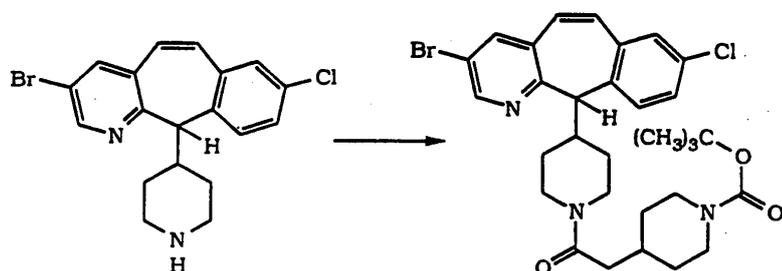
화합물 3C(ii)에 대한 질량 스펙트럼:  $MH^+ = 539$ .

단계 D:



단계 C로부터 수득한 생성물 3C(i)을 진한 HCl에 용해시켜 가수분해하고, 약 100°C에서 약 16시간 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, 1M NaOH(수성)를 사용하여 중화시킨다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜, 여과한 다음, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 466.9.

단계 E:



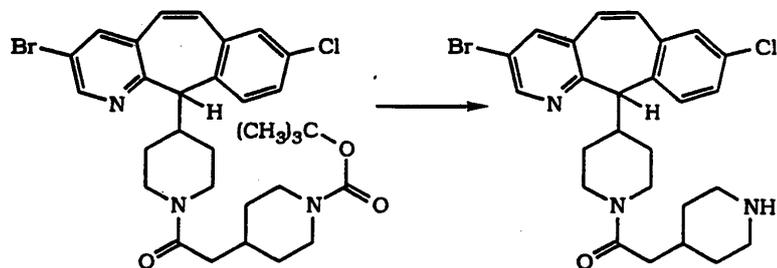
단계 D로부터 수득한 표제 화합물 1.160g(2.98mmol)을 DMF 20mL에 용해시키고, 실온에서 교반한 다음, 4-메틸모르폴린 0.3914g(3.87mmol), DEC 0.7418g(3.87mmol), HOBt 0.5229g(3.87mmol) 및 1-N-3급 부톡시카보닐-피페리딘-4-아세트산 0.8795g(3.87mmol)을 가한다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 다음, 진공하에 잔사로 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 물 사이에 분배시킨다. 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub>(수성), 10% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(수성) 및 염수로 차례로 세척한다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하여 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + NH<sub>3</sub>)하여 생성물 1.72g을 수득한다, 융점 94.0 내지 94.5°C; 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 616.3.

원소 분석:

계산치 - C, 60.54; H, 6.06; N, 6.83

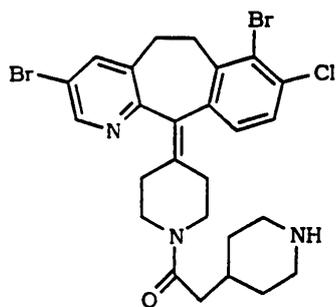
실측치 - C, 59.93; H, 6.62; N, 7.45.

단계 F:

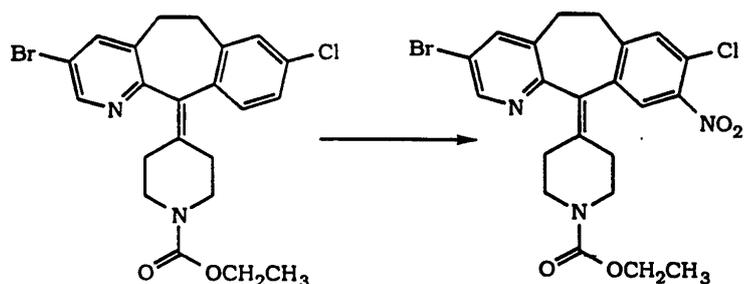


단계 E로부터 수득한 생성물 1.67g(2.7mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20mL를 혼합한 다음, 0°C에서 교반한다. TFA 20mL를 가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 1N NaOH(수성)를 사용하여 염기성화시킨다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜, 여과한 다음, 진공하에 농축시켜 생성물 1.16g을 수득한다, 융점 140.2 내지 140.8°C; 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 516.2.

## 제조 실시예 4



## 단계 A:



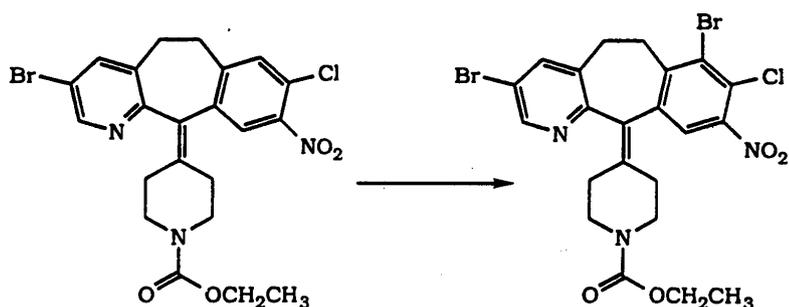
4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 25.86g(55.9mmol) 및 진한  $H_2SO_4$  250ml를  $-5^\circ C$ 에서 혼합한 다음,  $NaNO_3$  4.8g(56.4mmol)을 가하고, 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 얼음 600g으로 붓고, 진한  $NH_4OH$ (수성)를 사용하여 염기성화시킨다. 혼합물을 여과하고, 물 300ml로 세척한 다음,  $CH_2Cl_2$  500ml로 추출한다. 추출물을 물 200ml로 세척한 다음,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하여 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10% EtOAc/ $CH_2Cl_2$ )하여, 생성물 24.4g(86% 수율)을 수득한다. 융점: 165 내지  $167^\circ C$ . 질량 스펙트럼:  $MH^+ = 506(Cl)$ .

## 원소 분석:

계산치 - C, 52.13; H, 4.17; N, 8.29

실측치 - C, 52.18; H, 4.51; N, 8.16

## 단계 B:



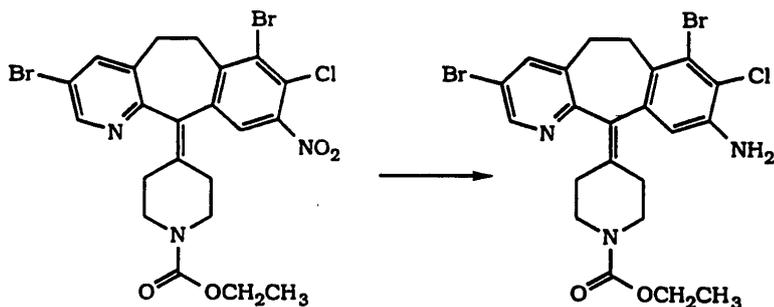
단계 A의 생성물 20g(40.5mmol) 및 진한  $H_2SO_4$  200ml를  $20^\circ C$ 에서 혼합한 다음, 혼합물을  $0^\circ C$ 로 냉각시킨다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸-히단토인 7.12g(24.89mmole)을 혼합물에 가하고,  $20^\circ C$ 에서 3시간 동안 교반한다.  $0^\circ C$ 로 냉각시키고, 추가의 디브로모히단토인 1.0g(3.5mmol)을 가한 다음,  $20^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 얼음 400g으로 붓고,  $0^\circ C$ 에서 진한  $NH_4OH$ (수성)를 사용하여 염기성화시킨 다음, 생성된 고체를 여과에 의해 수거한다. 고체를 물 300ml로 세척한 다음, 아세톤 200ml에 슬러리화하고, 여과하여 생성물 19.79g(85.6% 수율)을 수득한다. 융점: 236 내지  $237^\circ C$ , 질량 스펙트럼:  $MH^+ = 584(Cl)$ .

## 원소 분석:

계산치 - C, 45.11; H, 3.44; N, 7.17

실측치 - C, 44.95; H, 3.57; N, 7.16

단계 C:



Fe 충전물 25g(447mmol), CaCl<sub>2</sub> 10g(90mmol) 및 90:10 EtOH/물 700ml 중의 단계 B의 생성물

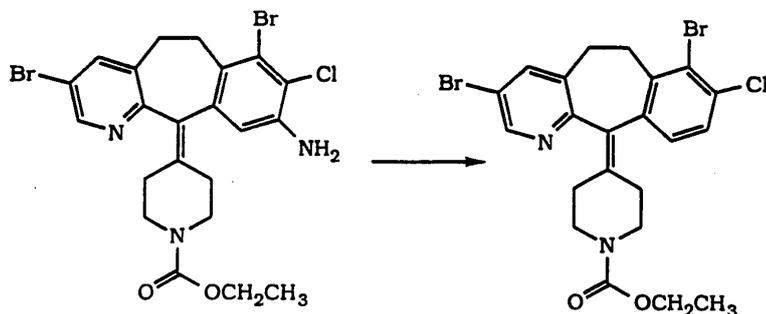
20g(34.19mmol)의 현탁액을 50℃에서 혼합한다. 혼합물을 방배 환류 가열하고, 셀라이트<sup>R</sup>를 통하여 여과한 다음, 필터 케이크를 뜨거운 EtOH 200ml씩으로 2회 세척한다. 여액을 합하고 세척하여, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 600ml로 추출하고, 물 300ml로 세척한 다음, MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 여과하고, 진공하에 잔사로 농축시킨 다음, 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여, 생성물 11.4g(60% 수율)을 수득한다. 융점 211 내지 212℃, 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 554(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:



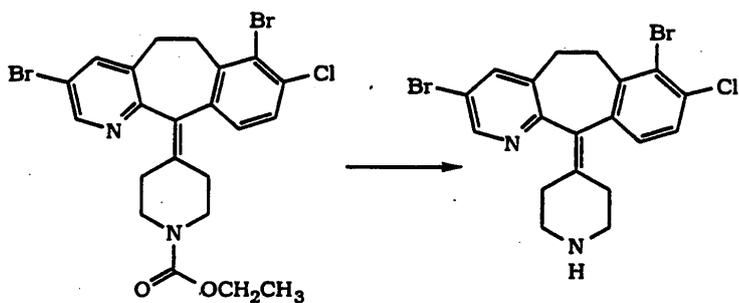
단계 C의 생성물 20g(35.9mmol)을 -10℃에서 진한 HCl(수성) 120ml 중의 NaNO<sub>2</sub> 8g(116mmole)의 용액에 분획으로 천천히 적가한다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 50% H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> 150ml(1.44 mol e)를 0℃에서 1시간에 걸쳐 천천히 적가한다. 0℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 얼음 600g으로 붓고, 진한 NH<sub>4</sub>OH(수성)를 사용하여 염기성화시킨다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 300ml씩으로 2회 추출하고, 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 여과하여 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 25% EtOAc/헥산)하여, 생성물 13.67g(70% 수율)을 수득한다. 융점 163 내지 165℃, 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 539(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 6.8g(12.59mmol) 및 진한 HCl(수성) 100ml를 혼합하고, 85°C에서 밤새 교반한다. 혼합물을 냉각시키고, 얼음 300g으로 부은 다음, 진한 NH<sub>4</sub>OH(수성)를 사용하여 염기성화시킨다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 300ml 씩으로 2회 추출하고, 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 여과하여 진공하에 잔사로 농축시킨 다음, 크로마토그래피(실리카 겔, 10% MeOH/EtOAc + 2% NH<sub>4</sub>OH(수성))하여, 표제 생성물 5.4g(92% 수율)을 수득한다. 융점 172 내지 174°C, 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 467(FAB).

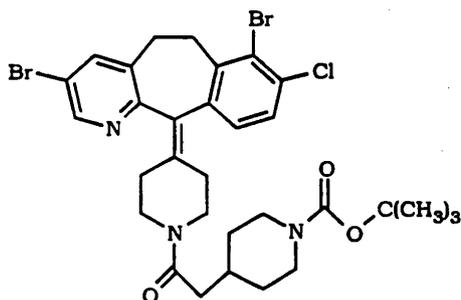
원소 분석:

계산치 - C, 48.69; H, 3.65; N, 5.97

실측치 - C, 48.83; H, 3.80; N, 5.97

단계 F:

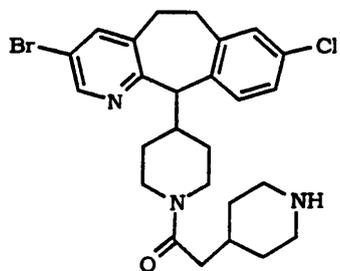
필수적으로, 하기의 제조 실시예 5의 단계 C와 동일한 방법에 따라, 상기 단계 E로부터 수득한 표제 화합물을 1-N-3급 부톡시카보닐피페리딘-4-아세트산과 반응시켜 다음 화학식의 화합물을 수득한다.



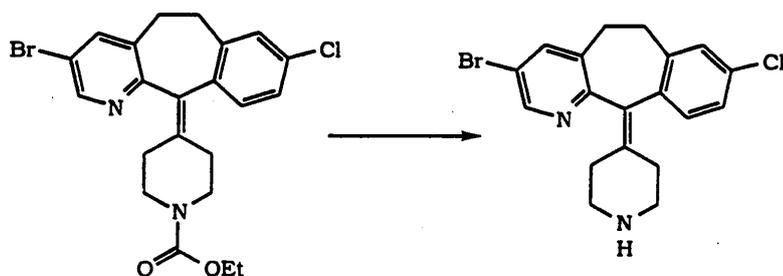
단계 G:

필수적으로, 하기의 제조 실시예 5의 단계 D와 동일한 방법에 따라, 상기 단계 F로부터 수득한 표제 화합물을 탈보호시켜 제조 실시예 4의 표제 화합물을 수득한다.

제조 실시예 5

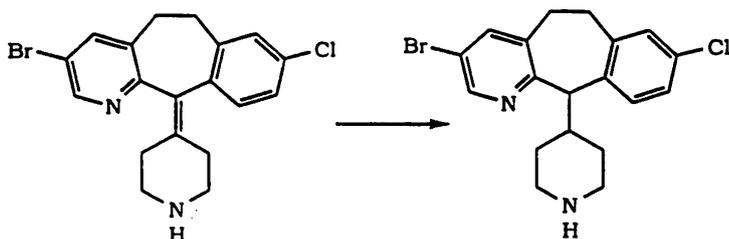


단계 A:



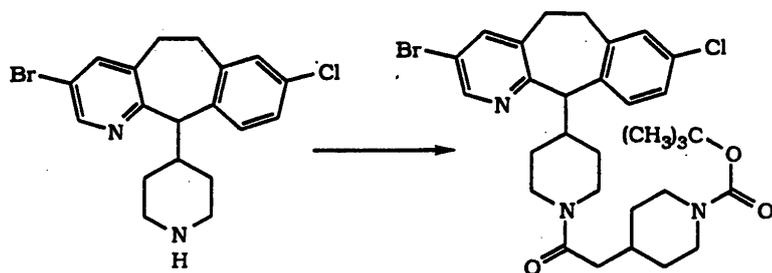
제조 실시예 3, 단계 D에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 통하여 4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 2.42g을 가수분해하여, 생성물 1.39g(69% 수율)을 수득한다.

단계 B:



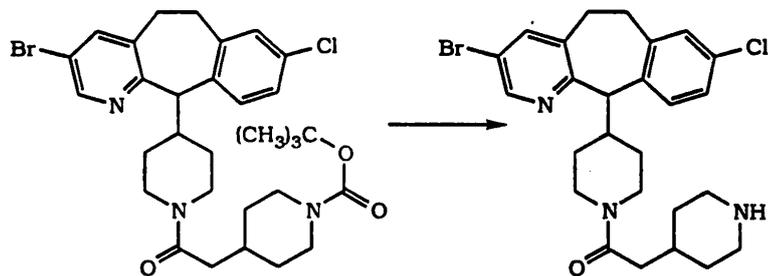
단계 A의 생성물 1g(2.48mmol) 및 무수 톨루엔 25ml를 혼합한 다음, 톨루엔 중의 1M DIBAL 2.5ml를 가하고, 혼합물을 환류하에 가열한다. 0.5시간 후에, 추가로 톨루엔 중의 1M DIBAL 2.5ml를 가하고, 1시간 동안 환류하에 가열한다(반응은 50% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + NH<sub>4</sub>OH(수성)를 사용하여 TLC로 모니터한다). 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl(수성) 50ml를 가한 다음, 5분 동안 교반한다. 1N NaOH(수성) 100ml를 가한 다음, EtOAc 150ml씩으로 3회 추출한다. 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하여 진공하에 농축시킨 다음, 표제 화합물 1.1g을 수득한다.

단계 C:



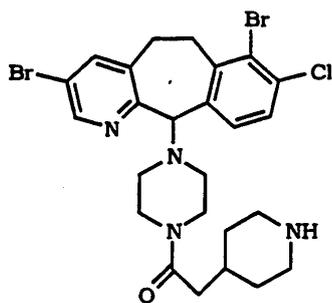
단계 B의 표제 화합물 0.501g(1.28mmol) 및 무수 DMF 20ml를 혼합하고, 1-N-3급 부톡시카보닐-피페리딘-4-아세트산 0.405g(1.664mmol), DEC 0.319g(1.664mmol), HOBt 0.225g(1.664mmol) 및 4-메틸모르폴린 0.168g(1.664mmol)을 가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 진공하에 잔사로 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150ml와 포화 NaHCO<sub>3</sub>(수성) 150ml 사이에 분배시킨다. 수성상을 추가의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150ml로 추출한다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 500 ml 헥산, 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0.1% NH<sub>4</sub>OH(수성) 1 l 에 이어서, 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0.1% NH<sub>4</sub>OH(수성) 1 l)하여 생성물 0.575g을 수득한다, 융점 115 내지 125°C; 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 616.

단계 D:



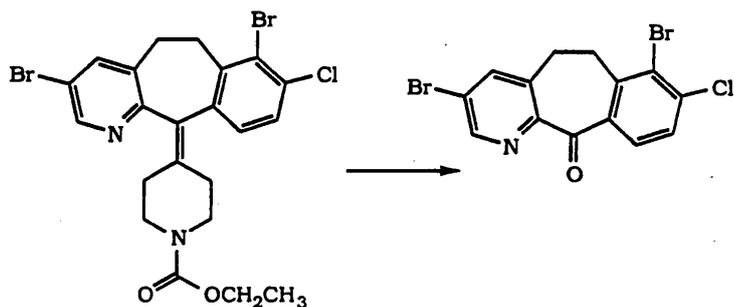
단계 C의 생성물 0.555g(0.9mmol) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  15ml를 혼합한 다음, 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨다. TFA 15ml를 가하고,  $0^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반한다. 40 내지  $45^\circ\text{C}$ 에서 진공하에 잔사로 농축시킨 다음,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  150ml와 포화  $\text{NaHCO}_3$ (수성) 100ml 사이에 분배시킨다. 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100ml로 추출하고, 추출물을 합한 다음,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 진공하에 농축시켜 생성물 0.47g을 수득한다, 융점 140 내지  $150^\circ\text{C}$ ; 질량 스펙트럼:  $\text{MH}^+ = 516$ .

제조 실시예 6



[(+)- 및 (-)-이성체 뿐만 아니라, 라세미체]

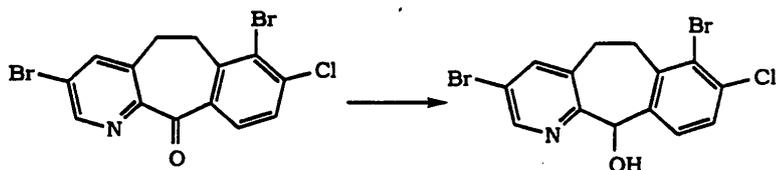
단계 A:



제조 실시예 4, 단계 D의 생성물 16.6g(0.03 mole)을  $\text{CH}_3\text{CN}$  및 물의 3:1 용액( $\text{CH}_3\text{CN}$  212.65ml 및 물 70.8ml)과 혼합하고, 생성된 슬러리를 밤새 실온에서 교반한다.  $\text{NaIO}_4$  32.833g(0.153 mole)에 이어서,  $\text{RuO}_2$  0.31g(2.30mmol)을 부가한 다음, 실온에서 교반하여 생성물 1.39g(69% 수율)을 수득한다( $\text{RuO}_2$ 의 부가는 발열 반응을 수반하며, 온도는 20 내지  $30^\circ\text{C}$ 로 상승한다). 혼합물을 1.3시간 동안 교반(온도는 약 30분 후에  $25^\circ\text{C}$ 로 되돌아 간다)한 다음, 여과하여 고체를 제거하고, 고체를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 세척한다. 여액을 진공하에 잔사로 농축시키고, 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시킨다. 여과하여 불용성 고체를 제거하고, 고체를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 세척한다. 여액을 물로 세척하고, 약 200ml의 용적으로 농축시킨 다음, 표백제에 이어서, 물로 세척한다. 6N  $\text{HCl}$ (수성)로 추출한다. 수성 추출물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 50%  $\text{NaOH}$ (수성)를 서서히 가하여 pH를 4로 조절하면서, 온도는  $30^\circ\text{C}$  미만으로 유지한다. 추출물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2회 추출하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 다음, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 EtOH 20ml로 슬러리화시키고,  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨다. 생

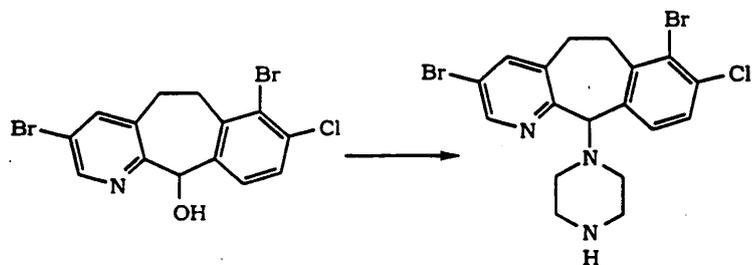
성된 고체를 여과하여 수거하고, 고체를 진공하에 건조시켜, 생성물 7.95g을 수득한다.  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$ ; 8.7(s, 1H); 7.85(m, 6H); 7.5(d, 2H); 3.45(m, 2H); 3.15(m, 2H).

단계 B:



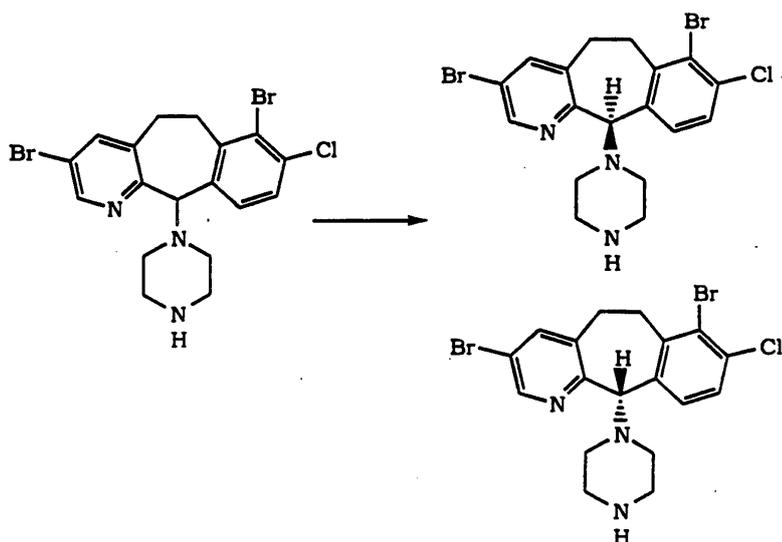
단계 A의 생성물 21.58g(53.75mmol) 및 EtOH와 톨루엔의 무수 1:1 혼합물 500ml를 혼합하고,  $\text{NaBH}_4$  1.43g(37.8mmol)을 가한 다음, 혼합물을 환류하에 10분 동안 가열한다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 물 100ml를 가한 다음, 1M HCl(수성)을 사용하여 pH를 4 내지 5로 조절하면서, 온도는  $10^\circ\text{C}$  미만으로 유지한다. EtOAc 250ml를 가하고, 층을 분리시킨다. 유기층을 염수 50ml씩으로 3회 세척한 다음,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨다. 진공하에 잔사(24.01g)로 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 30% 헥산/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )하여, 생성물을 수득한다. 불순물 분획은 다시 크로마토그래피로 정제한다. 총 18.57g의 생성물이 수득된다.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400 \text{ MHz})$ ; 8.5(s, 1H); 7.9(s, 1H); 7.5(d 중의 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 18.57g(46.02mmole) 및  $\text{CHCl}_3$  500ml를 혼합한 다음,  $\text{SOCl}_2$  6.70ml(91.2mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. THF 800ml 중의 피페라진 35.6g(0.413 mole)의 용액을 5분 동안 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 환류하에 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1 l로 희석시킨다. 물 200ml씩으로 5회 세척한 다음, 수성 세척물을  $\text{CHCl}_3$  100 ml씩으로 3회 추출한다. 유기 용액을 모두 합하고, 염수 200ml씩으로 3회 세척한 다음,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 진공하에 잔사로 농축시키고, 크로마토그래피(실리카 겔, 5%, 7.5%, 10%의 MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  +  $\text{NH}_4\text{OH}$ 의 구배)하여, 표제 화합물 18.49g을 라세미 혼합물로서 수득한다.

## 단계 D - 에난티오머의 분리

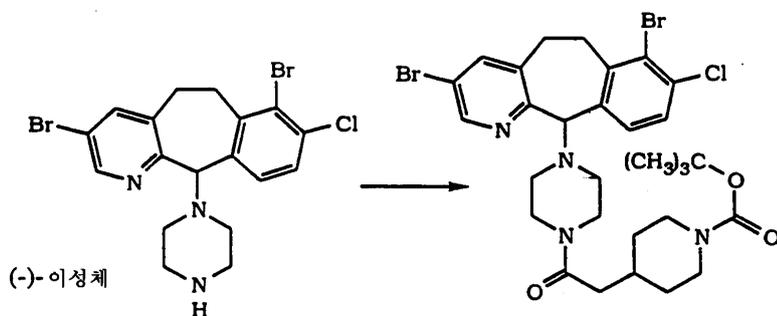


단계 C의 라세미 표제 화합물을 예비 키랄성 크로마토그래피(Chiralpack AD, 5cm x 50cm 칼럼, 유속 100 ml/분, 20% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민)하여, (+)-이성체 9.14g 및 (-)-이성체 9.30g을 수득한다.

(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 융점 74.5 내지 77.5°C; 질량 스펙트럼  $MH^+ = 471.9$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +97.4^\circ$  (8.48mg/2ml MeOH).

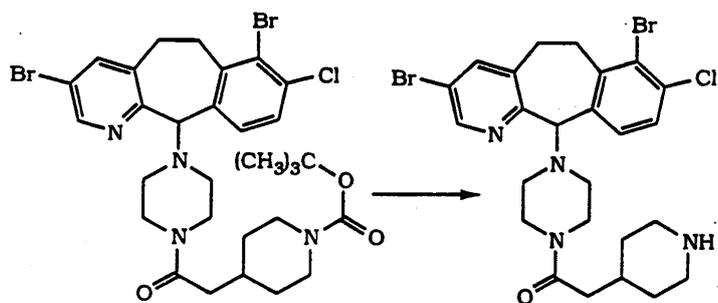
(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 융점 82.9 내지 84.5°C; 질량 스펙트럼  $MH^+ = 471.8$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -97.4^\circ$  (8.32mg/2ml MeOH).

## 단계 E:



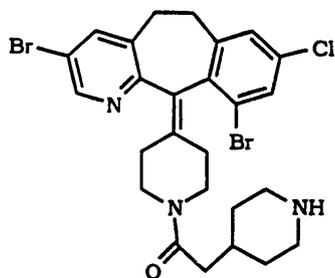
단계 D의 (-)-이성체 생성물 3.21g(6.80mmol) 및 무수 DMF 150ml를 혼합하고, 1-N-3급 부톡시카보닐-피페리디닐-4-아세트산 2.15g(8.8mmol), DEC 1.69g(8.8mmol), HOBt 1.19g(8.8mmol) 및 N-메틸모르폴린 0.97ml (8.8mmol)을 가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 진공하에 농축시켜 DMF를 제거하고, 포화  $NaHCO_3$ (수성) 50ml를 가한다.  $CH_2Cl_2$  250ml씩으로 2회 추출하고, 추출물을 염수 50ml로 세척하여,  $MgSO_4$ 로 건조시킨다. 진공하에 잔사로 농축시키고, 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/ $CH_2Cl_2$  + 10%  $NH_4OH$ )하여 생성물 4.75g을 수득한다, 융점 75.7 내지 78.5°C; 질량 스펙트럼:  $MH^+ = 697$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -5.5^\circ$  (6.6mg/2ml MeOH).

단계 F:

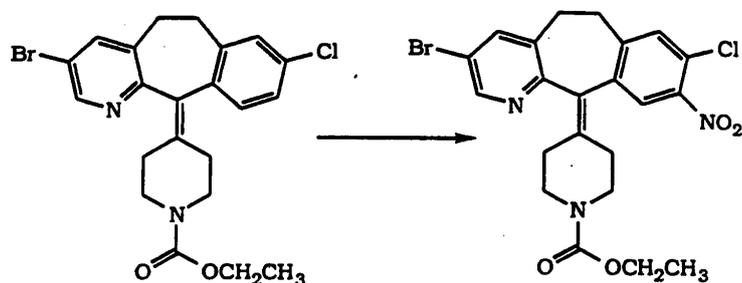


단계 E의 생성물 4.70g(6.74mmol) 및 MeOH 30ml를 혼합한 다음, 분취액 10ml에 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/디옥산 50ml를 1시간 동안 가한다. 혼합물을 물 50ml로 붓고, 50% NaOH(수성) 15ml를 가하여 pH를 10 내지 11로 조절한다. 여과하여 생성된 고체를 제거하고, 여액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 250ml씩으로 2회 추출한다. 수성층을 진공하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 250ml로 다시 추출한다. 합한 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 생성물을 수득한다, 융점 128.1 내지 131.5°C; 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 597; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -6.02° (9.3mg/2ml MeOH).

제조 실시예 7

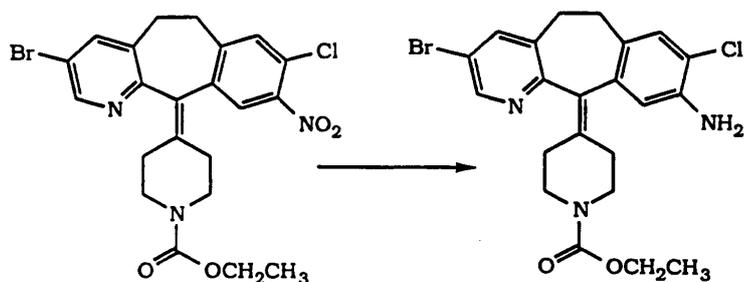


단계 A:



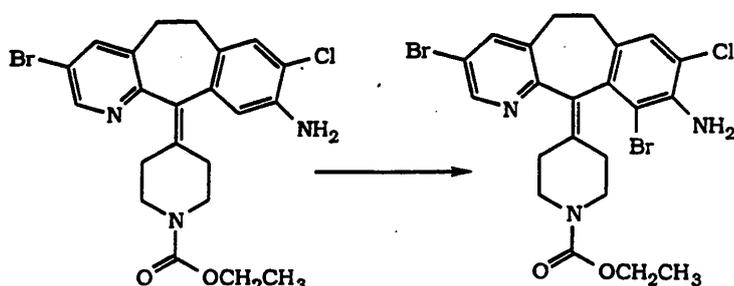
4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 15g(38.5mmol) 및 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 150ml를 -5°C에서 혼합한 다음, KNO<sub>3</sub> 3.89g(38.5mmol)을 가하고, 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 얼음 3 l로 붓고, 50% NaOH(수성)를 사용하여 염기성화시킨다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하여, MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 여과하여 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 아세톤으로부터 재결정화하여 생성물 6.69g을 수득한다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 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 6.69g(13.1mmol) 및 85% EtOH/물 100ml를 혼합한 다음,  $\text{CaCl}_2$  0.66g(5.9mmol) 및 Fe 6.56g(117.9mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 환류하에 가열한다. 뜨거운 반응 혼합물을 셀라이트<sup>R</sup>를 통하여 여과하고, 필터 케이크를 뜨거운 EtOH로 세척한다. 여액을 진공하에 농축시켜 생성물 7.72g을 수득한다. 질량 스펙트럼:  $\text{MH}^+ = 478.0$ .

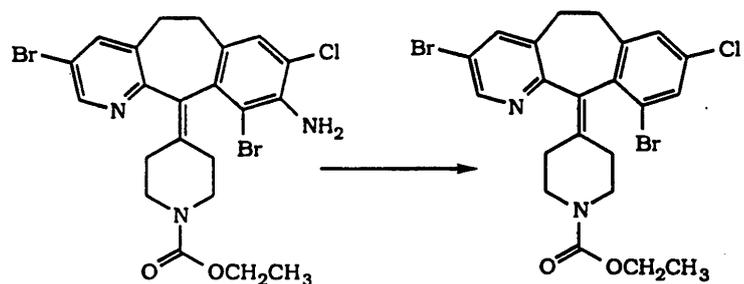
단계 C:



단계 B의 생성물 7.70g 및 HOAc 35ml를 혼합한 다음, HOAc 중의  $\text{Br}_2$  용액 45ml를 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 1N NaOH(수성) 300ml에 이어서, 50% NaOH(수성) 75ml를 가하고, EtOAc로 추출한다. 추출물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 20 내지 30% EtOAc/헥산)하여, 생성물 3.47g(다른 부분 정제 생성물 1.28g과 함께)을 수득한다. 질량 스펙트럼:  $\text{MH}^+ = 555.9$ .

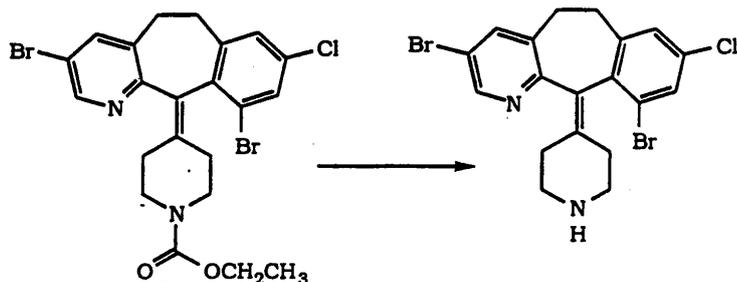
$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz); 8.5(s, 1H); 7.5(s, 1H); 7.15(s, 1H); 4.5(s, 2H); 4.15(m, 3H); 3.8(br s, 2H); 3.4-3.1(m, 4H); 9-2.75(m, 1H); 2.7-2.5(m, 2H); 2.4-2.2(m, 2H); 1.25(m, 3H).

단계 D:



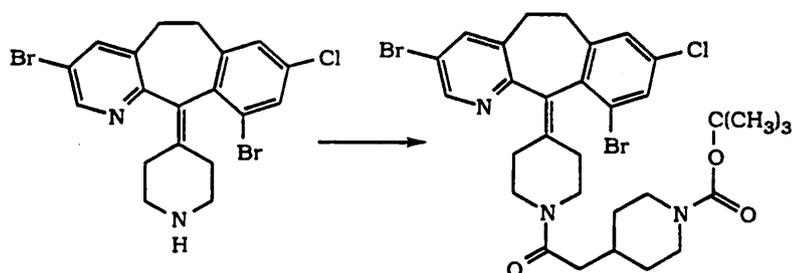
3급 부틸리튬 0.557g(5.4mmole) 및 DMF 3ml를 혼합하고, 혼합물을 60 내지 70°C에서 가열한다. 단계 C의 생성물 2.00g(3.6mmol) 및 DMF 4ml의 혼합물을 천천히 적가한 다음, 혼합물을 실온에서 냉각시킨다. 40°C에서 3급 부틸리튬 0.64ml를 추가로 가하고, 혼합물을 60 내지 70°C에서 0.5시간 동안 다시 가열한다. 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 물 150ml로 붓는다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 다음, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 10 내지 20% EtOAc/헥산)하여, 생성물 0.74g을 수득한다. 질량 스펙트럼:  $\text{MH}^+ = 541.0$ .  $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz); 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:



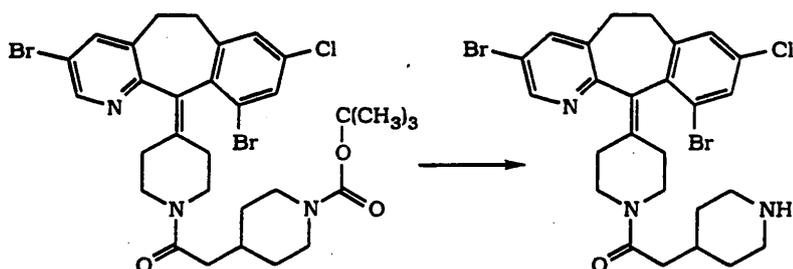
단계 D의 생성물 0.70g(1.4mmol) 및 진한 HCl(수성) 8mℓ를 혼합하고, 혼합물을 환류하에 밤새 가열한다. 1N NaOH(수성) 30mℓ에 이어서, 50% NaOH(수성) 5mℓ를 가한 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출한다. 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물 0.59g을 수득한다. 질량 스펙트럼: M<sup>+</sup> = 468.7. 융점 123.9 내지 124.2°C.

단계 F:



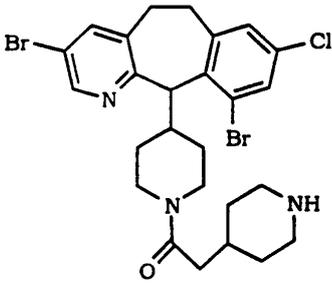
제조 실시예 5, 단계 C에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 단계 E의 표제 화합물 6.0g(12.8mmol) 및 1-N-3급 부톡시카보닐피페리딘-4-아세트산 3.78g(16.6mmol)을 반응시켜 생성물 8.52g을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 694.0(FAB). <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz); 8.5(d, 1H); 7.5(d, 2H); 7.2(d, 1H); 4.15-3.9(m, 3H); 3.8-3.6(m, 1H); 3.5-3.15(m, 3H); 2.9(d, 2H); 2.8-2.5(m, 4H); 2.4-1.8(m, 6H); 1.8-1.6(br d, 2H); 1.4(s, 9H); 1.25-1.0(m, 2H).

단계 G:



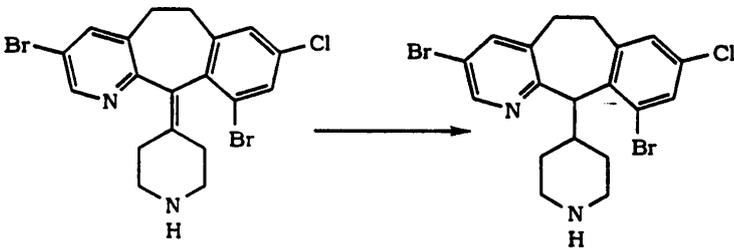
단계 F의 생성물 8.50g 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 60mℓ를 혼합하고, 0°C로 냉각시킨 다음, TFA 55mℓ를 가한다. 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 1N NaOH(수성) 500mℓ에 이어서, 50% NaOH(수성) 30mℓ를 가한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 진공하에 농축시켜 생성물 7.86g을 수득한다. 질량 스펙트럼: M<sup>+</sup> = 593.9(FAB). <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz); 8.51(d, 1H); 7.52(d 중의 d, 2H); 7.20(d, 1H); 4.1-3.95(m, 2H); 3.8-3.65(m, 2H); 3.5-3.05(m, 5H); 3.0-2.5(m, 6H); 2.45-1.6(m, 6H); 1.4-1.1(m, 2H).

## 제조 실시예 8



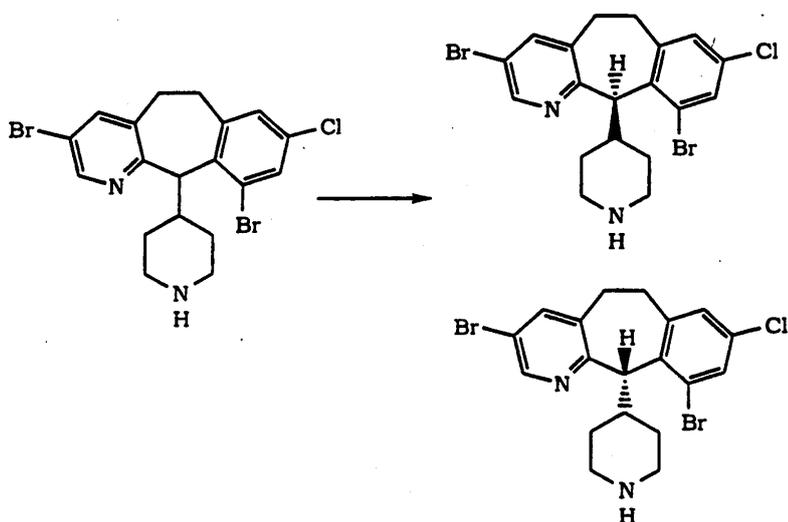
[(+)- 및 (-)-이성체 뿐만 아니라, 라세미체]

## 단계 A:



톨루엔중 제조 실시예 7, 단계 E로부터 수득한 표제 화합물 8.1g의 용액을 제조하고, 톨루엔중 1M DIBAL의 용액 17.3ml를 가한다. 혼합물을 환류하에 가열하고, 40분에 걸쳐 추가로 1M DIBAL/톨루엔 용액 21 ml를 서서히 적가한다. 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 1M HCl(수성) 700ml를 가한다. 유기상을 분리하여 폐기시킨다. 수성상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하고, 추출물을 폐기시킨 다음, 50% NaOH(수성)를 가하여 수성상을 염기성화시킨다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 진공하에 농축시켜, 에난티오머의 라세미 혼합물인 표제 화합물 7.30g을 수득한다.

## 단계 B - 에난티오머의 분리

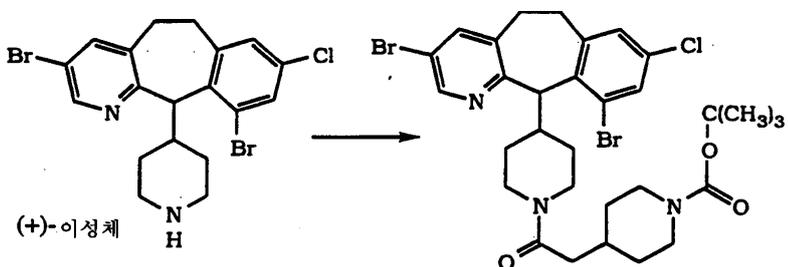


단계 A의 라세미 표제 화합물을 예비 키랄성 크로마토그래피(Chiralpack AD, 5cm x 50cm 칼럼, 20% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민을 사용함)로 분리하여, 표제 화합물의 (+)-이성체 및 (-)-이성체를 수득한다.

(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 융점 148.8°C; 질량 스펙트럼  $MH^+ = 469$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +65.6^\circ$  (12.93 mg/2ml MeOH).

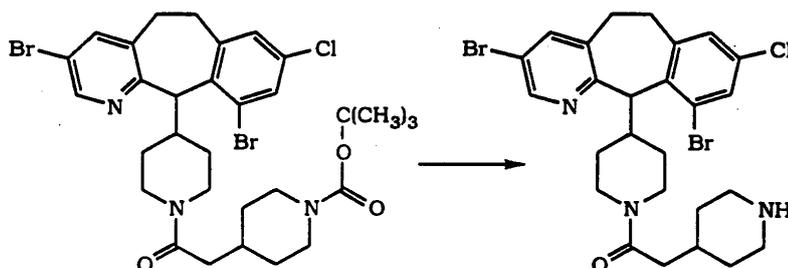
(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 융점 112°C; 질량 스펙트럼  $MH^+ = 469$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -65.2^\circ$  (3.65mg/2 ml MeOH).

## 단계 C:



제조 실시예 5, 단계 C에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 제조 실시예 8, 단계 B의 표제 화합물의 (+)-이성체 1.33g 및 1-N-3급 부톡시카보닐피페리딘-4-아세트산 1.37g을 반응시켜 생성물 2.78g을 수득한다. 질량 스펙트럼:  $MH^+ = 694.0$ (FAB);  $[\alpha]_D^{25} = +34.1^\circ$  (5.45mg/2ml MeOH).

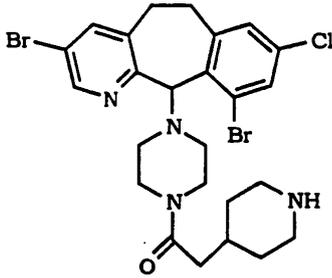
## 단계 D:



제조 실시예 5, 단계 D에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 단계 C의 생성물 2.78g을 처리

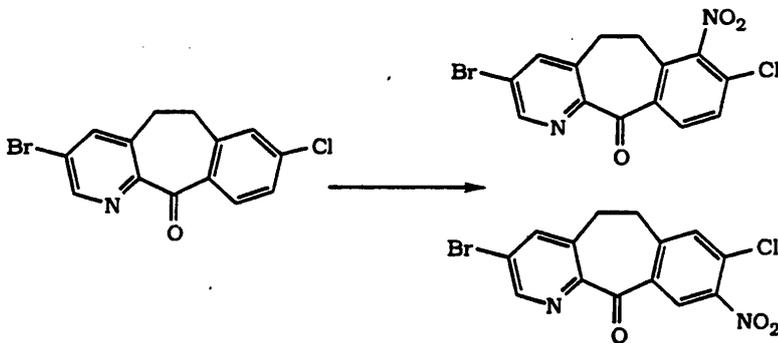
하여, 생성물 1.72g을 수득한다, 융점 104.1°C; 질량 스펙트럼:  $MH^+ = 594$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +53.4^\circ$  (11.42mg/2ml MeOH).

#### 제조 실시예 9



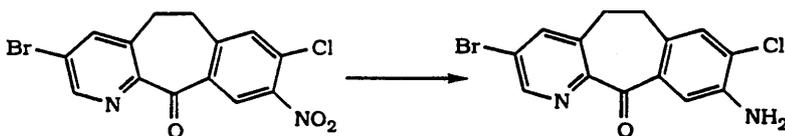
[(+)- 및 (-)-이성체 뿐만 아니라, 라세미체]

#### 단계 A:



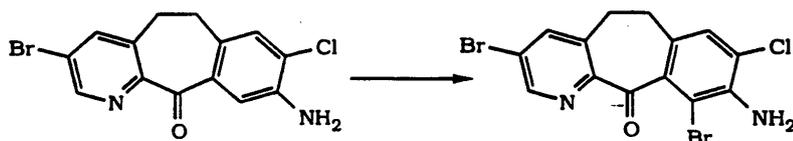
출발 케톤 40.0g(0.124 mole) 및  $H_2SO_4$  200ml를 혼합한 다음, 0°C로 냉각시킨다.  $KNO_3$  13.78g(0.136 mole)을 1.5시간 동안 천천히 가한 다음, 실온으로 가온하고, 밤새 교반한다. 제조 실시예 4, 단계 A에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 반응을 후처리한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 20%, 30%, 40%, 50%의 EtOAc/헥산에 이어서, 100% EtOAc)하여 소량의 7-니트로 생성물 및 7-니트로 화합물과 9-니트로 화합물의 혼합물 19g과 함께, 9-니트로 생성물 28g을 수득한다.

#### 단계 B:



제조 실시예 4, 단계 C에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여, 단계 A의 9-니트로 생성물 28g(76.2mmol), 85% EtOH/물 400ml,  $CaCl_2$  3.8g(34.3mmol) 및 Fe 38.28g(0.685 mole)을 반응시켜 생성물 24g을 수득한다.

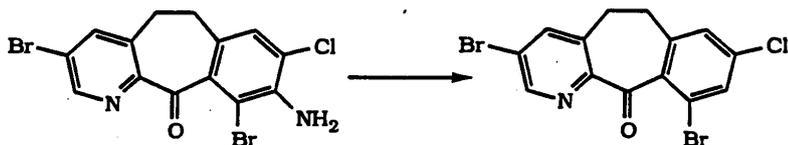
#### 단계 C:



단계 B의 생성물 13g(38.5mmol) 및 HOAc 140ml를 혼합한 다음, HOAc 10ml 중의  $Br_2$  2.95ml(57.8mmol)의 용액을 20분 동안 천천히 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 교반한 다음, 진공하에 잔사로 농축시킨다.  $CH_2Cl_2$  및 물을 가한 다음, 50% NaOH(수성)를 가하여 pH를 8 내지 9로 조절한다. 유기상을 물에 이어서,

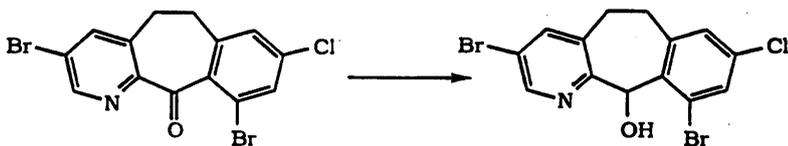
염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 진공하에 농축시켜 생성물 11.3g을 수득한다.

단계 D:



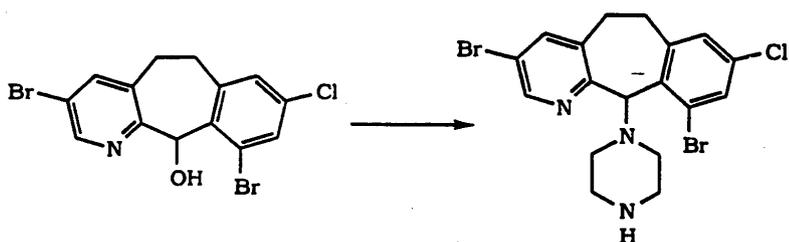
진한 HCl(수성) 100ml를 0°C로 냉각시킨 다음, NaNO<sub>2</sub> 5.61g(81.4mmol)을 가하고, 10분 동안 교반한다. 단계 C의 생성물 11.3g(27.1mmol)을 분획으로 천천히 가하고, 혼합물을 0 내지 3°C에서 2.25시간 동안 교반한다. 50% H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>(수성) 180ml를 천천히 적가하고, 혼합물을 0°C에서 밤새 방치시킨다. 50% NaOH 150ml를 30분 동안 천천히 적가하여 pH를 9로 조절한 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출한다. 추출물을 물로 세척한 다음, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 진공하에 잔사로 농축시키고, 크로마토그래피(실리카 겔, 2% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여, 생성물 8.6g을 수득한다.

단계 E:



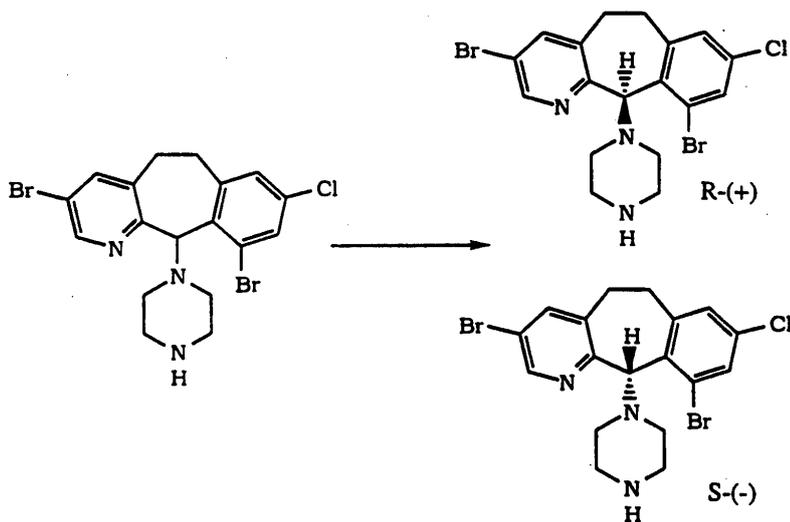
단계 D의 생성물 8.6g(21.4mmol) 및 MeOH 300ml를 혼합하고, 0 내지 2°C로 냉각시킨다. NaBH<sub>4</sub> 1.21g(32.1mmol)을 가하고, 대략 0°C에서 1시간 동안 교반한다. 추가로, NaBH<sub>4</sub> 0.121g(3.21mmol)을 가하고, 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 0°C에서 밤새 방치시킨다. 진공하에 잔사로 농축시킨 다음, 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 물 사이에 분배한다. 유기상을 분리하고, 진공(50°C)하에 농축시켜 생성물 8.2g을 수득한다.

단계 F:



단계 E의 생성물 8.2g(20.3mmole) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 160ml를 혼합한 다음, 0°C로 냉각시키고, SOCl<sub>2</sub> 14.8ml(203mmol)를 30분 동안 서서히 적가한다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 4.5시간 동안 교반한 다음, 진공하에 잔사로 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 가하여, 1N NaOH(수성)에 이어서, 염수로 세척한 후에, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 진공하에 잔사로 농축시킨 다음, 무수 THF 및 피페라진 8.7g(101mmole)을 가하고, 실온에서 밤새 교반한다. 진공하에 잔사로 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 가하여, 0.25N NaOH(수성), 물에 이어서, 염수로 세척한다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 조 생성물 9.46g을 수득한다. 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + NH<sub>3</sub>)하여, 표제 화합물 3.59g을 라세미체로서 수득한다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 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 라세미 표제 화합물(5.7g)을 30% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민을 사용하여, 제조 실시예 6, 단계 D에 기술된 바와 같이 크로마토그래피하여, 표제 화합물의 R-(+)-이성체 2.88g 및 S-(-)-이성체 2.77g을 수득한다.

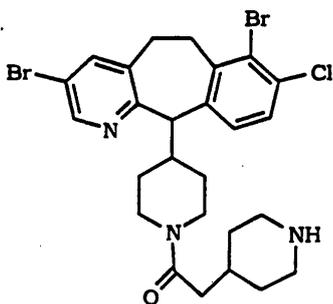
R-(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼  $MH^+ = 470.0$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +12.1^\circ$  (10.9mg/2ml MeOH).

S-(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼  $MH^+ = 470.0$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -13.2^\circ$  (11.51mg/2ml MeOH).

## 단계 H:

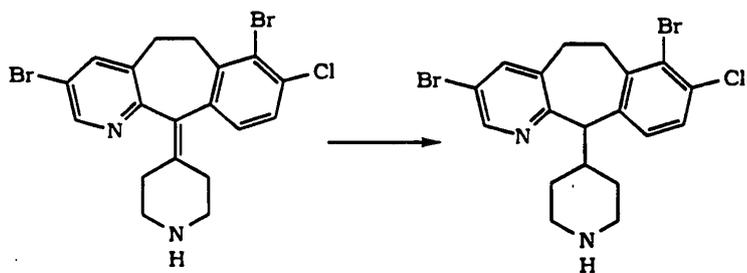
제조 실시예 5, 단계 C 및 D에 기술된 것과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여, 제조 실시예 9의 라세미 표제 화합물을 단계 F의 라세미 화합물로부터 수득한다. 이와 유사하게, 단계 G의 (-)- 또는 (+)-이성체를 사용하여, 제조 실시예 9의 표제 화합물의 (-)- 또는 (+)-이성체를 각각 수득한다.

## 제조 실시예 10



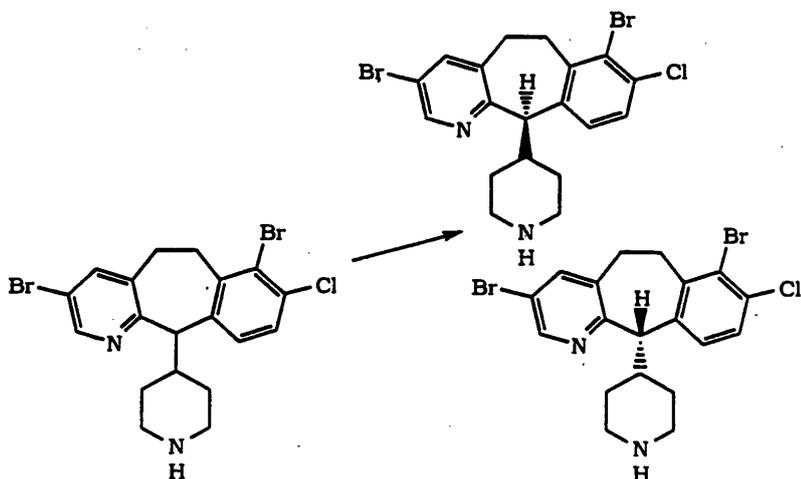
[(+)- 및 (-)-이성체 뿐만 아니라, 라세미체]

단계 A:



제조 실시예 4, 단계 E로부터 수득한 표제 화합물 13g(33.3mmol) 및 톨루엔 300ml를 20℃에서 혼합한 다음, 톨루엔 중의 DIBAL의 1M 용액 32.5ml(32.5mmol)를 가한다. 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열하고, 20℃로 냉각시킨 다음, 추가로 1M DIBAL 용액 32.5ml를 가하고, 환류하에 1시간 동안 가열한다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 얼음 400g, EtOAc 500ml 및 10% NaOH(수성) 300ml의 혼합물로 씻는다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 200ml씩으로 3회 추출하고, 유기층은 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 진공하에 잔사로 농축시킨다. 크로마토그래피(실리카 겔, 12% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 4% NH<sub>4</sub>OH)하여 표제 화합물 10.4g을 라세미체로서 수득한다. 질량 스펙트럼: MH<sup>+</sup> = 469(FAB). 부분 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 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 라세미 표제 화합물을 예비 키랄성 크로마토그래피(Chiralpack AD, 5cm x 50cm 칼럼, 5% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민을 사용함)로 분리하여, 표제 화합물의 (+)-이성체 및 (-)-이성체를 수득한다.

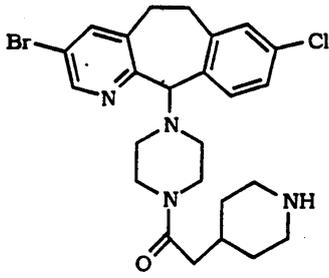
(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼 MH<sup>+</sup> = 469(FAB); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +43.5° (c = 0.402, EtOH); 부분 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.38(s, 1H); 7.57(s, 1H); 7.27(d, 1H); 7.05(d, 1H); 3.95(d, 1H).

(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼 MH<sup>+</sup> = 469(FAB); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -41.8° (c = 0.328, EtOH); 부분 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.38(s, 1H); 7.57(s, 1H); 7.27(d, 1H); 7.05(d, 1H); 3.95(d, 1H).

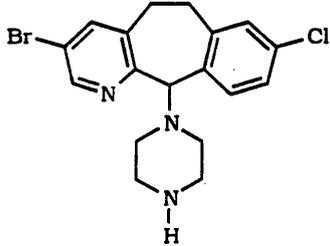
단계 C:

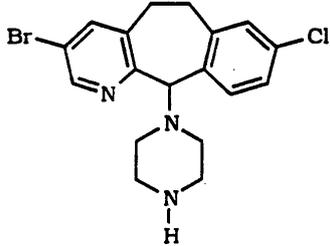
제조 실시예 9, 단계 H의 방법에 따라, 라세미 화합물인 제조 실시예 10의 표제 화합물의 (+)- 또는 (-)-이성체를 수득할 수 있다.

## 제조 실시예 11



[R-(+)- 및 S(-)-이성체 뿐만 아니라, 라세미체]



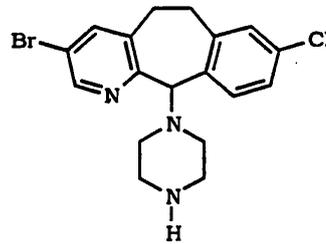
화학식  의 화합물은 제WO 95/10516호(1995년 4월 20일자로 공개됨)의 제조 실시예 40의 방법에 이어서, 제WO 95/10516호의 실시예 193에 기술된 방법에 따라 제조한다.

(+)-이성체 및 (-)-이성체는 제조 실시예 6, 단계 D에 기술된 것과 필수적으로 동일한 방법을 통하여 분리할 수 있다.

R-(+)-이성체에 대한 물리화학적 데이터:  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 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( $\text{CH}_2$ ); 52.3(CH); 45.6( $\text{CH}_2$ ); 45.6( $\text{CH}_2$ ); 30.0( $\text{CH}_2$ ); 29.8( $\text{CH}_2$ ).  $[\alpha]_D^{25} = +25.8^\circ$  (8.46mg/2ml MeOH).

S(-)-이성체에 대한 물리화학적 데이터:  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 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( $\text{CH}_2$ ); 52.5(CH); 45.7( $\text{CH}_2$ ); 45.7( $\text{CH}_2$ ); 30.0( $\text{CH}_2$ ); 29.8( $\text{CH}_2$ ).  $[\alpha]_D^{25} = -27.9^\circ$  (8.90mg/2ml MeOH).

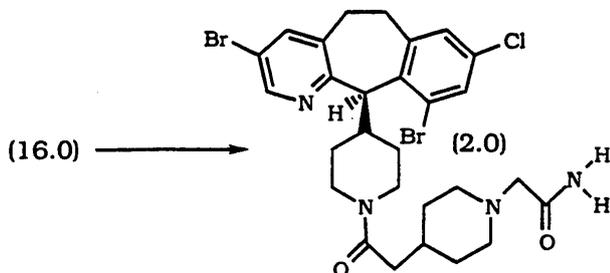
제조 실시예 5, 단계 C 및 D와 필수적으로 동일한 방법에 따라, 제조 실시예 11의 표제 화합물의 라세미



화합물인, (+)-이성체 또는 (-)-이성체를 화합물  
물인 (+)-이성체 또는 (-)-이성체로부터 수득할 수 있다.

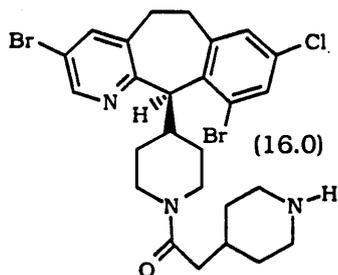
의 상응하는 라세미 화합

## 실시예 1



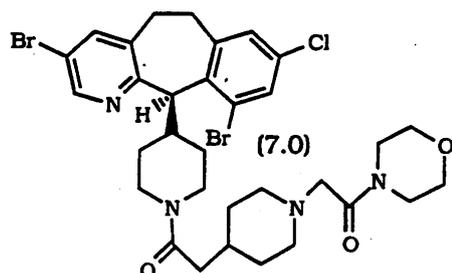
하기 화학식 16.0의 화합물(제조 실시예 8)(0.11g, 0.19mmol), 무수 디메틸포름아미드(2ml), 2-브로모아세트아미드(0.027g, 0.2mmol) 및 무수 탄산나트륨(0.04g, 0.38mmol)을 실온에서 방배 교반한다. 혼합물을 물로 희석하여, 여과하고, 고체를 물로 세척한다. 고체를 디클로로메탄으로 희석시키고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하여 진공하에 농축시킴으로써, 화학식 2.0의 화합물을 고체로서 수득한다(0.084g, 68%, 융점 131°C).

화학식 16.0

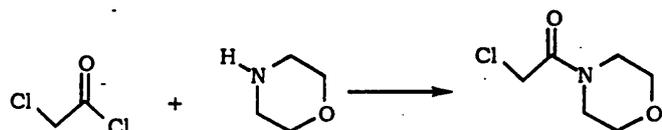


실시예 2

화학식 7.0

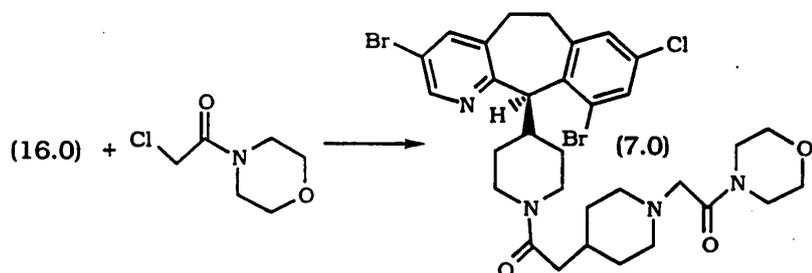


단계 A:



무수 디에틸 에테르(100ml) 중의 모르폴린(1.62ml, 18.5mmol) 및 트리에틸아민(2.62ml, 18.8mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 디에틸 에테르(10ml)에 용해시킨 클로로아세틸 클로라이드(1.5ml, 1.02 당량)를 가한다. 0.5시간 동안 교반한 후에, 물 및 1M 염산을 가하고, 혼합물을 교반한다. 유기상을 분리하고, 염수 및 1N 수산화나트륨(수성)으로 세척한 다음, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 여과하고, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물(0.05g)을 경유로서 수득한다.

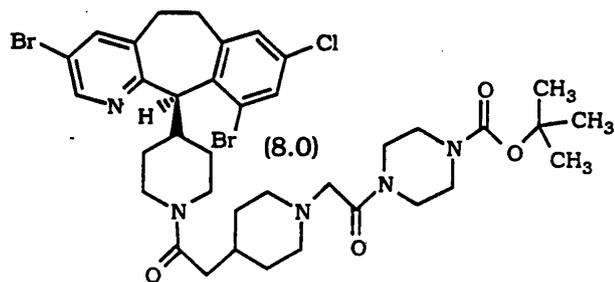
단계 B:



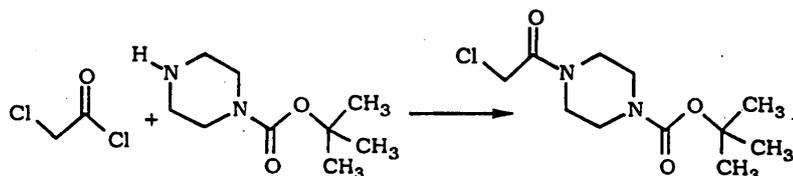
화학식 16.0의 화합물(제조 실시예 8)(0.10g, 0.17mmol), 무수 디메틸포름아미드(4ml), 실시예 2, 단계 A의 표제 화합물(0.051g, 0.31mmol) 및 무수 탄산나트륨(0.036g, 0.34mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 물로 희석하여, 여과하고, 고체를 물로 세척한다. 고체를 디클로로메탄으로 희석시키고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하여 진공하에 농축시킴으로써, 고체(0.077g)를 수득한다. 5% 메탄올-디클로로메탄 및 진한 수산화암모늄을 사용하는 5% 메탄올-디클로로메탄 및 진한 수산화암모늄을 사용하는 예비 판 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여, 화학식 7.0의 화합물을 수득한다(0.063g, 52%, 융점 126.9 내지 131.9°C).

## 실시예 3

## 화학식 8.0

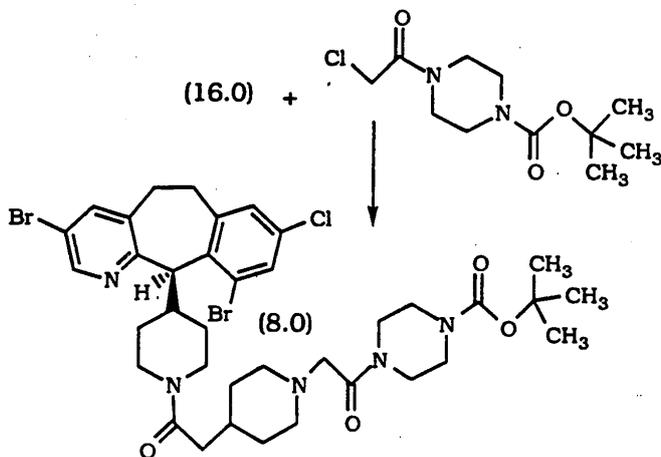


## 단계 A:



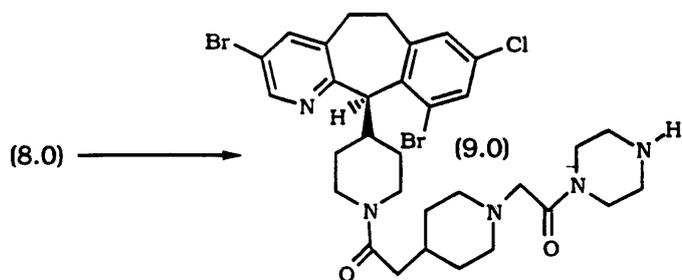
무수 디에틸 에테르(100ml) 중의 3급 부틸-1-피페라진 카복실레이트(2.12g, 11.4mmol) 및 트리에틸아민 (1.62ml, 11.6mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 디에틸 에테르(10ml)에 용해시킨 클로로아세틸 클로라이드 (0.92ml, 1.02 당량)를 가한다. 0.5시간 동안 교반한 후에, 물 및 1M 염산을 가하고, 혼합물을 교반한다. 유기상을 분리하고, 염수 및 1N 수산화나트륨(수성)으로 세척한 다음, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 여과하고, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물(2.37g)을 경유로서 수득한다.

## 단계 B:



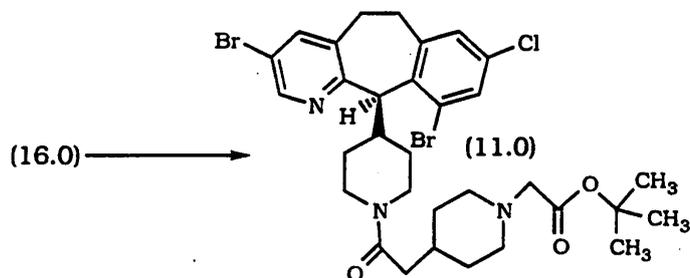
화학식 16.0의 화합물(제조 실시예 8)(0.25g, 0.41mmol), 무수 디메틸포름아미드(5ml), 실시예 3, 단계 A의 표제 화합물(0.12g, 0.46mmol) 및 무수 탄산나트륨(0.053g, 0.50mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 물로 희석하여, 여과하고, 고체를 물로 세척한다. 고체를 디클로로메탄으로 희석시키고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하여 진공하에 농축시킴으로써, 고체(0.296g)를 수득한다. 5% 메탄올-디클로로메탄 및 진한 수산화암모늄을 사용하는 5% 메탄올-디클로로메탄 및 진한 수산화암모늄을 사용하는 예비 판 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여, 화학식 8.0의 화합물을 수득한다(0.17g, 49%, 융점 139.1 내지 141.2°C).

## 실시예 4



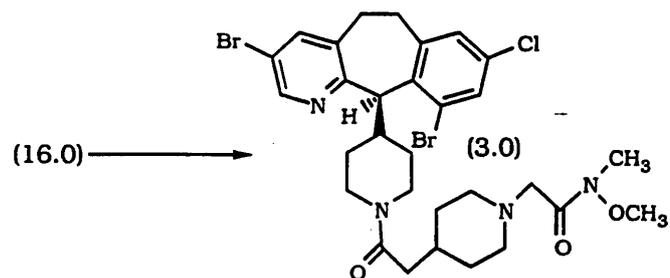
무수 디클로로메탄(25ml)에 용해시킨 화학식 8.0의 화합물(실시예 3)(0.12g)의 화합물에 트리플루오로아세트산(1ml)을 가하고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 50% 수성 수산화나트륨에 이어서, 디클로로메탄 및 염수를 천천히 가한다. 혼합물을 잘 교반하고, 유기상을 물로 세척한 다음, 분리하여 황산마그네슘으로 건조시킨다. 여과하고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하며, 이는 5% 메탄올-디클로로메탄 및 진한 수산화암모늄을 사용하는 5% 메탄올-디클로로메탄 및 진한 수산화암모늄을 사용하는 예비 판 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여, 화학식 9.0의 화합물을 수득한다(0.07g, 71%, 130.3 내지 135.2°C).

## 실시예 5



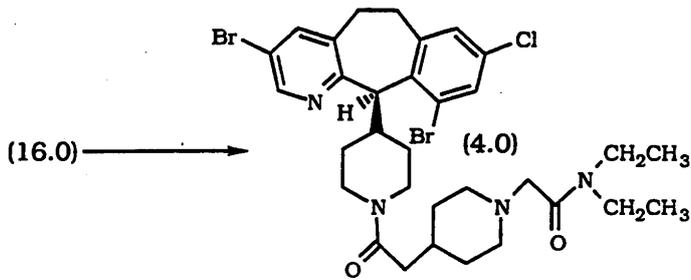
화학식 16.0의 화합물(제조 실시예 8)(0.51g, 0.85mmol), 무수 디메틸포름아미드(10ml), 3급 부틸브로모아세테이트(0.13ml, 0.89mmol) 및 무수 탄산나트륨(0.18g, 1.7mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 물로 희석하여, 여과하고, 고체를 물로 세척한다. 고체를 디클로로메탄으로 희석시키고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하여 진공하에 농축시킴으로써, 화학식 11.0의 화합물을 고체로서 수득한다(0.47g, 79%, 융점 107 내지 112°C).

## 실시예 6



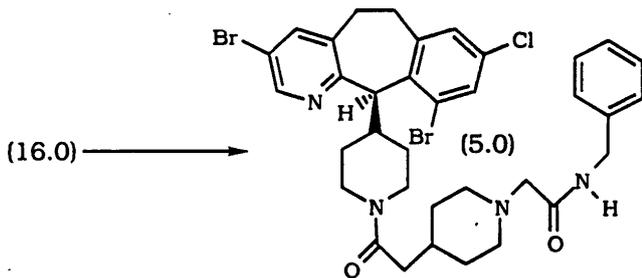
실시예 1과 유사한 방법에 따라, 화학식 16.0의 화합물을 2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드와 반응시켜 화학식 3.0의 화합물을 제조한다(수율 40%, 융점 116 내지 120°C).

## 실시예 7

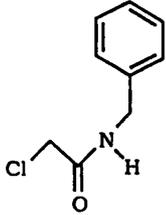


실시예 1과 유사한 방법에 따라, 화학식 16.0의 화합물을 2-클로로-N,N-디에틸아세트아미드와 반응시켜 화학식 4.0의 화합물을 제조한다(수율 62%, 융점 110 내지 114°C).

## 실시예 8

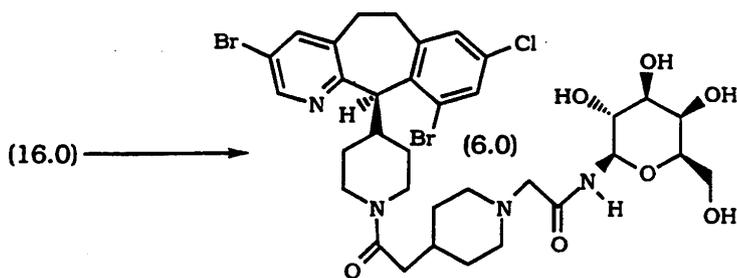


실시예 1과 유사한 방법에 따라, 화학식 16.0의 화합물을 N-클로로아세틸-벤질아민(즉, 다음 화학식



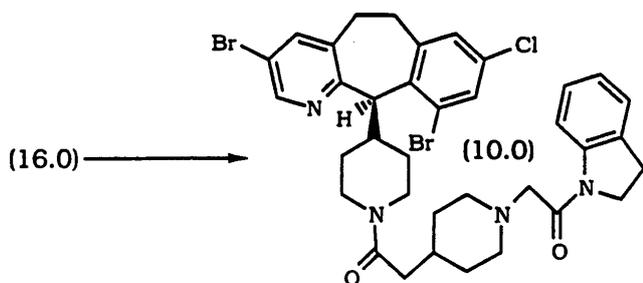
의 N-클로로아세틸-N-벤질아민)과 반응시켜 화학식 5.0의 화합물을 제조한다(수율 39%, 융점 112 내지 116°C).

## 실시예 9



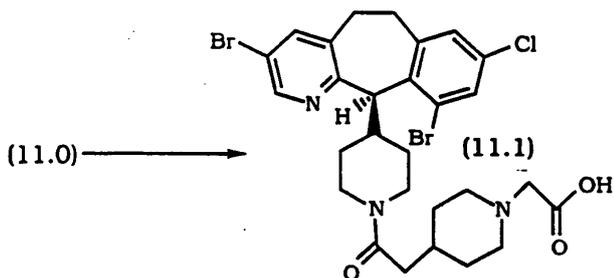
실시예 1과 유사한 방법에 따라, 화학식 16.0의 화합물을 1-브로모아세트아미도-1-데옥시-β-D-갈락토 피라노즈와 반응시켜 화학식 6.0의 화합물을 제조한다(수율 23%, 융점 187.0 내지 189.9°C).

## 실시예 10



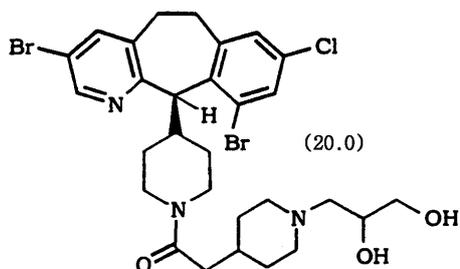
실시예 2와 유사한 방법에 따라, 화학식 16.0의 화합물을 1-(2-클로로아세틸)-인돌린과 반응시켜 화학식 10.0의 화합물을 제조한다.

## 실시예 11



화학식 11.0의 화합물(실시예 5)(0.40g), 디클로로메탄(10ml) 및 트리플루오로아세트산(1ml)의 혼합물을 실온에서 10일 동안 교반한다. 혼합물을 1N NaOH(수성)를 사용하여 pH 7로 중화시키고, 메탄올로 희석한 다음, 진공하에 농축시킨다. 고체를 무수 에탄올로 세척하고, 여과하여, 여액을 진공하에 농축시킨다. 염화수소(기체)로 포화된 디클로로메탄을 생성된 크림색 포움에 가하고, 실온에서 30분 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과하고, 고체를 진공하에 건조시켜, 불순물로서의 염화나트륨과 함께, 화학식 11.1의 화합물을 수득한다(1.0g,  $MH^+ = 652$ ).

## 실시예 12



제조 실시예 8, 단계 D의 (+) 생성물 1.0 당량을 글리시돌 1.1 당량을 함유하는 디클로로메탄에 용해시키고, 48시간 동안 교반한다. 진공하에 농축시키고, 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 백색 고체로서 수득한다.

## 검정

FPT  $IC_{50}$ (시험관내 효소 검정시, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제율) 및 COS 세포  $IC_{50}$ (세포-기본 검정)은 1995년 4월 20일자로 공개된 제WO 95/10516호에 기술된 검정법에 따라 측정한다. GGPT  $IC_{50}$ (시험관내 효소 검정시, 게라닐게라닐 단백질 트랜스퍼라제의 억제율), 세포 매트 검정법 및 항-종양 활성(생체내 항-종양 연구)은 제WO 95/10516호에 기술된 검정 방법에 따라 측정할 수 있다. 제WO 95/10516호의 기술은 본원에 참조로 인용된다.

부가의 검정은 상기한 것과 필수적으로 동일한 방법에 따르되, 단 T-24-BAG 세포 대신에 다른 지표 종양 세포주로 대체하여 수행할 수 있다. 검정은 활성화된 K-ras 유전자를 발현하는 DLD-1-BAG 사람의 결장암 세포 또는 활성화된 K-ras 유전자를 발현하는 SW620-BAG 사람의 결장암 세포를 사용하여 수행할 수 있다. 당해 분야에 공지된 다른 종양 세포주를 사용하여, 다른 형태의 암 세포에 대한 본 발명의 화합물의 활성

을 측정할 수 있다.

#### 연질 아가 검정법(Soft Agar Assay)

고착-비의존적 성장은 종양 발생성 세포주의 특징이다. 사람 종양 세포를 0.3% 아가로즈 및 제시된 농도의 파르네실 트랜스퍼라제 억제제를 함유하는 성장 배지에 현탁시킨다. 용액을 상부층으로써 동일한 농도의 파르네실 트랜스퍼라제 억제제를 함유하는 0.6% 아가로즈로 고형화된 성장 배지에 중층화시킨다. 상부층을 고형화시킨 후에, 플레이트를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 하에 10 내지 16일 동안 배양시켜, 콜로니를 외부 성장시킨다. 배양 후에, 콜로니는 아가를 MTT(3-[4,5-디메틸-티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드, 티아졸릴 블루)(1mg/PBS ml)의 용액으로 중층화시켜 염색한다. 콜로니를 카운팅할 수 있고, IC<sub>50</sub>을 측정할 수 있다.

화합물 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0, 11.0 및 20.0은 FPT IC<sub>50</sub>(H-ras)이 1.8 내지 28 nM(nanomolar)이다.

화합물 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 및 9.0은 FPT IC<sub>50</sub>(K-ras)이 8.6 내지 51.9 nM이다.

화합물 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0 및 20.0은 Cos 세포 IC<sub>50</sub>이 6 내지 840 nM이다.

화합물 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 20.0은 연질 아가 FPT IC<sub>50</sub>이 60 내지 > 500 nM이다.

본 발명에 의해 기술되는 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 불활성의 약제학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체상 제제에는 산제, 정제, 분산성 입제, 캡셀제, 카세제 및 좌제가 포함된다. 산제 및 정제는 약 5 내지 약 70%의 활성 성분으로 구성될 수 있다. 적절한 고체상 담체가 당해 분야에 공지되어 있으며, 그 예로 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스가 있다. 정제, 산제, 카세제 및 캡셀제는 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.

좌제를 제조하기 위하여, 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 활성 성분을 교반에 의해 내부에 균질하게 분산시킨다. 그 다음에, 용융된 균질 혼합물은 용이한 크기의 금형으로 부은 다음, 냉각시켜 고형화한다.

액상 제제에는 액제, 현탁제 및 에멀션화제가 포함된다. 비경구 주사를 위하여 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 예로 들 수 있다.

액상 제제에는 또한, 비내 투여를 위한 용액이 포함될 수 있다.

흡입에 적합한 에어로졸 제제는 용액 및 분말 형태의 고체를 포함할 수 있으며, 이는 약제학적으로 허용되는 담체(예: 불활성 압축 가스)와 함께 혼합될 수 있다.

사용 직전에, 경구 또는 비경구 투여를 위한 액상 제제로 전환시키고자 하는 고체 형태 제제가 또한 포함된다. 이러한 액체 형태에는 액제, 현탁제 및 에멀션화제가 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한 경피 투여될 수 있다. 경피용 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및/또는 에멀션화제의 형태를 가질 수 있고, 이를 위하여 당해 분야에 통상적인 매트릭스 또는 저장소 형태의 경피용 패치에 포함시킬 수 있다.

바람직하게는, 화합물은 경구 투여된다.

바람직하게는, 약제학적 제제는 단위 투여량 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분, 예를 들면, 원하는 목적을 성취하기에 효과적인 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 다시 나누어진다.

제제의 단위 투여량에서 활성 화합물의 양은 특별한 적용에 따라, 약 0.1 내지 1000mg, 보다 바람직하게는 약 1 내지 300mg으로 변화시키거나 조절할 수 있다.

사용되는 실제 투여량은 환자의 요건 및 치료할 상태의 중증 정도에 따라 변할 수 있다. 특별한 상태에 대한 적절한 투여량의 결정은 당해 분야의 전문가가 할 것이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적량 미만인 보다 적은 투여량으로 시작된다. 그 후에, 투여량은 상황에 따라 최적의 효과에 이를 때까지 조금씩 증가시킨다. 편의상, 1일 총 투여량은, 경우에 따라, 분할하여, 일부씩 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투여량 및 투여 횟수는 치료할 증상의 중증 정도 뿐만 아니라, 환자의 연령, 상태 및 크기와 같은 요인을 고려하면서, 전문가의 판단에 따라 조절한다. 통상 제시되는 투여 섭생은 종양 성장을 차단하기 위하여 2 내지 4회의 분할된 투여량인, 10 내지 2000mg/일, 바람직하게는 10 내지 1000mg/일로 경구 투여하는 것이다. 화합물은 이러한 투여량 범위에서 투여되는 경우에 무독성이다.

다음은 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 투여 형태의 예이다. 이의 약제학적 조성물 측면에 있어서, 본 발명의 범위는 제시되는 예로 제한되지 않는다.

약제학적 투여 형태 예

실시예 A

## 정제

| 번호 | 성분                                | mg/정제 | mg/정제 |
|----|-----------------------------------|-------|-------|
| 1  | 활성 화합물                            | 100   | 500   |
| 2  | 락토즈 USP                           | 122   | 113   |
| 3  | 옥수수 전분, 식품 등급, 정제수<br>중의 10% 페이스트 | 30    | 40    |
| 4  | 옥수수 전분, 식품 등급                     | 45    | 40    |
| 5  | 마그네슘 스테아레이트                       | 3     | 7     |
| 총  |                                   | 300   | 700   |

## 제조 방법

성분 번호 1 및 2를 적절한 혼합기에서 10 내지 15분 동안 혼합한다. 혼합물을 성분 3과 함께 과립화한다. 경우에 따라, 거친 스크린(예: 1/4", 0.63cm)을 통하여 축축한 과립을 분쇄한다. 축축한 과립을 건조시킨다. 경우에 따라, 건조 과립을 스크리닝하고, 성분 4와 혼합한 다음, 10 내지 15분 동안 혼합한다. 성분 5를 가하고, 1 내지 3분 동안 혼합한다. 적절한 타정기에서 혼합물을 적절한 크기 및 중량으로 압축시킨다.

## 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      |
| 총  |                | 253    | 700    |

## 제조 방법

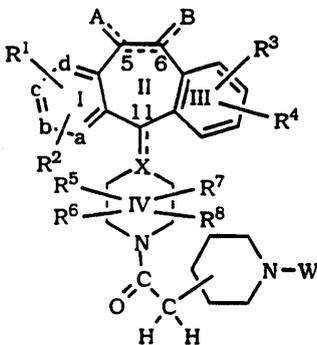
성분 번호 1, 2 및 3을 적절한 혼합기에서 10 내지 15분 동안 혼합한다. 성분 4를 가하고, 1 내지 3분 동안 혼합한다. 혼합물은 적절한 캡슐화 기기에서 적절한 두 피스의 경질 젤라틴 캡슐로 충전시킨다.

본 발명은 상기 제시된 특정 양태와 관련하여 기술하였지만, 이의 많은 변환, 수정 및 변화가 가능함을 당해 분야의 통상의 숙련가는 알 수 있을 것이다. 이러한 모든 변환, 수정 및 변화는 본 발명의 취지 및 범위내에 포함시키고자 한다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

화학식 1.0의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이나 용매화물.

화학식 1.0

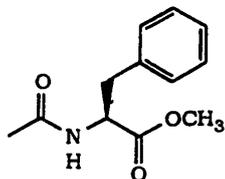


상기식에서,

a, b, c 및 d 중의 하나는 N 또는  $\text{NR}^9$  (여기서,  $\text{R}^9$ 는 O-,  $-\text{CH}_3$  또는  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 이고, n은 1 내지 3이다)이고, 나머지 a, b, c 및 d 그룹은  $\text{CR}^1$  또는  $\text{CR}^2$ 를 나타내거나;

a, b, c 및 d는 각각 독립적으로,  $\text{CR}^1$  또는  $\text{CR}^2$ 로부터 선택되고;

$\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 각각 독립적으로, H, 할로,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{COR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$  (여기서, t는 0, 1 또는 2이다),  $-\text{SCN}$ ,  $-\text{N(R}^{10})_2$ ,  $-\text{NR}^{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OC(O)R}^{10}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NHC(O)R}^{10}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CONHR}$



$^{10}$ ,  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}\text{N(R}^{75})_2$  (여기서,  $\text{R}^{75}$ 는 각각 독립적으로, H 및  $-\text{C(O)OR}^{11}$ 로부터 선택된다), 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오 또는 치환된 테트라졸-5-일티오, 알킬닐, 알케닐 또는 알킬 (여기서, 알킬 또는 알케닐 그룹은 할로,  $-\text{OR}^{10}$  또는  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 에 의해 임의로 치환된다)로부터 선택되며;

$\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로, H,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 의 치환체 중의 하나이거나,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 함께 벤젠 환 (환 III)에 융합된 포화되거나 불포화된  $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$  환을 나타내고;

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$ 는 각각 독립적으로, H,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{COR}^{10}$ , 알킬 또는 아릴 (여기서, 알킬 또는 아릴은  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ ,  $-\text{N(R}^{10})_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COR}^{10}$ ,  $-\text{OCOR}^{10}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$  또는  $\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ 에 의해 임의로 치환된다)을 나타내거나,  $\text{R}^5$ 는  $\text{R}^6$ 과 함께 =O 또는 =S를 나타내고/내거나,  $\text{R}^7$ 은  $\text{R}^8$ 과 함께 =O 또는 =S를 나타내며;

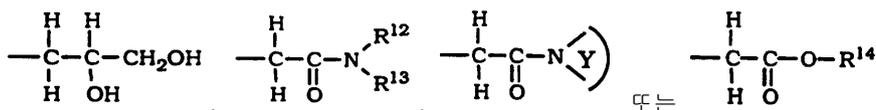
$\text{R}^{10}$ 은 H, 알킬, 아릴 또는 아르알킬을 나타내고;

$\text{R}^{11}$ 은 알킬 또는 아릴을 나타내며,

X는 N, CH 또는 11번 탄소 원자에 임의의 이중 결합 (점선으로 표시됨)을 함유할 수 있는 C를 나타내고;

5번 및 6번 탄소 원자 사이의 점선은 임의의 이중 결합을 나타냄으로써, 이중 결합이 존재하는 경우에, A 및 B는 독립적으로,  $-\text{R}^{10}$ , 할로,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$  또는  $-\text{OC(O)R}^{10}$ 을 나타내고, 5번 및 6번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 존재하지 않는 경우에는, A 및 B는 각각 독립적으로,  $\text{H}_2$ ,  $-(\text{OR}^{11})_2$ ; H와 할로, 디할로, 알킬과 H, (알킬) $_2$ ,  $-\text{H}$ 와  $-\text{OC(O)R}^{10}$ , H와  $-\text{OR}^{10}$ , =O, 아릴과 H,  $=\text{NOR}^{10}$  또는  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$  (여기서, p는 2, 3 또는 4이다)를 나타내며;

W는 다음의 그룹으로부터 선택되는 그룹을 나타낸다:



[여기서,  $\text{R}^{12}$ 는 (1) H, (2) 알킬, (3) 아릴 및 (4) 아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,  $\text{R}^{13}$ 은 (1) H, (2) 알킬, (3) 알콕시, (4) 헤테로사이클로알킬, (5) 아릴 및 (6) 아르알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,  $\text{R}^{14}$ 는 (1) H, (2) 알킬, (3) 아릴 및 (4) 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 환

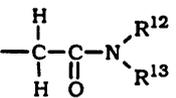
$-\text{N}(\text{Y})$ 은 헤테로사이클로알킬 환 (여기서, Y는 탄소 원자 및 임의로, NH,  $\text{NR}^{15}$ , O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 헤테로 원자를 포함하고, 이에 융합되는 아릴 환을 임의로 갖는 환의 나머지를 나타낸다)을 나타내고,  $\text{R}^{15}$ 는  $-\text{C(O)OR}^{16}$ 을 나타내며,  $\text{R}^{16}$ 은 알킬을 나타낸다].

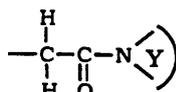
## 청구항 2

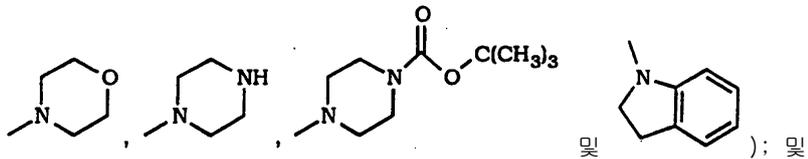
제1항에 있어서,  $\text{R}^2$ 는  $\text{HOI}$ 이고,  $\text{R}^1$ 은 Br 및 Cl로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,  $\text{R}^3$ 은 Br 및 Cl로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,  $\text{R}^4$ 는 H, Br 및 Cl로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$ 은  $\text{HOI}$ 이고, A 및 B는 각각  $\text{H}_2$ 이며, C5 및 C6 사이에 임의의 결합이 존재하지 않는 화합물.

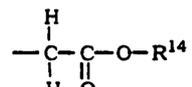
## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, W가,

(A)  (여기서, R<sup>12</sup>는 H, 알킬 및 아르알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, R<sup>13</sup>은 H, 알킬, 알콕시, 아르알킬 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다);

(B)  (여기서, 헤테로사이클로알킬 환  은 다음의 그룹으로부터 선택된다:



(C)  (여기서, R<sup>14</sup>는 H 또는 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>4</sup>가 H인 화합물.

#### 청구항 5

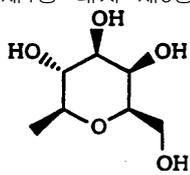
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>4</sup>가 Cl 및 Br로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CH인 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>이 독립적으로, H, 메틸, 에틸, 메톡시, 벤질 또는

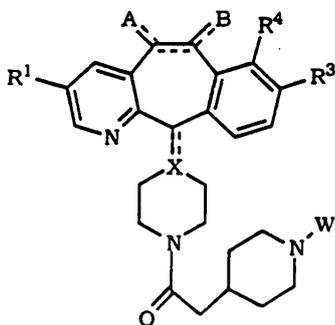


으로부터 선택되며, R<sup>14</sup>는 H 또는 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>를 나타내는 화합물.

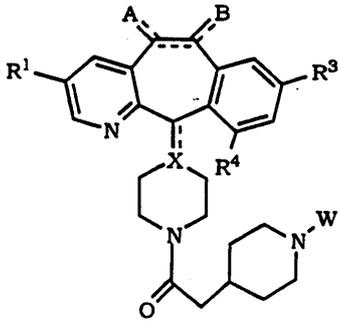
#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1.4 또는 화학식 1.5의 화합물로부터 선택되는 화합물.

#### 화학식 1.4



화학식 1.5



상기식에서,

$R^1$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로, 할로로부터 선택되며,

A, B, X 및 W는 제1항에서 정의한 바와 같다.

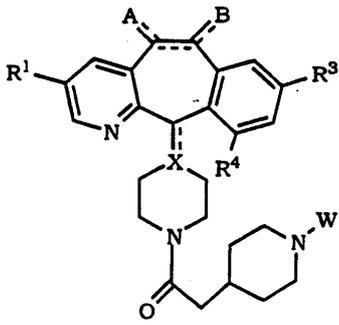
**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 Br이고,  $R^3$ 이 Cl이며,  $R^4$ 는 Br인 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1.5의 화합물인 화합물.

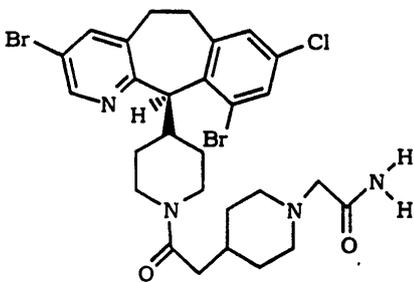
화학식 1.5



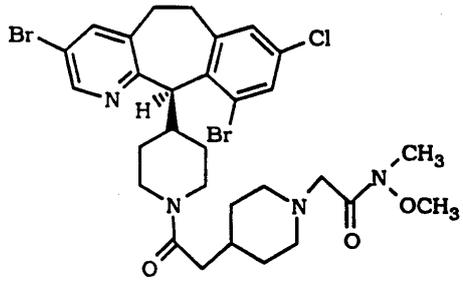
**청구항 11**

제1항에 있어서, 화학식 2.0, 화학식 3.0, 화학식 4.0, 화학식 5.0, 화학식 6.0, 화학식 7.0, 화학식 8.0, 화학식 9.0, 화학식 10.0, 화학식 11.0, 화학식 11.1 또는 화학식 20.0의 화합물로부터 선택되는 화합물.

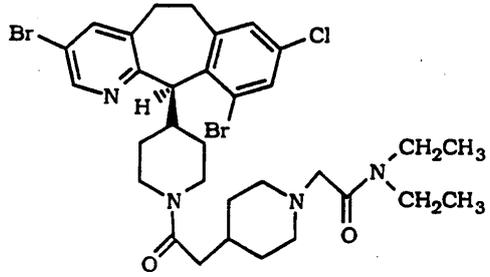
화학식 2.0



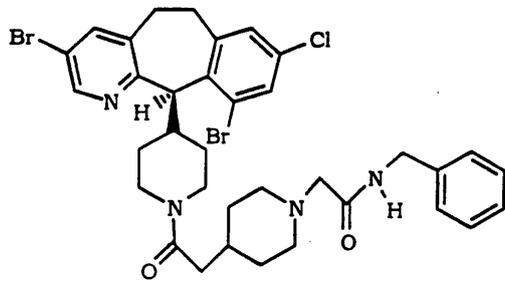
화학식 3.0



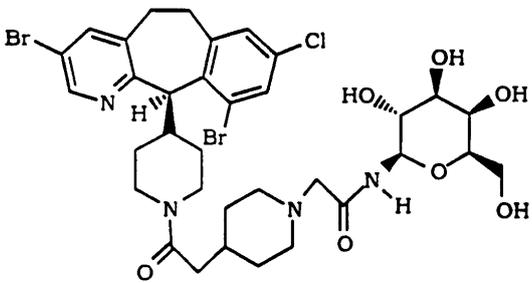
화학식 4.0



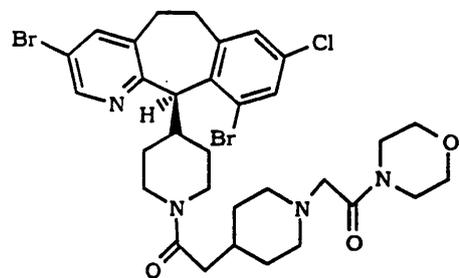
화학식 5.0



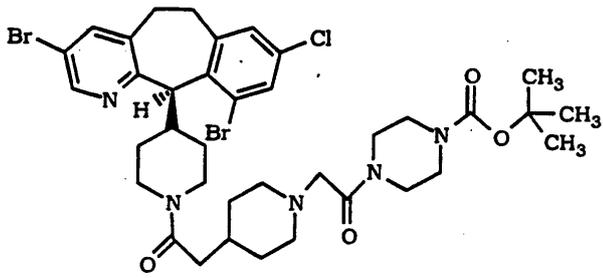
화학식 6.0



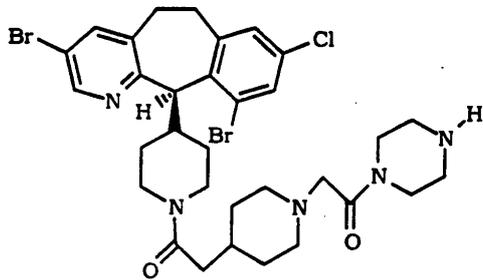
화학식 7.0



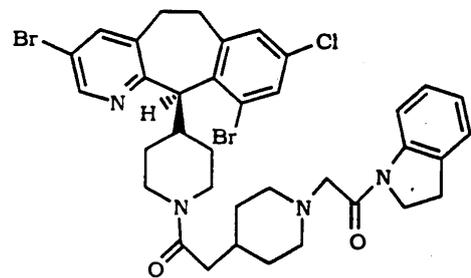
화학식 8.0



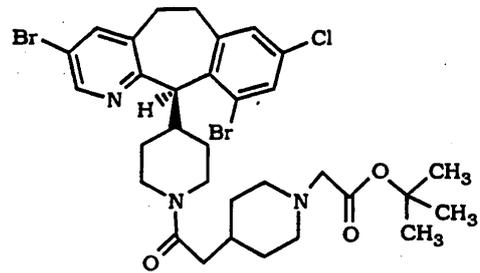
화학식 9.0



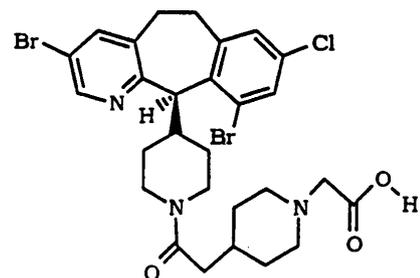
화학식 10.0



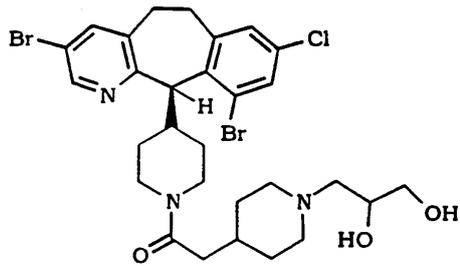
화학식 11.0



화학식 11.1



화학식 20.0



**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물을 유효량 투여함을 포함하는, 종양 세포의 치료 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 치료할 세포가 체장 종양 세포, 폐암 세포, 골수성 백혈병 종양 세포, 갑상선 소포성 종양 세포, 골수형성 이상 증후군 종양 세포, 표피암 종양 세포, 방광암 종양 세포, 결장 종양 세포, 유방암 세포 또는 전립선 종양 세포인 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물을 유효량 투여함을 포함하는, 파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제 방법.

**청구항 15**

약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물을 유효량 포함하는, 세포의 비정상적인 성장 억제용 약제학적 조성물.

**청구항 16**

종양 세포의 치료를 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

**청구항 17**

종양 세포 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

**청구항 18**

파르네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제를 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

**청구항 19**

파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.