

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 401/14

(45) 공고일자 2005년09월15일
(11) 등록번호 10-0514263
(24) 등록일자 2005년09월05일

(21) 출원번호	10-1999-7005496	(65) 공개번호	10-2000-0057668
(22) 출원일자	1999년06월18일	(43) 공개일자	2000년09월25일
번역문 제출일자	1999년06월18일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/019884	(87) 국제공개번호	WO 1998/27086
국제출원일자	1997년11월03일	국제공개일자	1998년06월25일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 시에라리온, 가나, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 08/769,812 1996년12월19일 미국(US)

(73) 특허권자 아벤티스 파마슈티칼스 인크.
미국 08807-0800 뉴저지주 브릿지워터 피.오.박스 6800 루트 202-206

(72) 발명자 벌크홀더, 티모씨, 피.
미국 46032 인디애나주 카멜 스프링필드 폰즈 씨클 13904

메이나드, 조지, 디.
미국 06413 코네티컷주 클린턴 글렌우드 로드 27

커들랙스, 엘리자베스, 엠.
미국 06340 코네티컷주 그로튼 토마스 로드 24

(74) 대리인 주성민
김영

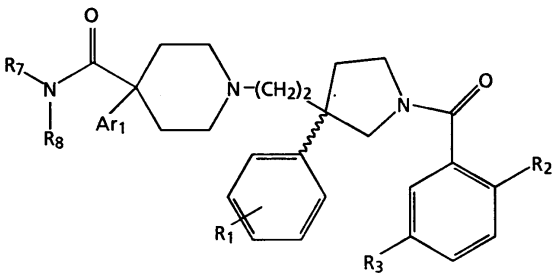
심사관 : 김희진

(54) 신규한 헤테로시클릭 치환된 피롤리딘 아미드 유도체

요약

본 발명은 화학식 (1)의 신규한 헤테로시클릭 치환된 피롤리딘 아미드 유도체, 및 그의 입체 이성질체 및 제약학적으로 허용 가능한 염, 타키키닌 수용체 길항제로서 그의 용도에 관한 것이다. 이러한 길항제는 천식, 기침 및 기관지염을 비롯한 본원에 개시된 타키키닌 매개된 질병 및 질환 치료에 유용하다.

<화학식 (1)>



색인어

타키키닌, 피롤리딘 아미드, 길항제

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 헤테로시클릭 치환된 피롤리딘 아미드 유도체 (본 발명에서는 화학식 (1)의 화합물로 칭함), 그의 입체 이성질체 및 제약학적으로 허용 가능한 염, 및 타키키닌 수용체의 길항제로서 그의 용도에 관한 것이다. 이러한 길항제는 천식, 기침 및 기관지염을 비롯하여 본 발명에서 개시된 타키키닌 매개된 질병 및 질환의 치료에 유용하다.

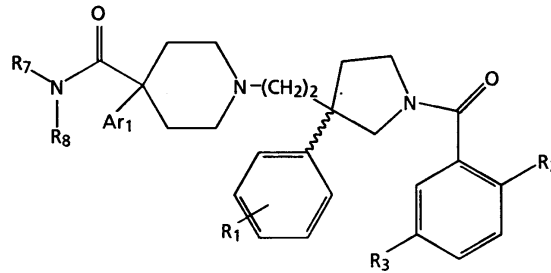
배경기술

특정 치환된 피롤리딘 유도체는 타키키닌 수용체의 길항제로 공지되어 있다. 본 발명자들은 놀랍게도 본 발명의 헤테로시클릭 치환된 피롤리딘 아미드 유도체가 공지된 화합물보다 훨씬 적게 대사된다는 것을 발견하였다.

<발명의 요약>

본 발명은 화학식 (1)의 신규한 헤테로시클릭 치환된 피롤리딘 아미드 유도체, 그의 입체 이성질체, 및 제약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

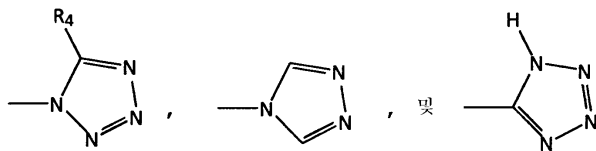
화학식 (1)

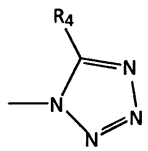
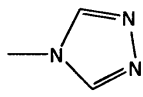
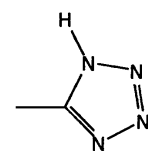


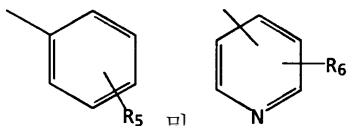
상기 식 중,

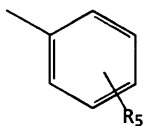
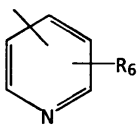
R₁은 수소, 할로젠, -CF₃, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고,

R₂는 수소, C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고,



R₃은 , , 및 로 구성된 군으로부터 선택된 라디칼이되, 여기서 R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬 및 -CF₃로 구성된 군으로부터 선택되고,



Ar₁은  및 로 구성된 군으로부터 선택된 라디칼이되, 여기서 R₅는 수소, 할로젠, -CF₃, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고, R₆은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체이고,

R₇ 및 R₈은 수소이거나 또는 이들과 결합된 질소 원자와 함께 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 4-메틸피페라진 또는 피롤리딘 고리를 형성한다.

당업자들에 의해 숙지된 바와 같이, 화학식 (1)의 화합물은 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 명세서에서 화학식 (1)의 화합물 중 하나에 대한 모든 언급은 특정 입체 이성질체 또는 입체 이성질체의 혼합물 중 어느 것을 포함하는 것을 의미한다. 표시될 경우, 화합물은 화학식 (1)로 표시된 화합물 및 그의 중간체들의 입체 화학에 대해 (+)- 및 (-)- 표시, 또는 (R) 및 (S)의 칸-인골드-프렐로그 표시를 수반한다. 특히 본 발명의 신규한 헤테로시클릭 치환된 피롤리딘 아미드 유도체의 3-위치는 비대칭적이며, (R) 또는 (S) 배열이거나, 또는 그들의 혼합물로 존재할 수 있다는 것이 인지되어 있다.

특정 입체 이성질체는 에난티오머적으로 순수한 또는 에난티오머가 풍부한 출발물질을 사용하여 입체 특이적 합성에 의해 제조될 수 있다. 출발 물질 또는 생성물 중 어느 것의 특정 입체 이성질체는 키랄 정지상에서의 크로마토그래피, 효소적 분리, 또는 시약에 의해 형성된 부가염의 분별 재결정 등의 당업계에 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고 회수될 수 있다. 특정 입체 이성질체의 분리 및 회수에 유용한 방법은 당업계에 공지되어 있고, 문헌 [Stereochemistry of Organic Compounds, E. L. Eliel and S. H. Wilen, Wiley (1994) 및 Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, Wiley (1981)]에 기재되어 있다.

당업자들에 의해 명백히 알려진 바와 같이, 화학식 (1)의 화합물 중 일부는 호변이성질체로 존재할 수 있다. 본 명세서에서 화학식 (1)의 화합물의 호변 이성질체 중 하나에 대한 모든 언급은 모든 호변이성질체적 형태 및 그들의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다.

본 명세서에 사용된

a) "할로젠"이라는 용어는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자를 의미하고;

b) "C₁-C₆ 알킬"이라는 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등의 탄소 원자수 1 내지 6의 분지쇄 또는 직쇄 알킬 라디칼을 의미하고;

c) "C₁-C₄ 알킬"이라는 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸 등의 탄소 원자수 1 내지 4의 분지쇄 또는 직쇄 알킬 라디칼을 의미하고;

d) "C₁-C₆ 알콕시"라는 용어는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 헥소시 등의 탄소 원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미하고;

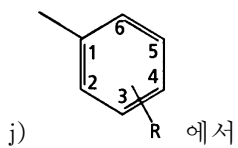
e) "C₁-C₆ 알콕시"라는 용어는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 등의 탄소 원자수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미하고;

f) "~~~~" 표시는 입체화학이 표시되지 않은 결합을 의미하고;

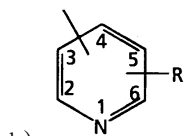
g) "▶" 표시는 평면의 앞부분으로 돌출된 결합을 의미하고;

h) "◄" 표시는 평면의 뒷부분으로 돌출된 결합을 의미하고;

i) 제법 및 실시예에 사용된 용어 중 "ng"은 나노그램을 의미하고, "μg"은 마이크로그램을 의미하고, "mg"는 밀리그램을 의미하고, "g"는 그램을 의미하고, "kg"는 킬로그램을 의미하고, "nmole" 또는 "nmol"은 나노몰을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하고, "mol"은 몰 (mole)을 의미하고, "μL"는 마이크로리터를 의미하고, "mL" 또는 "ml"은 밀리리터를 의미하고, "L"은 리터를 의미하고, "R_f"는 체류 인자를 의미하고, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하고, "mm Hg"는 수은 밀리미터 단위의 압력을 의미하고, "mp"는 용점을 의미하고, "dec"는 분해를 의미하고, "[α]_D²⁰"는 20°C에서 1 데시미터 셀에서 측정된 나트륨 D선의 특이적 회전을 의미하고, "c"는 g/mL의 농도를 의미하고, "nM"은 나노몰 농도를 의미하고, "μM"은 마이크로몰 농도를 의미하고, "mM"은 밀리몰 농도를 의미하고, "M"은 몰농도를 의미하고, "psi"는 평방 인치 당 파운드를 의미하고, "rpm"은 분당 회전수를 의미하고, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고, "HRMS"는 고분할 질량 스펙트럼을 의미하고, "THF"는 테트라히드로푸란을 의미하고, "염수"는 염화나트륨 포화 수용액을 의미하고, "L.O.D"는 건조시의 손실을 의미하고, "μCi"는 마이크로큐리를 의미하고, "i.p."은 복강내를 의미하고, "i.v."는 정맥내를 의미하고, "DPM"은 분 당 붕해도를 의미하고;



라디칼은 1 위치에 결합되고, R로 표시된 치환체(들)은 2, 3, 4, 5 또는 6 위치 중 임의의 위치에 결합할 수 있는 것으로 이해되고;



는 피리딜 또는 치환된 피리딜을 의미하고, 라디칼은 2-위치, 3-위치 또는 4-위치 중 어느 하나에 결합할 수 있는 것으로 이해되며, 또한 라디칼이 2 위치에 결합할 경우에 R로 표시된 치환체(들)은 3, 4, 5 또는 6 위치 중 임의의 위치에 결합할 수 있고, 라디칼이 3 위치에 결합할 경우에 R로 표시된 치환체(들)은 2, 4, 5 또는 6 위치 중 임의의 위치에 결합할 수 있고, 라디칼이 4 위치에 결합할 경우에 R로 표시된 치환체(들)은 2, 3, 5 또는 6 위치 중 임의의 위치에 결합할 수 있는 것으로 이해되고;

1) "에난티오머적 과량" 또는 "ee"이라는 용어는 1종의 에난티오머 E1이 2종의 에난티오머 E1+E2의 혼합물 중에서 과량인 것을 의미하며, 다음과 같다:

$$\{(E1 - E2 \div (E1 + E2))\} \times 100\% = ee$$

m) "그의 제약학적으로 허용 가능한 염"이라는 용어는 산 부가염 또는 염기 부가염 중 어느 하나를 가리킨다.

"제약학적으로 허용 가능한 산 부가염"이라는 표현은 화학식 (1)로 표시된 염기 화합물의 모든 무독성 유기산 부가염 또는 무기산 부가염에 적용하고자 한다. 적합한 염을 형성하는 무기산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 오르토인산 일수소 나트륨 및 황산수소 칼륨등의 산 금속염이 있다. 적합한 염을 형성하는 유기산의 예로는 모노, 디 및 트리카복실산이 있다. 이러한 산의 예로는 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 히드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산, p-톨루엔술폰산, 및 벤젠술폰산, 메탄 술폰산 및 2-히드록시에탄 술폰산 등의 술폰산이 있다. 이러한 염은 수화 형태 또는 실질적으로 무수 형태 중 어느 하나로 존재할 수 있다. 일반적으로, 이들 화합물의 산 부가염은 수용성이며, 다양한 친수성 유기 용매에 가용성이며, 이들의 유리 염기 형태와 비교해 볼 때 일반적으로 보다 높은 용점을 나타낸다.

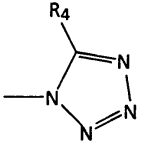
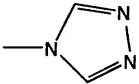
"제약학적으로 허용 가능한 염기 부가염"이라는 표현은 화학식 (1)로 표시된 화합물의 무독성 유기산 부가염 또는 무기산 부가염에 적용하고자 한다. 적합한 염을 형성하는 염기의 예로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 바륨 등의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물; 암모니아, 및 메틸아민, 디메틸아민, 트리에틸아민 및 피콜린 등의 지방족, 지환족 또는 방향족 유기아민이 있다. 1가 또는 2가 염기성 염 중 하나를 상기 화합물들과 형성할 수 있다.

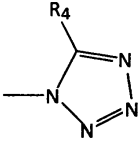
특히 유용성을 지닌, 구조적으로 연관된 화합물의 임의의 기에 있어서, 특정기 및 배열은 최종 용도에서 바람직한 화학식 (1)의 화합물의 가능하게 한다.

화학식 (1)의 화합물의 바람직한 실시양태는 하기와 같다.

1) R₂가 메톡시인 화합물;

2) R₁이 3,4-디클로로인 화합물;

3) R₃이  (여기서, R₄는 상기 정의된 바와 같음) 및  로 구성된 군으로부터 선택된 라디칼인 화합물;

4) R₃이 라디칼  (여기서, R₄는 상기 정의된 바와 같음)인 화합물;

5) R₇ 및 R₈이 수소인 화합물.

또한, 화학식 (1)의 바람직한 실시양태는 화학식 (1)의 바람직한 실시양태 1 내지 5 중 1개 이상 또는 하기 실례에 의해 선택될 수 있다.

본 발명에 포함되는 화합물의 예는 다음과 같다. 이 실례들은 피롤리딘 및 그의 혼합물의 3 위치에서 (R)-이성질체 및 (S)-이성질체 모두를 포함하는 것으로 이해된다. 하기 목록은 대표적인 것이며 본 발명의 범위를 임의로 제한하려는 것은 아니다.

- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-메톡시페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-클로로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-트리플루오로메틸페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-메톡시페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-메톡시페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-클로로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘,
- 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-2-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-메톡시페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-2-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-메톡시페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-2-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-2-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-2-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-2-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-2-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-2-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-2-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-4-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-메톡시페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-4-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-메톡시페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-4-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-4-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-4-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-4-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-4-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-4-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-4-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(5-트리플루오로메틸-1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(4H-테트라졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(3-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메틸-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(모르폴린-4-일)카르복사미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(피롤리딘-1-일)카르복사미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

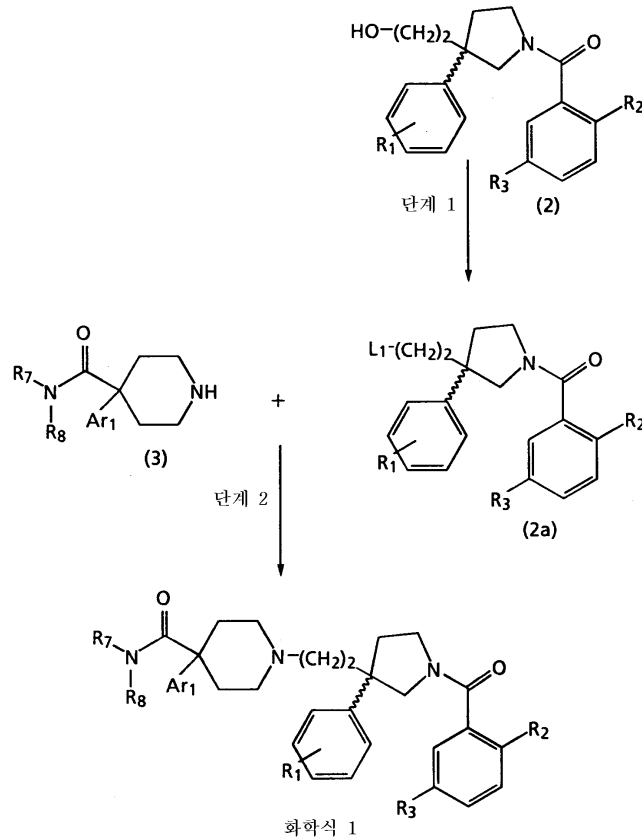
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(피페리딘-1-일)카르복사미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(피페라진-1-일)카르복사미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘,

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(4-메틸피페라진-1-일)카르복사미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘.

일반적인 합성법은 반응식 A.1 및 A.2에 도시되어 있다. 시약 및 출발 물질은 당업자라면 쉽게 구입할 수 있는 것이다. 반응식 A.1 및 A.2에서, 모든 치환체는 다른 언급이 없는 한 상기된 바와 같다.

반응식 A.1



반응식 A.1의 단계 1에서, 화학식 2의 적합한 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 히드록시기를 적합한 이탈기, 즉 L₁으로 전환시켜 화학식 2a의 3-(2-L₁-에틸)피롤리딘을 얻는다. 화학식 2의 적합한 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘은 R₁, R₂, 및 R₃이 화학식 (1)의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 것이다. 화학식 2의 적합한 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘은 입체 화학이 화학식 (1)의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같을 수 있다. 화학식 2의 적합한 화합물은 미국 특허 제5,340,822호 및 국제 공개 제94/26735호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 적합한 이탈기 L₁은 화학식 3의 피페리딘에 의해 치환되어 화학식 (1)의 화합물 또는 보호된 화학식 (1)의 화합물을 얻을 수 있다. 적합한 이탈기로는 클로로, 브로모, 요오도, 메실레이트, 토실레이트 등이 있고, 이중 메실레이트가 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 히드록시기의 클로로, 브로모, 요오도, 메실레이트, 및 토실레이트 등의 이탈기로의 전환은 당업계에 잘 공지되어 있고, 인지되어 있다.

예를 들어, L₁이 브로모인 화합물은 화학식 2의 적합한 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 사브롬화탄소 1.0 내지 1.5 몰 당량 및 트리페닐포스핀 1.0 내지 1.75 몰 당량과 접촉시킴으로써 형성된다 [P.J. Kocienski et al. *J. Org. Chem.*, 42, 353-355 (1977)]. 반응은 화학식 2의 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 디클로로메탄 또는 클로로포름 등의 적합한 용매에서 사브롬화탄소와 혼합한 후, 이어서 디클로로메탄 또는 클로로포름 등의 적합한 용매 중의 트리페닐포스핀 용액을 첨가함으로써 행한다. 일반적으로 반응은 -10℃ 내지 실온에서 행한다. 일반적으로 반응은 5분 내지 24 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

L₁이 브로모인 화합물은 또한 화학식 2의 적합한 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 다소 몰 과량의 트리페닐포스핀 디브로마이드와 접촉시킴으로써 형성된다 [R. F. Borch et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 1612-1619 (1977)]. 반응은 테트라히드로푸란 및 디에틸 에테르 등의 적합한 용매에서 행한다. 반응은 피리딘과 같은 적합한 염기 존재하에서 행한다. 일반적으로 반응은 0℃ 내지 50℃의 온도에서 행한다. 일반적으로 반응은 5분 내지 24 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

L_1 이 메실레이트인 화합물은 화학식 2의 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 메탄술포닐 클로라이드 1몰 내지 2몰 당량과 접촉시킴으로써 형성된다. 반응은 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 벤젠 또는 피리딘 등의 실질적으로 무수 용매에서 행한다. 반응은 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 또는 피리딘 등의 적합한 염기 1 내지 5 몰 당량의 존재 하에서 행한다. 일반적으로 반응은 -20°C 내지 50°C 의 온도에서 행한다. 일반적으로 반응은 1 내지 24 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

L_1 이 요오도인 화학식 2a의 화합물은 핀켈스타인 (Finkelstein) 반응과 같은 교환 반응에 의해 L_1 이 메실레이트, 클로로 또는 브로모인 화학식 2a의 화합물로부터 제조될 수 있다.

예를 들어, L_1 이 메실레이트, 클로로 또는 브로모인 화학식 2a의 화합물을 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨과 같은 요오드화염 1.0 내지 10.0 몰 당량과 접촉시킨다. 반응은 아세톤 또는 부탄 등의 적합한 용매에서 행한다. 일반적으로 반응은 실온 내지 용매의 환류 온도에서 행한다. 일반적으로 반응은 1 내지 24 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

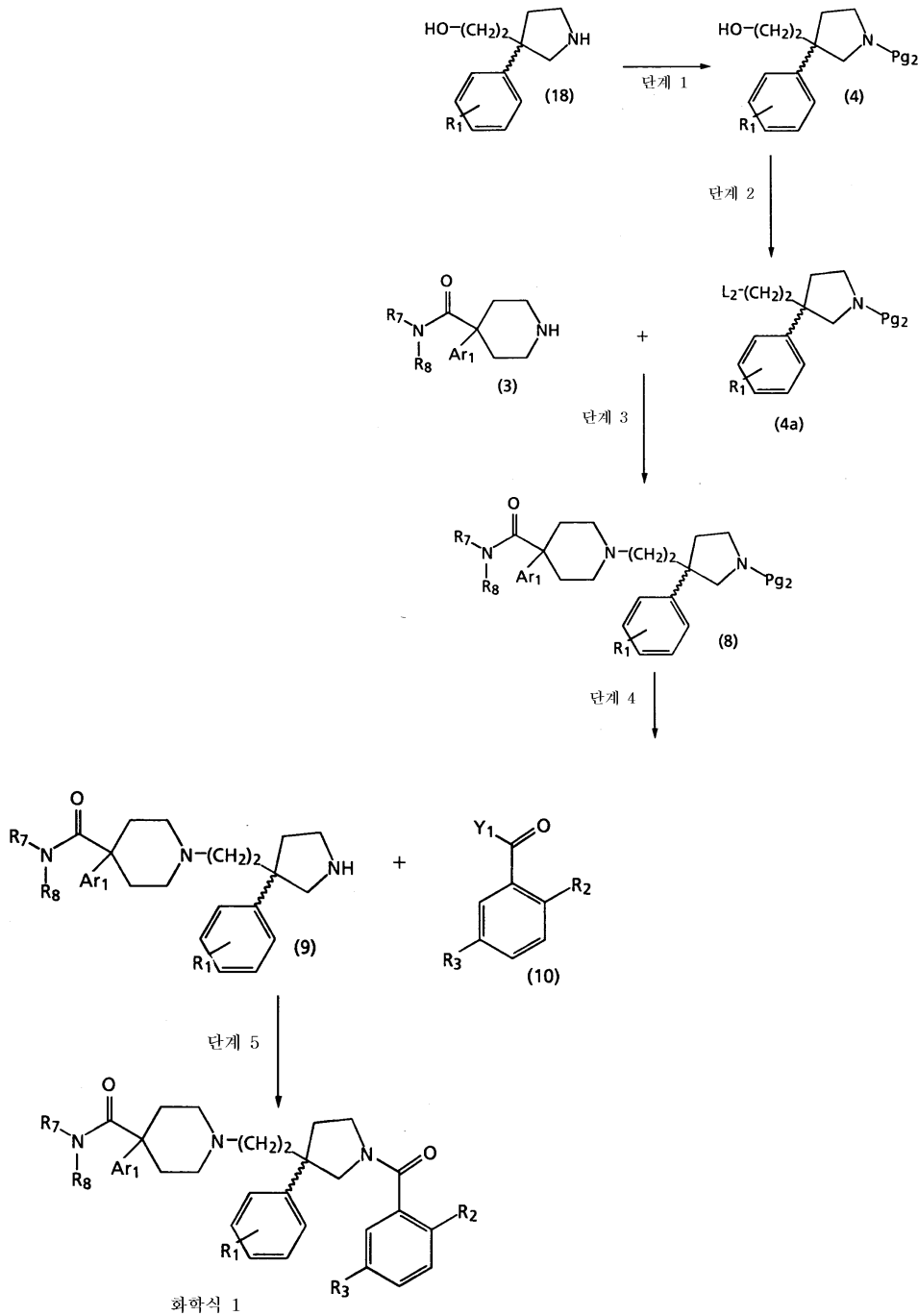
반응식 A.1의 단계 2에서, 화학식 2a의 3-(2- L_1 -에틸)피롤리딘을 화학식 3의 적절한 피페리딘 또는 그의 염과 반응시켜 화학식 (1)의 보호된 화합물을 얻는다. 화학식 3의 적합한 피페리딘 화합물은 Ar_1 , R_7 및 R_8 이 화학식 (1)의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 것이다.

예를 들어, 화학식 2a의 적합한 3-(2- L_1 -에틸)피롤리딘을 화학식 3의 적합한 피페리딘 화합물 또는 그의 염과 반응시켜 화학식 (1)의 화합물을 얻는다. 반응은 테트라히드로푸란, 피리딘, 아세토니트릴, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드 등의 적합한 실질적으로 무수 용매에서, 트리에틸아민, 피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 적합한 염기 1.0 내지 6.0 몰 당량을 사용하여 수행된다. 화학식 3의 적합한 피페리딘의 염이 사용될 경우, 적합한 염기의 추가의 몰 당량이 사용된다. 반응은 요오드화 나트륨 또는 요오드화 칼륨 등의 요오드화 염을 촉매량인 0.1 내지 0.5 몰 당량 첨가함으로써 촉진될 수 있다. 반응은 일반적으로 실온 내지 용매의 환류 온도에서 행한다. 일반적으로 반응은 1 내지 72 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

별법으로, 반응은 톨루엔/물 혼합물, 에틸아세테이트/물 혼합물, 또는 테트라히드로푸란/물 혼합물과 같은 적합한 혼합 용매 중에서 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 중탄산칼륨 등의 적합한 염기 1.0 내지 6.0 몰 당량을 사용하여 수행된다. 상기와 같이 화학식 3의 적합한 피페리딘의 염을 사용할 경우, 적합한 염기의 추가의 몰 당량이 사용된다. 반응은 요오드화 나트륨 또는 요오드화 칼륨 등의 요오드화 염을 촉매량인 0.1 내지 0.5몰 당량 첨가함으로써 촉진될 수 있다. 반응은 일반적으로 실온 내지 용매의 환류 온도에서 행한다. 일반적으로 반응은 1 내지 150 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

또한, 화학식 (1)의 화합물의 제약학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 공지된 방법 및 기술에 의해 화학식 (1)의 화합물로부터 쉽게 제조된다.

반응식 A.2



반응식 A.2의 단계 1에서, 구조식 18의 적합한 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 아민 관능을 보호하여 구조식 4의 보호된 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 얻는다. 구조식 18의 적합한 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘은 R₁이 화학식 (1)의 최종 생성물 중에서 요구되는 바와 같은 것이다. 화학식 18의 적합한 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘은 화학식 (1)의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 입체 화학을 지닐 수 있다. 적합한 아민 보호기의 선택 및 사용은 그린 (T. Greene)의 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis]에 기재되어 있고, 당업계에 잘 공지되고, 인지되어 있다. 반응식 A.2의 단계 1에서, t-부톡시카르보닐과 같은 카르바메이트 보호기를 사용하는 것이 바람직하다.

반응식 A.2의 단계 2에서, 구조식 4의 보호된 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 히드록시기를, 히드록시기의 이탈기 L₁으로의 전환에 대해 반응식 A.1의 단계 1에 교시된 바와 같이, 적합한 이탈기인 L₂로 전환하여 화학식 4a의 3-(2-L₂-에틸)피롤리딘을 얻는다. 반응식 A.2의 단계 2에서, 적합한 이탈기인 L₂에는 클로로, 브로모, 요오도 및 메실레이트가 포함된다.

반응식 A.2의 단계 3에서, 구조식 4a의 3-(2-L₂-에틸)피롤리딘을, A.1의 단계 2에 교시된 바와 같이, 화학식 3의 적합한 피페리딘 화합물 또는 그의 염과 반응시켜 구조식 8의 3-(2-피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘을 얻는다. 화학식 3의 적합한 피페리딘 화합물은 반응식 A.1의 단계 2에 기재된 바와 같다.

반응식 A.2의 단계 4에서, 구조식 8의 보호된 3-(2-피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘은 탈보호되어 구조식 9의 3-(2-피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘 또는 그의 염을 얻는다. 적합한 아민 보호기의 제거는 그린의 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis]에 기재되어 있는 바와 같이 당업자에게 공지 및 숙지되어 있다.

반응식 A.2의 단계 5에서, 구조식 9의 3-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘 또는 그의 염은 구조식 10의 적합한 산 유도체에 의해 아로일화되어 화학식 (1)의 최종 생성물을 얻는다. 구조식 10의 적합한 산 유도체는 R₂ 및 R₃가 화학식 (1)의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같고, Y₁이 히드록실; O-히드록시숙신이미드 또는 O-히드록시벤조트리아졸과 같은 활성화된 에스테르; 클로로, 브로모와 같은 활성화된 이탈기; 또는 무수물을 형성하기 위한 구조식 10의 다른 산 유도체; 또는 혼합 무수물인 것이다.

예를 들어, 구조식 9의 3-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘 또는 그의 염을 O-히드록시숙신이미드 또는 O-히드록시벤조트리아졸 및 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염과 접촉시킨 후, Y₁이 히드록시인 구조식 10의 적합한 산 유도체 0.9 내지 1.3 몰 당량과 접촉시킨다. 반응을 디클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 수행한다. 반응은 커플링제의 염 또는 구조식 9의 3-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘의 염을 사용하는 경우, 각각에 대해 1.0 내지 1.1 당량의 염기의 존재 하에 수행한다. 적합한 염기에는 N-메틸모르폴린, 트리에틸아민, 및 N,N-디이소프로필에틸아민이 포함된다. 반응은 일반적으로 -10℃ 내지 실온의 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 24시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

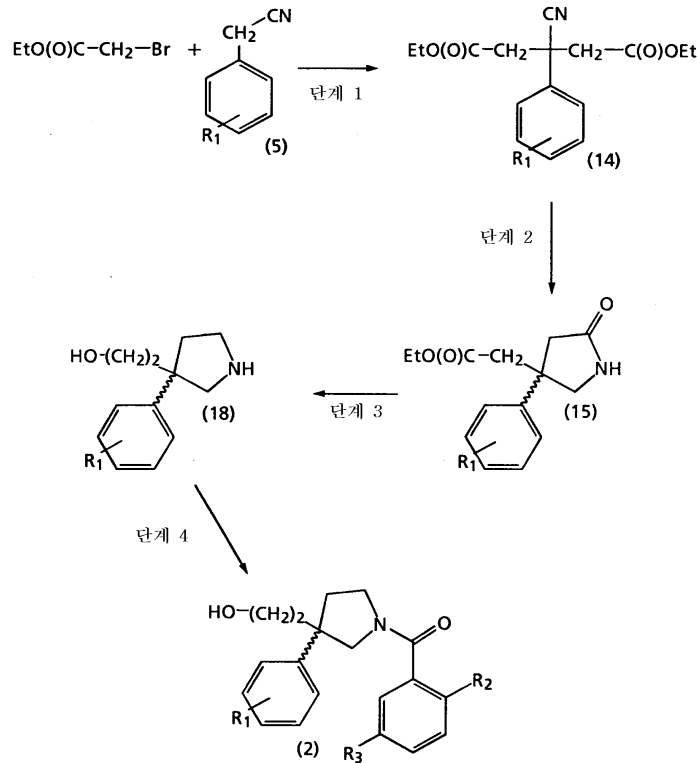
또한, 예를 들어, 구조식 9의 3-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘 또는 그의 염을 할로젠화물, 무수물, 또는 혼합 무수물 형태의 구조식 10의 적합한 산 유도체 1 내지 1.1 몰 당량과 접촉시킨다. 반응은 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 아세톤, 에틸아세티이트, 톨루엔 또는 디에틸에테르와 같은 적합한 용매 중에서 수행한다. 반응은 N-메틸모르폴린, 탄산나트륨, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨의 존재 하에 수행된다. 반응은 일반적으로 -78℃ 내지 실온의 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 24시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

별법으로, 예를 들어, 구조식 9의 3-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘 또는 그의 염을 쇼튼-바우만(Schotten-Bauman) 조건 하에 할로젠화물, 무수물, 또는 혼합 무수물 형태의 구조식 10의 적합한 산 유도체 1 내지 1.1 몰 당량과 접촉시킨다. 반응은 톨루엔/물, 아세톤/물, 테트라히드로푸란/물 또는 에틸아세티이트/물과 같은 적합한 용매 혼합물 중에서 수행한다. 반응은 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기의 존재 하에 수행된다. 반응은 일반적으로 -20℃ 내지 50℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 15분 내지 24시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

또한, 화학식 (1)의 화합물의 제약학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 공지된 방법 및 기술에 의해 화학식 (1)의 화합물로부터 쉽게 제조된다.

반응식 B는 반응식 A.1의 출발물질로 사용되는 구조식 2의 알코올 및 반응식 A.2의 출발물질로 사용되는 구조식 18의 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 제조에 대한 개괄 도식이다. 시약 및 출발물질은 당업자들에게 용이하게 입수될 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 반응식 B에서 모든 치환체들은 상기 정의한 바와 같다.

반응식 B



반응식 B의 단계 1에서, 구조식 5의 적합한 니트릴을 에틸브로모아세테이트로 비스-알킬화시켜 구조식 14의 니트릴 비스-에스테르 화합물을 얻는다. 구조식 5의 적합한 니트릴은 R₁이 화학식 (1)의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 것이다.

예를 들어, 구조식 5의 적합한 니트릴을 에틸 브로모아세테이트 2.0 내지 3.0몰 당량과 접촉시킨다. 반응은 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 적합한 염기 2.0 내지 3.0 몰 당량의 존재 하에 수행된다. 반응은 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매에서 행한다. 반응은 일반적으로 -78°C 내지 0°C의 온도에서 행한다. 일반적으로 반응은 1 내지 72 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

반응식 B의 단계 2에서, 구조식 14의 니트릴 비스-에스테르 화합물을 환원 및 시클릭화하여 구조식 15의 5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘을 얻는다. 시클릭화는 환원 후 자발적으로 일어나거나, 중간체 아민의 분리 후에 개별적 단계로 수행될 수 있다.

예를 들어, 구조식 14의 니트릴 에스테르 화합물은 염화 코발트(II) 6수화물의 존재 하에 붕수소화나트륨과 같은 적합한 환원제 과량과 접촉시키거나, 라네이 니켈 또는 산화백금 또는 보란 디메틸술피드 착체와 같은 보란 착체 등의 적합한 촉매의 존재 하에 수소와 접촉시킨다.

염화코발트의 존재 하에 붕수소화나트륨을 사용하는 경우, 반응은 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 수행한다. 반응은 일반적으로 0°C 내지 50°C의 온도에서 수행한다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 필요로 한다. 일반적으로 시클릭화는 상기 조건 하에 자발적으로 일어난다. 생성물은 산 수용액으로의 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

라네이 니켈이 사용될 경우, 반응은 에탄올/수산화암모늄 수용액 또는 메탄올/수산화암모늄 수용액 등의 암모니아를 포함하는 적합한 용매에서 행한다. 반응은 일반적으로 실온 내지 70°C에서 행한다. 반응은 파르 (Parr) 수소첨가 장치와 같이 가압하에 반응을 수행하기 위해 고안된 장치에서 15 psi 내지 300 psi의 압력으로 수소를 사용하여 수행한다. 일반적으로 시클릭화는 이들 조건하에서 자발적으로 일어난다. 생성물은 여과 및 증발로 촉매를 조심스럽게 제거시킴으로써 분리될 수 있다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정에 의해 정제될 수 있다.

산화백금이 사용될 경우, 반응은 에탄올, 메탄올, 클로로포름, 에탄올/클로로포름 혼합물, 또는 메탄올/클로로포름 혼합물 등의 적합한 용매에서 행한다. 반응은 일반적으로 실온 내지 50°C에서 행한다. 반응은 파르 수소첨가 장치와 같이 가압하에 반응을 수행하기 위해 고안된 장치에서 15 psi 내지 120 psi의 압력으로 수소를 이용하여 수행한다. 일반적으로 아민 중간체가 이들 조건하에서 수득되고 여과 및 증발로 촉매를 조심스럽게 제거시킴으로써 분리된다. 아민 중간체는 에탄올, 메탄올, 톨루엔 또는 클로로벤젠과 같은 적합한 용매에서 가열시킴으로써 고리화된다. 반응은 일반적으로 50°C 내지 용매의 환류 온도에서 행한다. 반응은 일반적으로 8 내지 48 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 정제될 수 있다.

별법으로, 예를 들어, 구조식 14의 니트릴 비스-에스테르 화합물을 보란 또는 보란 디메틸술피드 착체와 같은 보란 착체와 접촉시킨다. 반응은 디에틸에테르 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 수행한다. 반응은 일반적으로 -20°C 내지 용매의 환류 온도에서 행한다. 반응은 일반적으로 1 내지 72 시간을 필요로 한다. 생성물은 퀴칭, 추출, 증발, 연마, 증류, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 단리되고, 정제될 수 있다.

반응식 B의 단계 3에서, 구조식 15의 5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘을 환원시켜 구조식 18의 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 얻는다.

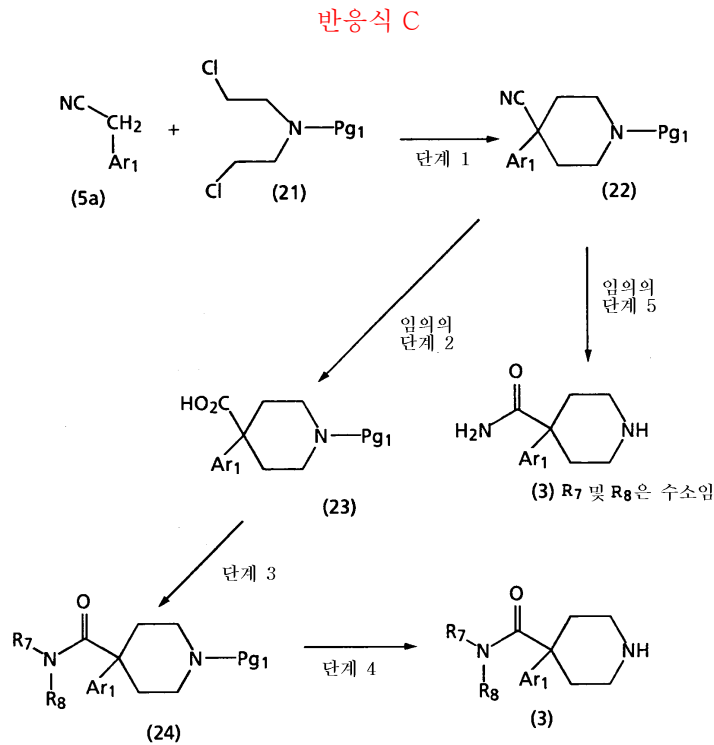
예를 들어, 구조식 15의 5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘을 과량의 적합한 환원제, 예를 들어 수소화 알루미늄 리튬, 수소화 알루미늄, 또는 보란 디메틸 술피드 착체와 접촉시킨다. 충분한 환원제를 사용하여 에스테르 및 아마이드 관능기를 모두 환원시킨다. 반응을 테트라히드로푸란 또는 디에틸에테르와 같은 적합한 용매 중에서 행한다. 반응은 일반적으로 0°C 내지 용매의 환류 온도에서 행한다. 일반적으로, 반응은 1 내지 72시간을 필요로 한다. 생성물은 보란 또는 알루미늄 착체의 퀴칭, 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 단리되고, 정제될 수 있다.

반응식 B의 단계 4에서, 구조식 18의 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 적합한 아로일 할로겐화물, 아릴 무수물, 또는 아릴 혼합 무수물로 아로일화하여 구조식 2의 알코올을 생성한다. 적합한 아릴산, 아릴 에스테르, 아로일 할로겐화물, 아로일 무수물 또는 아로일 혼합 무수물인 $X_1-C(O)-Ph_1$ 은 Ph_1 이 화학식 (1)에서 요구되는 바와 같이 R_2 및 R_3 를 갖는 치환된 페닐이고, X_1 이 히드록실; O-히드록시숙신이미드 또는 O-히드록시벤조트리아졸 에스테르와 같은 활성화된 에스테르; 활성화된 이탈기, 예를 들어 클로로, 브로모; 또는 무수물을 형성하는 $-C(O)-Ph_1$ 기, 또는 혼합 무수물인 것이다.

예를 들어, 구조식 18의 3-(2-히드록시에틸)-피롤리딘을 적합한 아로일 할로겐화물, 아릴 무수물, 또는 아릴 혼합 무수물 1 내지 1.1 몰 당량과 접촉시킨다. 반응은 적합한 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 아세톤, 에틸아세테이트, 톨루엔, 또는 디에틸에테르에서 수행한다. 반응은 N-메틸모르폴린, 탄산나트륨, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨과 같은 염기의 존재 하에 수행된다. 반응은 일반적으로 -78°C 내지 실온에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 24시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 단리되고, 정제될 수 있다.

별법으로, 예를 들어, 구조식 18의 3-(2-히드록시에틸)-피롤리딘을 쇼튼-바우만 조건 하에 적합한 아로일 할로겐화물, 아릴 무수물, 또는 아릴 혼합 무수물 1 내지 1.1 몰 당량과 접촉시킨다. 반응은 톨루엔/물, 아세톤/물, 테트라히드로푸란/물, 또는 에틸 아세테이트/물 등의 적합한 용매 혼합물에서 행한다. 반응은 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기의 존재 하에 수행한다. 반응은 일반적으로 -20°C 내지 50°C의 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 15분 내지 24시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 단리되고, 정제될 수 있다.

반응식 C는 반응식 A.1 및 A.2의 출발물질로 사용되는 화학식 3의 피페리딘 화합물의 합성 방법을 기재하고 있다.



단계 1 및 2에서 사용된 보호기는 반응식 C, 단계 4에서 화합물 24가 쉽게 탈보호되기 위하여 제거되고 다른 보호기로 대체될 수 있다. 아민 보호기의 제거 및 도입은 당업자에게 공지 및 숙지되어 있고, 그린의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience (1981)]에 교시되어 있다.

반응식 C의 단계 3에서, 구조식 23의 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산은 적절한 아민과 아마이드화 반응을 일으켜 화학식 24의 보호된 4-아릴-4-카르복사미드-피페리딘을 얻는다. 적절한 아민은 R₇ 및 R₈이 화학식 (1)의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 것이다. 이러한 적절한 아민에는 암모니아, 피페리딘, 피롤리딘, 4-메틸피페라진, 피페라진 및 모르폴린이 포함된다.

아미드화 반응은 화학식 23의 산을 통해 수행되거나, 화학식 23의 화합물의 산 관능기가 먼저 무수물; 치환된 인산의 혼합 무수물, 예를 들어 디알킬 인산, 디페닐 인산, 할로인산; 지방족 카르복실산의 무수 혼합물, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 피발산, 2-에틸부티르산 등; 활성화된 에스테르, 예를 들어 페놀 에스테르, p-니트로페놀 에스테르, N-히드록시숙신이미드 에스테르, N-히드록시프탈이미드 에스테르, 1-히드록시벤조트리아졸 에스테르 등; 활성화된 아마이드, 예를 들어 이미다졸, 디메틸피라졸, 트리아졸 또는 테트라졸과 같은 활성화된 중간체 또는 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 같은 커플링제의 존재 하에 형성된 중간체로 전환될 수 있다. 활성화된 중간체는 제조되어 직접 사용하거나, 제조하여 적합한 카르복시 치환된 시클릭 아민을 가하기 전에 단리할 수 있다. 별법으로, 활성화된 중간체를 제조하고 적합한 카르복시 치환된 시클릭 아민을 가하기 전에 단리하고, 정제할 수 있다. 활성화된 중간체의 사용 및 형성은 당업자에게 공지 및 숙지되어 있다.

예를 들어, 화학식 23의 산 화합물을 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 같은 다소 몰 과량의 커플링제의 존재 하에 다소 몰 과량의 적합한 아민 또는 그의 염 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물과 접촉시킨다. 반응은 N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 또는 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재 하에 수행되고, 적합한 아민의 염이 사용되는 경우에 추가 몰량의 적합한 염기가 사용된다. 반응은 디클로로메탄, 클로로포름, 또는 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 단리되고, 정제될 수 있다.

별법으로, 예를 들어 화학식 23의 산을 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에 N-메틸모르폴린과 같은 적합한 염기 1.2 내지 1.7 당량과 접촉시킨다. 상기와 같이, 적합한 아민 염을 사용하는 경우에, 대략 추가 몰량의 적합한 염기를 가한다. 1.2 내지 1.7 당량의 이소부틸 클로로포르메이트를 가하기 전에 반응 혼합물을 -50°C 내지 0°C의 온도, 바람직하게는 -25°C 내지 -20°C의 온도로 냉각시킨다. 반응물을 30분 내지 3시간 동안 교반하고 혼합 무수물이 형성되도록 한다. 온도를 -50°C 내지 0°C로 유지하면서, 적합한 아민을 가한다. 아민 첨가를 종결한 후, 반응물을 실온으로 가온시킬 수 있다. 일반적으로, 반응은 2 내지 48시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 공지되어 있는 기술에 의해 단리되고, 정제될 수 있다.

반응식 C의 단계 4에서, 화학식 24의 보호된 4-아릴-4-카르복사미드 피페리딘을 탈보호하여 화학식 3의 피페리딘을 얻는다. 아민 보호기의 제거는 당업자에게 공지되어 있고 그린의 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience (1981)]에 기재되어 있다.

반응식 C, 임의의 단계 5에서, 화학식 22의 4-아릴-4-시아노피페리딘을 가수분해하고 탈보호하여 R₇ 및 R₈이 수소인 화학식 3의 피페리딘을 얻는다. 반응식 C, 임의의 단계 5에서, Pg₁이 벤질인 화학식 22의 4-아릴-4-시아노피페리딘을 사용하는 것이 바람직하다.

예를 들어, 화학식 22의 적합한 4-아릴-4-시아노피페리딘을 염기성 과산화수소와 접촉시켜 4-아릴-4-카르복실산 아마이드-피페리딘 N-산화물을 얻는다. 니트릴을 카르복사미드로 가수분해하기 위해 염기성 과산화수소를 사용하는 것은 당업자에게 공지 및 숙지되어 있다. 문헌 [Reagents for Organic Synthesis, Fieser and Fieser, John Wiley and Sons, Inc. (1967)] 참조. 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물은 이러한 반응에 적합한 염기이다. 반응은 물, 에탄올, 메탄올, 물/에탄올 혼합물, 또는 물/메탄올 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 반응은 0°C 내지 적합한 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 4시간 내지 4일을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 공지되어 있는 기술에 의해 단리되고, 정제될 수 있다. 4-아릴-4-카르복실산 아마이드-피페리딘 N-산화물은 환원 및 탈보호되어 R₇ 및 R₈이 수소인 화학식 3의 피페리딘을 얻는다. 아민 탈보호 및 아민 산화물의 환원은 동시에 수행되거나 또는 순차적으로 수행될 수 있다. 아민 산화물의 환원은 당업자에게 공지 및 숙지되어 있다. N-산화물을 환원시킨 후, 아민 보호기 Pg₁을 제거한다. 벤질 및 치환된 벤질과 같은 아민 보호기의 제거는 당업자에게 공지

및 숙지되어 있고, 그린의 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene, Wiley-Interscience (1981)] 에 기재되어 있다. 생성물은 여과, 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정 등의 당업계에 잘 공지되어 있는 기술에 의해 분리되고, 정제될 수 있다.

다음의 실시예 및 제제에는 화학식 (1)의 화합물의 통상적인 합성을 제공한다. 이들 실시예는 단지 예시하고자 하는 것이지, 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

<제제예 1>

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일클로라이드

아세톤 500 ml 중에서 2-히드록시-5-니트로벤조산 21.5 g (117 밀리몰), 탄산칼륨 162.3 g (1.174 몰) 및 요오드화메틸 136.8 g (96.4 밀리몰)을 혼합하였다. 가열하여 환류시켰다. 18시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 요오드화메틸 136.8 g (96.4 밀리몰)을 가하였다. 다시 가열하여 환류시켰다. 56시간 후에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 아세톤으로 세정하고, 여액을 진공 하에 증발시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 에탄올로부터 재결정하여 2차 잔류물을 얻었다. 2차 잔류물과 클로로포름 약 100 ml을 합하고, 여과하고, 여액을 진공 하에 증발시켜 메틸 2-메톡시-5-니트로벤조에이트를 얻었다. Rf=0.38 (실리카겔, 에틸아세테이트/헥산=1/1).

메틸 2-메톡시-5-니트로벤조에이트 13.3 g (63 밀리몰) 및 메탄올을 합하였다. 5% 탄소상 팔라듐 0.66 g을 가하였다. 압력 장치 상에서 약 50 psi의 압력으로 수소화하였다. 17시간 후, 셀리트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 진공 하에 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물과 디클로로메탄을 합하고, 물로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 메틸 2-메톡시-5-아미노벤조에이트를 얻었다. Rf=0.18 (실리카겔, 에틸아세테이트/메탄올 1/1). C₉H₁₁NO₃에 대한 원소 분석: 이론치: C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73. 실측치: C, 59.44; H, 6.04; N, 7.62.

빙초산 20 ml 중에서 메틸 2-메톡시-5-아미노벤조에이트 3.94 g (21.7 밀리몰) 및 트리에틸 오르토포스페이트 12.8 g (86.7 밀리몰)을 합하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축하여 에탄올을 제거하였다. 빙초산 20 ml 및 아지드화나트륨 5.64 g (86.7 밀리몰)을 가하였다. 70°C까지 가열하였다. 1시간 후, 빙초산 10 ml을 가하고, 70°C까지 계속 가열하였다. 추가로 1시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 500 ml로 희석하였다. 고체를 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 건조시켜 메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트를 얻었다.

메탄올/물(부피비 5:1) 100 ml 중에서 메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트 2.86 g (12.2 밀리몰) 및 1M 수산화나트륨 수용액 13.43 ml (13.43 밀리몰)을 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 4시간 후, 진공 하에 농축하여 대부분의 메탄올을 제거하고, 물 50 ml을 가하고, 1M 염산 수용액을 사용하여 pH를 약 4로 조정하였다. 진공 하에 증발시켜 고체를 얻고, 물로 고체를 슬러리화하고, 여과하고, 건조시켜 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조산을 얻었다.

별법으로, 메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트 13.3 g (56.8 밀리몰) 및 메탄올 150 ml을 합하였다. 수산화나트륨의 1M 수용액 62.5 ml (62.5 밀리몰)을 가하였다. 가열하여 환류시켰다. 30분 후, 메탄올 50 ml 및 물 50 ml을 가하고, 계속 가열하여 환류시켰다. 1시간 후, 진공 하에 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 1M 염산 수용액을 사용하여 pH를 약 1 내지 2로 조정하여 고체를 얻었다. 여과로 고체를 얻고, 물로 세정하고, 건조시켜 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조산을 얻었다.

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조산 1.2 g (5.5 밀리몰) 및 디클로로메탄 40 ml을 합하였다. 옥살릴클로라이드 0.72 ml (8.25 밀리몰), 이어서 디메틸포름아미드 3 방울을 적가하였다. 4시간 후, 진공 하에 증발 및 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

<제제예 2>

4-페닐피페리딘-4-카르복실산 모르폴린 아마이드 염산염

4-시아노-4-페닐피페리딘 염산염 20.0 g (89.8 밀리몰) 및 3M 수산화칼륨 수용액 1.2 l(3.6 몰)을 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 15시간 후, 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 12M 염산 수용액을 사용하여 pH를 약 2로 조정하여 고체를 얻었다. 여과로 고체를 수거하고, 건조시켜 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 염산염을 얻었다. Rf=0.2 (실리카겔, 85/10/5, 클로로포름/메탄올/아세트산).

C₁₂H₁₆NO₂·HCl에 대한 원소 분석: 이론치: C, 59.63; H, 6.67; N, 5.79. 실측치: C, 58.19; H, 6.52; N, 5.72.

디메틸포름아미드 100 ml 중에서 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 염산염 2.42 g (10 밀리몰), N,N-디이소프로필에틸아민 1.91 ml (11 밀리몰) 및 디-t-부틸 디카르보네이트 2.4 g (11 밀리몰)을 합하였다. 30시간 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 1M 염산 수용액으로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 건조시킨 후 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐피페리딘-4-카르복실산을 얻었다. Rf=0.48 (실리카겔, 디클로로메탄 중 6% 메탄올, 닐히드린으로 갈색 염색). C₁₇H₂₄NO₄·HCl에 대한 원소 분석: 이론치: C, 66.86; H, 7.59; N, 4.59. 실측치: C, 66.56; H, 7.72; N, 4.52.

1-t-부톡시카르보닐-4-페닐피페리딘-4-카르복실산 1.22 g (4 밀리몰) 및 테트라히드로푸란 40 ml을 합하였다. -10℃로 냉각하였다. 트리에틸아민 0.61 ml (4.4 밀리몰), 이어서 이소부틸클로로포르메이트 0.57 ml (4.4 밀리몰)을 가하였다. 첨가를 종결한 후, 실온으로 가온하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 테트라히드로푸란으로 고체를 세정하고, 여액을 -10℃로 냉각하였다. 모르폴린 0.87 g (10 밀리몰)을 가하였다. 0.5 시간 후, 실온으로 가온하였다. 15시간 후 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 3회 추출하였다. MgSO₄ 상에서 유기상을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐피페리딘-4-카르복실산 모르폴린 아미드를 얻었다.

별법으로, 디클로로메탄 40 ml 중에서 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐피페리딘-4-카르복실산 1.22 g (4 밀리몰), N,N-디이소프로필에틸아민 0.77 ml (4.4 밀리몰), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염 0.84 g (4.4 밀리몰) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 0.59 g (4.4 밀리몰)을 합하였다. 12시간 후, 모르폴린 0.87 g (10 밀리몰)을 가하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 3회 추출하였다. MgSO₄ 상에서 유기상을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-피페리딘-4-카르복실산 모르폴린 아미드를 얻었다.

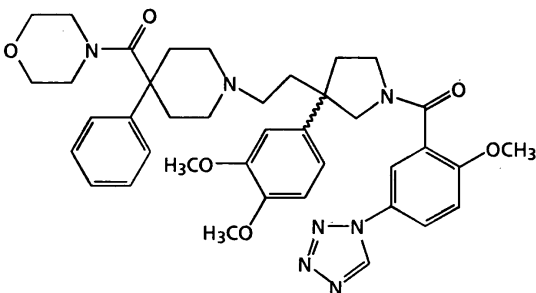
1-t-부톡시카르보닐-4-페닐피페리딘-4-카르복실산 모르폴린 아미드 3 밀리몰 및 디클로로메탄 20 ml을 합하였다. 디옥산 중 염산 용액 10 ml (4M, 40 밀리몰)을 가하였다. 18시간 후, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

또한, 제제에 2의 방법으로 하기 화합물을 제조하였다.

- a) 피페리딘을 사용한 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 피페리딘 아미드 염산염;
- b) 피롤리딘을 사용한 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 피롤리딘 아미드 염산염;
- c) 피페라진을 사용한 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 피페라진 아미드 염산염;
- d) 4-메틸피페라진을 사용한 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 4-메틸피페라진 아미드 염산염.

<실시예 1>

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(모르폴린-4-일)카르복사미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘



1.1 3-시아노-3-(3,4-디메톡시페닐)-펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

3,4-디메톡시페닐아세트니트릴 20 g (113 밀리몰) 및 무수 테트라히드로푸란 100 ml을 합하였다. 건조 얼음/아세톤 조에서 냉각하였다. 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 226 ml (테트라히드로푸란 중 1 M, 226 ml)을 적가하였다. 반응을 완결하고, 반응 혼합물을 10 °C로 가온하고, 15분 동안 교반하였다. 건조 얼음/아세톤 조에서 냉각시키고, 에틸 브로모아세테이트 37.7 g (226 밀리몰)을 적가하였다. 에틸브로모아세테이트 첨가를 종결하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 디에틸에테르와 물 간에 분배하였다. 유기상을 물과 염화암모늄 포화 수용액으로 추출하였다. 유기상을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 33% 에틸아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 진공 하에 82°C에서 잔류 용매를 제거하고, 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.37 (실리카겔, 33% 에틸아세테이트/헥산).

C₁₈H₂₃NO₆에 대한 원소 분석: 이론치: C 61.88; H, 6.64; N 4.01. 실측치: C 61.79; H, 6.62; N 3.91.

1.2 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

메탄올 50 ml 중에서 3-시아노-3-(3,4-디메톡시-페닐)-펜탄디오산 디에틸 에스테르 1.3 g (3.24 밀리몰)과 염화코발트(II) 6수화물 1.54 g (6.48 밀리몰)를 혼합하였다. 빙조에서 20°C 이하의 온도로 유지하면서, 붕수소화나트륨 2.17 g (57 밀리몰)을 적가하였다. 첨가를 완결한 후, 반응 혼합물을 실온이 되도록 18시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디클로로메탄과 1M 염산 용액 간에 분배하였다. 수층을 디클로로메탄으로 수회 추출하고, 유기층을 합하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 실리카겔 상에서 잔류물을 20/1의 에틸아세테이트/메탄올로 용출시키는 크로마토그래피하였다. 잔류 용매를 진공 하에 82°C에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.74 (실리카겔, 5/1 에틸아세테이트/메탄올); 용점: 116-118°C. C₁₆H₂₁NO₅에 대한 원소 분석: C 62.53; H 6.89; N 4.56. 실측치: C, 62.52; H 6.85; N 4.50.

1.3 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

리튬 알루미늄 수소화물 0.99 g (26.0 밀리몰) 및 무수 테트라히드로푸란 20 ml을 한데 모았다. 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르 2.0 g (6.5 밀리몰)을 무수 테트라히드로푸란 40 ml 중의 용액으로 서서히 가하였다. 첨가를 완결한 후, 가열하여 환류시켰다. 18시간 후, 빙조에서 냉각시켰다. 물 1 ml을 반응 혼합물의 온도가 20°C를 초과하지 않는 속도로 적가하였다. 10°C로 냉각하고, 15% 수산화나트륨 용액 1.0 ml을 가하였다. 물 300 ml를 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.68 (실리카겔, 5/1 에틸아세테이트/메탄올).

분석시료를 다음과 같이 제조하였다. 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 0.51 g (2.02 밀리몰) 및 옥살산 0.18 g (2.00 밀리몰)을 테트라히드로푸란 70 ml 중에서 합하였다. 18시간 후, 여과하고 건조시켰다. 디에틸에테르 100 ml로 연마하고, 진공 하에 81°C에서 여과 건조시켜 표제 화합물을 옥살산염으로 얻었다. 용점: 140-142 °C. C₁₄H₂₁NO₃·C₂H₂O₄에 대한 원소 분석: C 56.30; H 6.79; N 4.10. 실측치: C 56.15; H 6.76; N 4.13.

1.4.1 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

무수 디클로로메탄 100 ml 중에 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 2.27 g (9.03 밀리몰) 및 N-메틸 모르폴린 2.48 ml (22.6 밀리몰)을 합하였다. 반응 혼합물을 염-빙조에서 -5°C로 냉각하였다. 천천히 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일클로라이드 9.5 밀리몰을 디클로로메탄 30 ml 중의 용액으로 가하였다. 실온으로 가온시켰다. 18시간 후, 반응 혼합물을 탄산칼륨의 포화 용액으로 추출하였다. Na₂SO₄ 상에서 유기층을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

1.4.2 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

에틸아세테이트/물 (4/1) 120 ml 중에 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 5.347 g (21.2 밀리몰) 및 탄산나트륨 1.24 g (11.7 밀리몰)을 합하였다. 반응 혼합물을 염-빙조에서 -5°C로 냉각하였다. 천천히 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일클로라이드 22.3 밀리몰을 에틸아세테이트 60 ml 중의 용액으로 반응 혼합물의 온도가 0°C를

초과하지 않는 속도로 가하였다. 반응 온도를 약 0℃로 유지하였다. 18시간 후, 유기층을 분리하였다. 1M 염산 수용액, 중탄산나트륨 포화 용액, 물 및 염화나트륨 포화 용액으로 2회 추출하였다. Na₂SO₄ 상에서 유기층을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 수층을 한데 모으고, 중탄산나트륨의 포화 용액으로 중화시켰다. 중화된 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

1.5 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 0.43 g (0.97 밀리몰), 트리에틸아민 3.3 ml (2.4 밀리몰) 및 무수 디클로로메탄 30 ml을 합하였다. 반응 혼합물을 염-빙조에서 -5℃로 냉각하였다. 천천히 메탄술폰닐클로라이드 0.082 ml (1.06 밀리몰)을 반응 혼합물의 온도가 2℃를 초과하지 않는 속도로 가하였다. 실온으로 가온시켰다. 18시간 후, 얼음을 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 유기층을 분리하고, 1M 염산 수용액으로 3회, 중탄산나트륨 포화 용액으로 2회 추출하였다. Na₂SO₄ 상에서 유기층을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

1.6 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(모르폴린-4-일)카르복사미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘의 합성

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘 1.64 밀리몰, 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 모르폴린 아마이드 염산염 1.97 밀리몰, 요오드화나트륨 0.25 g (1.64 밀리몰), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.84 g (6.6 밀리몰)을 아세트니트릴 12 ml 중에서 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 10시간 후 냉각하고, 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하였다. 염화암모늄 포화 수용액으로 3회, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 2회, 그리고 염수로 추출하였다. Na₂SO₄ 상에서 유기층을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

<제제예 3>

4-페닐피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염

티오닐클로라이드 25.4 g (130 밀리몰) 및 클로로포름 20 ml을 합하였다. 약 1시간 동안 클로로포름 20 ml 중의 N,N-비스-(2-히드록시에틸)벤질아민 25.4 g (130 밀리몰)의 용액을 가하였다. 첨가를 완결한 후, 가열하여 환류시켰다. 1시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸에테르를 가하여 고체를 형성하였다. 여과로 고체 수거하고, 디에틸에테르로 세정하고 건조시켜 N,N-비스-(2-클로로에틸)벤질아민 염산염을 얻었다.

페닐아세트니트릴 40 밀리몰 및 수산화나트륨 수용액 60 ml (50 중량%)를 합하였다. N,N-비스-(2-클로로에틸)벤질아민 염산염 11.28 g (42 밀리몰) 및 헥사데실트리에틸 포스포늄 브로마이드 1.02 g (2 밀리몰)을 가하였다. 100℃로 가열하고 격렬하게 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 물을 가하고, 희석된 반응 혼합물을 6M 염산 용액으로 산성화하였다. 산성화된 반응 혼합물을 디에틸에테르로 추출하였다. 수층의 pH를 수산화칼륨 고체를 사용하여 약 12로 조정하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트 층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물 및 메탄올 중 염산 용액을 합하였다. 진공 하에 증발시켜 1-벤질-4-페닐-4-시아노피페리딘 염산염을 얻었다.

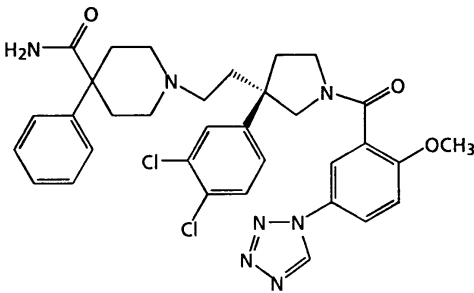
별법으로, 테트라히드로푸란/물 (80 ml/20 ml) 중의 4-페닐-4-시아노-피페리딘 염산염 10 g (44.9 밀리몰), 벤질브로마이드 5.4 g (45.4 밀리몰) 및 탄산칼륨 25.2 g (182.3 밀리몰)을 합하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 물과 디클로로메탄 간에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 물로 추출하고, MgSO₄ 상에 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 헥산으로부터 재결정하여 1-벤질-4-페닐-4-시아노피페리딘을 고체로 얻었다. 용점: 73-74℃.

1-벤질-4-페닐-4-시아노피페리딘 535 g (1940 밀리몰), 수산화나트륨 수용액 85 ml (50 중량%) 및 에탄올 5 l을 합하였다. 50℃까지 가열하였다. 가열을 중단하고, 과산화수소 용액 856 ml (수중 30 중량%)을 반응 혼합물의 온도가 50℃를 초과하지 않는 속도로 가하였다. 과산화수소 첨가를 종결한 후, 반응 혼합물의 온도를 50℃로 유지하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 물 3 l로 희석하고, 진공 하에 35℃에서 농축하여 에탄올을 제거하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 고체를 얻었다. 여과로 고체를 수거하고, 물로 세정하고, 공기 건조시켜 1-벤질-4-페닐피페리딘-4-카르복실산 아마이드 N-산화물을 얻었다.

1-벤질-4-페닐피페리딘-4-카르복실산 아마이드 N-산화물 529 g (1700 밀리몰), 10% 탄소상 팔라듐 25 g 및 아세트산 5 l를 오토클레이브에서 합하였다. 오토클레이브를 질소로 플러쉬한 후, 수소 255 psi로 충전하였다. 압력이 100 psi를 초과하도록 유지하면서 수소로 오토클레이브를 재충전하면서 교반하였다. 수소가 소모된 후, 오토클레이브를 질소로 플러쉬하여 여과로 촉매를 제거하였다. 진공 하에 여액을 증발시켜 잔류물을 얻었다. 에틸아세테이트 5 l 중에 잔류물을 용해시키고, 12M 염산 수용액 150 ml을 가하여 산성화하고 15분 동안 가열하여 환류시켰다. 혼합물을 5℃로 냉각하여 고체를 얻었다. 여과하여 고체를 수거하고, 에틸아세테이트로 세정하고, 공기 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

<실시에 2>

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



2.1.1 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸에스테르의 합성

3,4-디클로로페닐아세트니트릴 30.0 g (0.161 몰)을 사용하여 실시예 1의 방법에 의해 제조하였다. 디에틸에테르로부터 재결정함으로써 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.28 (실리카겔, 20% 에틸아세테이트/헥산), 융점: 68-69℃. C₁₆H₁₇Cl₂NO₄에 대한 원소 분석: 이론치: C 53.65; H 4.78; N 3.91. 실측치: C 53.69; H 4.79; N 3.93.

2.1.2 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸에스테르의 합성

소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 480 lb (THF 중 1M)의 용액을 약 -10℃로 냉각하고 교반하였다. 메틸 t-부틸에테르 (34.5 중량%)의 용액 125 lb 중 3,4-디클로로페닐아세트니트릴의 용액을 반응 혼합물의 온도가 약 10℃를 초과하지 않도록 반응 혼합물에 가하였다. 에틸브로모아세테이트 94 lb 및 메틸 t-부틸에테르 약 125 lb을 합하고, -18℃로 냉각하고, 60-90분 동안 상기 제조된 용액을 가하였다. 크로마토그래피로 측정된 바와 같이 반응을 완결한 후, 물 18 gal을 가하였다. 12M 염산 수용액을 pH가 약 4가 될 때까지 가하였다. pH가 3 미만으로 떨어질 경우, 20% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH를 약 4로 상승시켰다. 층들을 분리하고 유기층을 염수로 추출하였다. 진공 하에 약 40℃에서 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물 및 이소프로판올 약 45 lb을 합하고, 진공 하에 약 40℃에서 증발시켜 잔류물을 얻었다. 이소프로판올 190 lb을 가하고, 약 35℃로 가운한 후, 약 -10℃로 냉각하여 고체를 얻었다. 여과로 고체를 수거하고, 차가운 이소프로판올로 세정하고, 원심분리하여 표제 화합물을 이소프로판올을 함유하는 습윤 케익을 얻었다.

2.2.1 (3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르의 합성

3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸에스테르 10 g (28 밀리몰)을 사용하여 실시예 1.2의 방법에 의해 제조하였다. 실리카겔 상에서 3% 메탄올/디클로로메탄 그리고 6% 메탄올/디클로로메탄으로 순차적으로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

2.2.2 3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르의 합성

파르 병에서 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸에스테르 32 g (89 밀리몰) 및 에탄올 150 ml을 합하였다. 라네이 니켈 100 g 및 농축된 암모니아 수용액 40 ml을 가하였다. 50 psi에서 24시간 동안 수소화하였다. 셀리트 패드

를 통해 여과하고, 고체를 에탄올로 세정하였다. 여액을 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 실리카겔 상에서 6% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 크로마토그래피로 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.34 (실리카겔, 6% 메탄올/디클로로메탄); 융점=87-90°C. C₁₄H₁₅Cl₂NO₃에 대한 원소 분석: C 53.18; H 4.78; N 4.43. 실측치: C 53.34; H 4.71; N 4.51.

2.2.3 3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르의 합성

라네이 니켈 24 lb 및 농축된 암모니아 수용액 19lb을 합하였다. 가압 반응기에 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸에스테르 15 lb 및 에탄올 117 lb의 용액을 가하였다. 200 psi 및 35°C에서 수소화하였다. 20시간 후 용기를 냉각, 배기시키고, 질소로 퍼지시키고, 정제하였다. 고체를 에탄올로 세정하였다. 여액을 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 에틸아세테이트에 잔류물을 용해시켜 결정화하고, 용액을 헵탄으로 연마시켜 고체를 얻었다. 고체를 수거하여 표제 화합물을 얻었다. C₁₄H₁₅Cl₂NO₃에 대한 원소 분석: C 53.18; H 4.78; N 4.43. 실측치: C 53.18; H 4.72; N 4.46.

2.2.4 3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르의 합성

가압 반응기에서 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸에스테르 6.7 kg, 이소프로판올 함유 습윤 케익, 약 3% L.O.D.) 및 3C 에탄올 52 kg을 합하였다. 라네이 니켈 수용액 17.5 kg(활성 촉매 약 11 kg) 및 농축된 암모니아 수용액 8.7 kg을 가하였다. 200 psi 및 35°C에서 수소화하였다. 반응을 종결한 후, 반응기를 냉각, 배기시키고, 질소로 퍼지시켰다. 필터백을 통해 여과하고, 에탄올로 세정한 후, 0.2 미크론 카트릿지 필터를 통해 여과하고, 에탄올로 고체를 세정하였다. 진공 하에 여액을 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

2.2.5 3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르의 합성

5 갤론 오토클레이브에서 라네이 니켈 (물로 2회 세척, 에탄올로 2회 세척) 3.6 kg, 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸에스테르 1260 g (3.51 밀리몰), 에탄올 9 l 및 암모니아 수용액 1.6 l를 합하였다. 55 psi에서 수소화하였다. 20시간 후 용기를 배기시키고 질소 퍼지시키고, 여과하였다. 고체를 에탄올 약 1 l로 세정하였다. 여액을 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물 및 에틸아세테이트 10 l을 합하고, 물 1 l로 2회, 그리고 염수로 2회 추출하였다. MgSO₄ 상에서 유기층을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 에틸아세테이트 약 1.8 l 및 헵탄 약 7.2 l로부터 잔류물을 결정화하여 고체를 얻었다. 고체를 수거하여 표제 화합물을 얻었다. 융점: 98-99°C.

2.3.1. 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

얼음/아세톤 조에서 리튬 알루미늄 수소화물 용액 450 ml (1M 테트라히드로푸란 중 1M, 450 밀리몰)을 -10°C로 냉각하였다. 테트라히드로푸란 35 ml 중 황산 용액 12 ml (99.999%, 225.3 밀리몰) 적가하였다 (황산을 테트라히드로푸란에 가하는 경우, 또한 황산/테트라히드로푸란 용액을 리튬 알루미늄 수소화물 용액에 가하는 경우에 주의가 필요함). 첨가를 종결한 후, 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 가온한 후, 2시간 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 70 ml 중 3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르 23.2 g (73.4 밀리몰)의 용액을 적가하였다. 45-50°C로 36시간 동안 가열하였다. 빙조에서 냉각하였다. 테트라히드로푸란/물 (1/1, 70 ml)의 용액을 적가하였다. 여과하고 여과 케익을 테트라히드로푸란 및 디클로로메탄으로 세정하고, 여액을 보유하였다. 여과 케익을 테트라히드로푸란/물/15% 수산화나트륨 용액 1 l/70 ml/20 ml과 합하고, 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 여과하고, 이 여액을 상기 수득한 여액과 합하였다. 합한 여액을 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 디클로로메탄 중에 잔류물을 용해시키고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디에틸에테르로부터 재결정하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.27 (실리카겔, 9/1/0.2, 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄); 융점: 91-94°C. C₁₂H₁₅Cl₂NO에 대한 원소 분석: 이론치: C 55.40; H 5.81; N 5.38. 실측치: C 55.64; H 5.88; N 5.20.

2.3.2 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 및 (R)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염의 분할

3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 1.0 g (38.5 밀리몰) 및 부타논을 합하였다. 부타논 80 ml 중에서 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 1.6 g (38.0 밀리몰)의 용액을 가하였다. 가열하여 환류시켰다. 15분 후에, 실온으로 냉각하고, 추가로 염-얼음 조에서 냉각하였다. 형성된 고체를 여과하고, 부타논으로 세정하였다. 물/메탄올로부터 고체를 재결정하여 (S)-(-)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염을 얻었다. 융점: 201-204°C(분해점). [α]_D²⁰ = -18.9 (c=0.60, 디메틸술폰). 단일 결정의 X-선 회절 분석은 (S)-배열을 확인시

켜주었다. 키랄팩 AD 25 cm×0.46 cm 컬럼을 사용하여 1.0 ml/분의 유속으로 헵탄/메탄올/트리에틸아민 (80/10/0.1)로 용출시키는, 추출에 의해 획득된 유리 아민의 분석 시료에 관한 HPLC 분석은 에난티오머적 과량이 96% (96% ee), (S)-이성질체의 체류 시간이 11.2분, (R)-이성질체의 체류 시간이 14.5임으로 나타내었다.

2.3.3 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 및 (R)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 염산염의 분할

물/메탄올 10 ml/10 ml 중에서 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 0.8 g (19 밀리몰) 및 12M 염산 수용액 0.16 ml (19 밀리몰)을 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 메탄올 10 ml 중 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 1.0 g (38.5 밀리몰)의 용액을 적가하였다. 15분 후에, 실온으로 천천히 냉각하였다. 형성된 고체를 여과하고, 물로 세정하여 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염을 얻었다. 용점: 201-204°C(분해점). 실시예 2.3.2에 기재된 바와 같이 HPLC 분석은 에난티오머적 과량이 97% (97% ee)임을 나타내었다.

2.3.4 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염의 합성

(3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르 40 lb 및 테트라히드로푸란 260 lb을 합하였다. 용기를 질소로 퍼지시켰다. 보란 디메틸술포드 착체의 용액 38 lb (테트라히드로푸란 중 2M 용액)을 가하였다. 가열하여 환류시켰다. 60시간 후, 내부 온도가 약 70°C까지 상승할 때까지 증류시킨 후 반응물을 메탄올 650 lb로 천천히 퀴칭시켰다. 물 650 lb을 가하였다. 메탄술포산 16 lb를 가하였다. 가열하여 환류시키고, 증류물을 제거하여 대부분의 잔류 테트라히드로푸란을 제거하였다. 메탄올 약 18 갤론 및 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 32 lb을 합하였다. 가열하여 환류시키고, 상기 잔류물을 함유하는 용기로 옮겼다. 씨드 결정을 가하고, 10°C로 냉각하여 고체를 얻었다. 고체를 수거하고, 메탄올 145 갤론 및 물 145 갤론을 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 1시간 후 10°C로 천천히 냉각시켜 고체를 얻었다. 건조시킨 후 고체를 수거하여 표제 화합물을 얻었다.

2.4.1 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 염 0.14 g (0.21 밀리몰) 및 에틸아세테이트 15 ml, 아세트니트릴 6 ml, 물 6 ml 및 중탄산나트륨 0.09 g (1.03 밀리몰)을 합하였다. 염-얼음 조에서 0°C로 냉각하였다. 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일클로라이드 0.21 밀리몰을 가하였다. 30분 후, 실온으로 가온하였다. 실온에서 30분 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 염수 간에 분배하였다. 유기층을 1M 염산 용액, 이어서 중탄산나트륨 포화 수용액으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

2.4.2 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 염 6.0 g (8.84 밀리몰), 아세톤 40 ml, 물 40 ml, 수산화나트륨 0.335 g (8.87 밀리몰) 및 중탄산나트륨 3.73 g (8.87 밀리몰)을 합하였다. 0°C로 냉각하였다. 아세톤 12 ml 중의 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일클로라이드 9.7 밀리몰의 용액을 15분 동안 가하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 염수 간에 분배하였다. 유기층을 1M 수산화나트륨 용액, 중탄산나트륨 포화 수용액, 1M 염산 용액, 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

2.4.3 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸) 피롤리딘의 합성

아세톤/물 5 ml/ 5ml 중에서 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 염 1.20 g (1.77 밀리몰) 및 중탄산나트륨 0.75 g (8.9 밀리몰)을 합하였다. 얼음 조에서 냉각하였다. 아세톤 20 ml 중의 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일클로라이드 0.37 g (1.6 밀리몰)을 가하였다. 30분 후, 실온으로 가온하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액, 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. 실리카겔 상에서 에틸아세테이트, 3% 메탄올/디클로로메탄, 6% 메탄올/디클로로메탄의 순서로 용출시켜 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.38 (실리카겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

2.5.1 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 및 메탄술폰닐클로라이드를 사용하여 실시예 1.5의 방법에 따라 제조하여 표제 화합물을 얻었다.

2.5.2 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

디클로로메탄 13 ml 중에서 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 600 mg(1.3 밀리몰) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.5 ml (2.87 밀리몰)을 합하였다. 빙조에서 냉각하였다. 메탄술폰닐클로라이드 0.12 ml (1.55 밀리몰)을 적가하였다. 15분 후, 추가의 메탄술폰닐클로라이드 0.03 ml (0.39 밀리몰)을 가하였다. 30분 후, 5% 중탄산나트륨 및 물로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.15 (실리카겔, 에틸아세테이트).

2.5.3 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

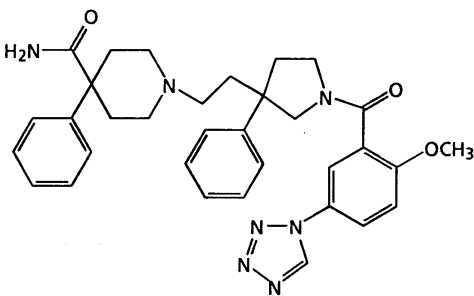
톨루엔 10 ml 중에서 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 200 mg (0.44 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린 0.97 밀리몰을 합하였다. 메탄술폰닐클로라이드 0.066 g (0.57 밀리몰)을 적가하였다. 12시간 후, 톨루엔 20 ml로 희석하고, 1M 염산 용액 및 5% 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

2.6 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘 및 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염을 사용하여 실시예 1.6의 방법에 따라 제조하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 3>

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘



3.1.1 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸에스테르의 합성

페닐아세토니트릴 5.85 g (50.0 밀리몰)을 사용하여 실시예 1.1의 방법에 따라 제조하였다. 실리카겔 상에서 헥산 중 20% 에틸아세테이트로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.23 (실리카겔, 헥산 중 20% 에틸아세테이트).

3.1.2 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸에스테르의 합성

페닐아세토니트릴 5.85 g (50.0 밀리몰) 및 테트라히드로푸란 140 ml을 합하였다. 약 5℃로 냉각하였다. 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 800 ml (테트라히드로푸란 중 1M, 800 밀리몰)의 용액을 적가하였다. 첨가를 완결한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 캐놀러를 통해 반응 혼합물의 온도가 약 20℃를 초과하지 않는 속도로 테트라히드로푸란 500 ml 중의 에틸브로모아세테이트 84.5 ml (762 밀리몰)의 -8℃로 냉각된 용액으로 옮겼다. 실온에서 교반되도록 하였다. 18시간 후, 디에틸에테르 1.5 l로 희석하고, 염화암모늄 포화 수용액, 물, 이어서 염화나트륨 포화 수용액으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 벌브 대 벌브 증류하여 표제 화합물을 얻었다. 융점: 0.2 mmHg에서 140-150℃.

3.1.3 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸에스테르의 합성

페닐아세토니트릴 175.5 g (1.5 몰) 및 테트라히드로푸란 1.95 l을 합하였다. 약 0℃로 냉각하였다. 약 15분 동안 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 3.2 l (테트라히드로푸란 중 1M, 3.2 몰)의 용액을 적가하였다. 첨가를 완결한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 약 45분 동안 테트라히드로푸란 1.95l중의 에틸브로모아세테이트 510 g (3.05 몰)의 -20℃로 냉각된 용액으로 옮겼다. 실온으로 가온하여 교반하였다. 18시간 후, 디에틸에테르 3 l 및 물 1.5 l로 희석하였다. 염화암모늄 포화 수용액, 이어서 염수로 2회 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 벌브 대 벌브 증류하여 표제 화합물을 얻었다. 융점: 30 mmHg에서 180-190℃. C₁₆H₁₉NO₄에 대한 원소 분석: 이론치: C 66.43; H 6.62; N 4.84, 실측치 C 66.34; H 6.57; N 4.82.

3.2.1 (3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르의 합성

3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸에스테르를 사용하여 실시예 2.2.2의 방법에 따라 제조하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.60 (실리카겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

3.2.2 (3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르의 합성

2 겔론의 가압 반응기에서 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸에스테르 93 g (321 밀리몰) 및 에탄올 400 ml을 합하였다. 라네이 니켈 280 g을 가하였다. 50℃로 가열하고, 200 psi의 수소를 충전하였다. 15분 후, 반응기를 배기시키고, 진한 암모니아 수용액 120 ml을 가하였다. 반응기를 200 psi의 수소로 충전시켰다. 7시간 후, 반응기를 배기시키고, 18 시간 동안 방치시켰다. 셀리트 패드를 통해 여과하고, 고체를 에탄올로 세정하였다. 여액을 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물 및 1/5 디에틸에테르/헥산 500 ml을 합하고, -20℃로 냉각하였다. 18시간 후, 기울여 따라내고, 1/5 디에틸에테르/헥산 500 ml을 가하고, -20℃로 냉각시켜 고체를 얻었다. 여과로 고체를 얻고, 1/5 디에틸에테르/헥산 500 ml로 연마하였다. 여과하고 디에틸에테르 300 ml 중에서 용해하고, 헥산 700 ml을 가하여 고체를 얻었다. 여과하여 고체를 수거하고, 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. C₁₄H₁₇NO₃에 대한 원소 분석: 이론치: C 68.00; H 6.93; N 5.66. 분석치: C 67.63; H 6.99; N 5.81.

3.2.3 (3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르의 합성

2겔론의 오토클레이브에서 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸에스테르 396.6 g (1.37 몰) 및 에탄올 4 l 및 진한 암모니아 수용액 530 ml을 합하였다. 라네이 니켈 410 g을 가하였다. 24℃로 가열하고, 205 psi의 수소로 충전하였다. 26시간 후, 반응기를 배기시키고 질소로 퍼지시켰다. 반응 혼합물을 셀리트 패드를 통해 여과하고 고체를 에탄올 1.5 l로 세정하였다. 여액을 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

3.2.4 (3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르의 합성

2겔론의 오토클레이브에서 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸에스테르 243 g (0.84몰) 및 에탄올 2.5 l 및 진한 암모니아 수용액 325 ml, 그리고 라네이 니켈 250 g(물로 3회 예비 세척됨)을 가하였다. 200 psi의 수소로 충전하였다. 50℃로 가열하였다. 24시간 후, 반응기를 배기시키고 질소로 퍼지시켰다. 반응 혼합물을 셀리트 패드를 통해 여과하고 고체를 에탄올 1 l로 세정하였다. 여액을 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

3.3.1 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르 8.7 g (35 밀리몰)을 사용하여 실시예 1.3의 방법에 의해 제조하여, 디클로로메탄/디에틸에테르로부터 재결정하여 표제 화합물을 얻었다. 융점: 115.0-117.0°C. Rf=0.03 (실리카겔, 6% 메탄올/디클로로메탄). C₁₂H₁₇NO에 대한 원소분석: 이론치 C 75.36; H 8.96; N 7.32. 실측치: C 75.78; H 8.96; N 7.45.

3.3.2 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르 301 g (1.25 밀리몰) 및 테트라히드로푸란 3.5ℓ을 합하였다. 약 5°C로 냉각하였다. 약 45분 동안 테트라히드로푸란 중의 리튬 알루미늄 히드라이드의 용액 3.9 ℓ(1M, 3.9 몰)을 천천히 적가하였다. 첨가를 종결한 후, 60°C로 가열하였다. 18시간 후, 빙조에서 냉각하였다. 물/테트라히드로푸란 1/1 1.95 ℓ을 반응 혼합물의 온도가 20°C를 초과하지 않는 속도로 적가하였다. 반응 혼합물을 테트라히드로푸란 2.25 ℓ로 희석하고 교반하였다. 1.5 시간 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 디에틸에테르 3 ℓ 중에 고체를 현탁하고 여과하였다. 여액을 한데 모으고, 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물 및 디클로로메탄 4 ℓ을 합하고, 물 1 ℓ로 3회 추출하였다. 유기상을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 고체를 얻었다. 고체를 디에틸에테르 0.3 ℓ로 연마하고, 여과로 수거하고, 디에틸에테르로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.12 (실리카겔, 디클로로메탄/메탄올/농축된 암모니아 수용액, 9/1/0.1).

3.3.3 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸에스테르 171 g (0.69 몰) 및 테트라히드로푸란 2 ℓ을 합하였다. 약 5°C로 냉각하였다. 약 15분 동안 테트라히드로푸란 중의 리튬 알루미늄 히드라이드의 용액 2.24 ℓ(1M, 2.24 몰)을 천천히 적가하였다. 첨가를 종결한 후, 60°C로 가열하였다. 18시간 후, 빙조에서 냉각하였다. 소듐 포타슘 타르타레이트 208 ml 포화 수용액을 가하여 천천히 퀴칭시켰다. 퀴칭 후에 Na₂SO₄ 100 g 및 셀리트 150 g을 가하고 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 테트라히드로푸란 2 ℓ로 희석하고 여과하였다. 디에틸에테르 2ℓ 중에 고체를 현탁하고 여과하였다. 여액을 한데 모으고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.12 (실리카겔, 디클로로메탄/메탄올/농축된 암모니아 수용액, 9/1/0.1).

3.3.4 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염의 분할

물/메탄올 13.6 ml/13.6 ml 중에서 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 1.10 g (2.62 밀리몰)을 합하였다. 12M 염산 용액 0.217 ml (2.63 밀리몰)을 가하였다. 메탄올 13.6 ml 중의 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 1.0 g (5.23 밀리몰)의 뜨거운 용액을 가하였다. 가열하여 환류시켰다. 30분 후, 실온으로 천천히 냉각시켜 고체를 얻었다. 여과로 고체를 수거하고, 메탄올/물로부터 2회, 메탄올/2-부타논으로부터 1회, 에탄올로부터 1회 고체를 재결정하여 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일 타르타르산을 얻었다. 탄산나트륨 및 아세톤/물 중 3,4,5-트리메톡시벤조일클로라이드를 사용하여 분석 시료를 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드로 전환하고, 키랄팩 AD 10 μm×4.6 cm×250 cm 컬럼을 사용하여 1.5 ml/분의 유속으로 펜탄/에탄올/메탄올/트리에틸아민 (80/15/5/0.1)로 용출시키는 HPLC 분석으로 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염의 (-)-이성질체로부터 제조된 이성질체의 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드에 대해 에난티오머적 과량이 98% (98% ee), 체류 시간이 22.30분으로 나타났다.

3.3.5 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 및 (-)-3--페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염의 분할

에탄올 100 ml 중의 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 5.0 g (20.2 밀리몰)의 뜨거운 용액을 에탄올 200 ml 중의 소량의 아세톤을 함유하는 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 16.46 g (20.2 밀리몰)의 환류 용액에 가하였다. 첨가를 완결한 후, 실온으로 천천히 냉각하여 고체를 얻었다. 여과로 고체를 얻고, 에탄올로부터 3회 재결정하여 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염을 얻었다. 융점: 176.0-179.0°C C₁₂H₁₇NO · C₂₀H₁₈O₁₀에 대한 원소 분석: 이론치: C 63.05; H 5.79; N 2.30. 분석치: C 62.72; H 5.80; N 2.33. 시료를 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드로 전환한 후, 실시예 3.3.4의 방법에 의해 HPLC 상에서의 분석은 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염의 (-)-이성질체로부터 제조된 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드에 대해 에난티오머적 과량이 99.9% (99.9% ee)이고, 체류시간이 22.30분임을 나타내었다.

방치 시에, 상기로부터의 모액으로 고체를 얻었다. 여과로 고체를 수거하고 에탄올로부터 2회 재결정하여 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염을 얻었다. 융점: 175.0-176.0°C. $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10} \cdot 0.8 C_3H_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치: C 62.98; H 6.11; N 2.13. 분석치: C 62.86; H 5.94; N 2.33. 시료를 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드로 전환한 후, 실시예 3.3.4의 방법에 의해 HPLC 상에서의 분석은 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염의 (+)-이성질체로부터 제조된 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드에 대해 에난티오머적 과량이 99.9% (99.9% ee)이고, 체류시간이 10.26분임을 나타내었다.

3.3.6 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 및 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염의 분할

3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 99.2 g (659 밀리몰) 및 에탄올 2.5 l를 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 에탄올 5.07 l 중의 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 212 g (507 밀리몰)의 환류 용액을 가하였다. 첨가를 완결한 후, 교반하면서 실온으로 천천히 냉각하여 오일을 얻었다. 환류 하에 에탄올 595 ml 중에 오일을 용해시키고 에탄올 1.1 l 중의 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 49.2 g의 환류 용액을 가하였다. 교반하면서 실온으로 냉각하여 고체를 얻었다. 여과로 고체를 얻고, 에탄올 3.2 l로부터 재결정하여 2차 고체를 얻었다. 여과로 2차 고체를 수거하고, 에탄올 2.6 l로부터 재결정하고, (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염으로 씨딩하여 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 121 g을 얻었다.

3.3.7 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 및 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염의 분할

3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 101 g (530 밀리몰) 및 에탄올 1.92 l를 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 에탄올 3.9 l 중의 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산 107 g (410 밀리몰)의 환류 용액을 가하였다. 계속 환류시켰다. 10분 후 실온으로 천천히 냉각하고, 씨드 결정을 첨가하였다. 18시간 후, 여과로 형성된 고체를 수거하고, 에탄올 200 ml로 세정하고, 에탄올로부터 2회 재결정하여 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염을 얻었다. 융점: 179-180°C. $[\alpha]_D^{20} = -108.8$ (c=1.02, 메탄올)

3.3.8 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 히드로클로라이드염의 합성

테트라히드로푸란/물 20 ml (5/1) 중에서 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 30.9 g (50.7 밀리몰) 및 중탄산나트륨 11.6g (53.2 밀리몰)을 합하였다. 빙조에서 냉각하고, 디-t-부틸 디카르보네이트 8.52 g (101 밀리몰)을 가하였다. 18시간 후, 진공 하에 증발시켜 대부분의 테트라히드로푸란을 제거하였다. 에틸아세테이트로 희석하고, 물, 염화암모늄 포화 수용액, 중탄산나트륨 포화 수용액, 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 실리카겔 상에서 잔류물을 50% 에틸아세테이트/헥산으로 용출하는 크로마토그래피로 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염으로부터 제조된 1-t-부톡시카르보닐-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 얻었다. Rf=0.25 (실리카겔, 50% 에틸아세테이트/헥산)

1-t-부톡시카르보닐-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 13.0 g (44.6 밀리몰) 및 디옥산 중 염산 용액 22.3 ml (4M, 89.2 밀리몰)의 용액을 합하였다. 50°C로 가열하였다. 1시간 후, 냉각하고, 디에틸에테르를 가하여 고체를 얻었다. 여과로 고체를 수거하여 건조 후에 표제 화합물을 얻었다. 융점: 161-163°C. $[\alpha]_D^{20} = +11.8$ (c=0.563, 메탄올). $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$ 에 대한 원소 분석: 이론치: C 63.29; H 7.97; N 6.15. 분석치: C 63.21; H 7.86; N 6.05.

3.4.1 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 3.49 g (6.48 밀리몰), 아세톤 20 ml, 물 6 ml 및 탄산칼륨 2.70 (19.5 밀리몰)을 합하였다. 빙조에서 0°C로 냉각하였다. 30분 후 아세톤 20 ml 중 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일클로라이드 7.4 밀리몰의 용액을 적가하였다. 실온으로 가온하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 중탄산나트륨 포화 수용액 간에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

3.4.2 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 56.0 g (92.1 밀리몰), 에틸아세테이트 2 l 중의 탄산나트륨 19.5 g (184 밀리몰) 및 물 2 l를 합하였다. 빙조에서 0°C로 냉각하였다. 30분 후 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일클로라이드 92.1 밀리몰을 적가하였다. 첨가를 완결한 후 실온으로 가온하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 물, 1M 염산 수용액 및 염수로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.48 (9/1 디클로로메탄/메탄올).

3.5 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-페닐-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

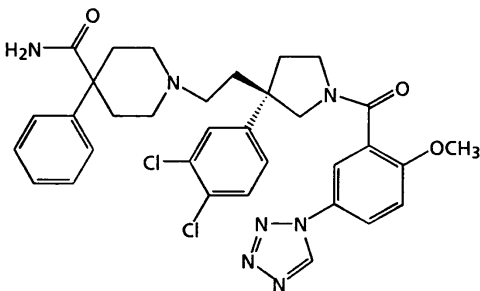
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 ((-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염에서 제조됨)을 사용하여 실시예 2.5.2에 의해 제조되어 표제 화합물을 얻었다.

3.6 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘의 합성

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-페닐-3-(2-메탄술폰닐에틸)피롤리딘 ((-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염에서 제조됨) 및 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염을 사용하여 실시예 1.6에 의해 제조되어 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 4>

(S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성



4.1. (R)-(+)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (S,S)-디-p-아니조일타르타르산의 분할

(S,S)-디-p-아니조일타르타르산 14.77 g (35 밀리몰), 물 200 ml 및 메탄올 200 ml을 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 메탄올 135 ml 중 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 18.36 g (70 밀리몰)의 용액을 적가하였다. 15.시간 후, 물 135 ml을 가하고, 실온으로 천천히 냉각하여 고체를 얻었다. 형성된 고체를 여과하고, 물로 세척하여 표제 화합물을 얻었다. 용점: 201-202°C(분해점). 실시예 3.3.4에 기재된 바와 같이 HPLC로 분석한 결과 에난티오적 과량이 99.9% (99.9% ee)였다. $[\alpha]_D^{20} = +17.9$. (c=1.00, 디메틸설폭시드)

4.2 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(R)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-P-아니조일타르타르산염을 사용하여 실시예 2.4.3의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 얻었다.

4.3 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

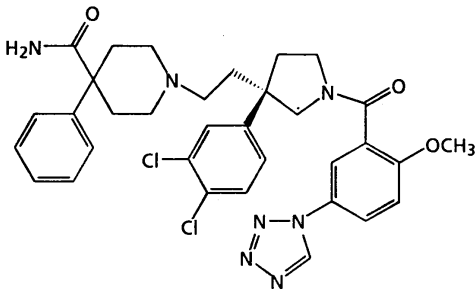
(S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 사용하여 실시예 2.5.2의 방법에 의해 제조함으로써 표제 화합물을 얻었다.

4.4 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰포닐옥시에틸)피롤리딘 9 밀리몰, 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염 8 밀리몰 및 N,N-디이소프로필에틸아민 4.6 g (36 밀리몰)을 아세트니트릴 100 ml 중에서 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 19시간 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물 및 디클로로메탄을 합하고, 중탄산나트륨 포화 수용액, 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 5>

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



5.1 (S)-1-(t-부톡시카르보닐)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니조일타르타르산염 40 g (59.0 밀리몰), N,N-디이소프로필에틸아민 20.6 ml 및 디클로로메탄 400 ml을 합하였다. 디클로로메탄 100 ml 중 디-t-부틸 디카르보네이트 14.2 g의 용액을 적가하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액, 이어서 물로 3회 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 실리카겔 상에서 35% 에틸아세테이트/헥산, 이어서 50% 에틸아세테이트/헥산의 순서로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.16 (실리카겔, 35% 에틸아세테이트/헥산)

5.2 (S)-1-(t-부톡시카르보닐)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-1-(1-t-부톡시카르보닐)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 17 g (47.0 밀리몰), N,N-디이소프로필에틸아민 20 ml 및 디클로로메탄 300 ml을 합하였다. 빙조에서 반응 혼합물을 냉각하였다. 메탄술폰포닐클로라이드 4.8 ml을 적가하였다. 30분 후 추가의 메탄술폰포닐클로라이드 0.9 ml을 가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액, 이어서 물로 3회 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 실리카겔 상에서 20% 에틸아세테이트/헥산, 35% 에틸아세테이트/헥산, 이어서 50% 에틸아세테이트/헥산 및 에틸아세테이트의 순서로 용출시키는 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.24 (실리카겔, 35% 에틸아세테이트/헥산)

5.3 (S)-1-(t-부톡시카르보닐)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(S)-1-(1-t-부톡시카르보닐)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰포닐옥시에틸)피롤리딘 17.9 g (40.9 밀리몰), 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염 11 g (45.7 밀리몰), 탄산칼륨 18 g (130 밀리몰) 및 테트라히드로퓨란/물 120 ml/40 ml을 합하였다. 가열하여 환류시켰다. 90시간 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 층들을 분리하였다. 디클로로

메탄올로 수층을 추출하였다. 유기층을 한데 모으고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 실리카겔 상에서 20% 에틸아세테이트/헥산, 3% 메탄올/디클로로메탄, 이어서 6% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키는 크로마토그래피로 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.4 (실리카겔, 6% 메탄올/디클로로메탄)

5.4.1. (S)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(S)-1-(1-t-부톡시카르보닐)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 1.15 g 및 디클로로메탄 25 ml을 합하였다. 빙조에서 냉각하였다. 교반하면서, 염산을 기체로 약 3.6 g 가하였다. 1시간 후, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 디클로로메탄을 가하고, 진공 하에 증발시켜 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

5.4.2. (S)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(S)-1-(t-부톡시카르보닐)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 15.0 g (27.5 밀리몰) 및 디클로로메탄 200 g을 혼합하였다. 빙조에서 냉각하였다. 디옥산 중 염산 용액 30 ml (4M, 120 밀리몰)을 가하였다. 3시간 후, 메탄올 100 ml을 가하고, 약 45°C로 가열하였다. 12시간 후, 진공 하에 증발하여 표제 화합물을 얻었다.

5.5. (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(S)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 1.03 g (1.99 밀리몰), N,N-디이소프로필에틸아민 1.1 ml (6.3 밀리몰)을 디클로로메탄 50 ml 중에서 합하였다. 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 0.3 g (2.22 밀리몰), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염 0.43 g (2.22 밀리몰) 및 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조산 0.52 g (2.35 밀리몰)을 가하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 2회 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 실리카겔 상에서 잔류물을 디클로로메탄, 3% 메탄올/디클로로메탄, 5% 메탄올/디클로로메탄, 이어서 10% 메탄올/디클로로메탄의 순서로 용출시키는 크로마토그래피로 표제 화합물을 얻었다. Rf=0.17 (실리카겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

5.6 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 0.77 g (1.19 밀리몰) 및 디클로로메탄 20 ml을 합하였다. 빙조에서 냉각하였다. 디옥산 중 염산 용액 0.72 ml (4M, 2.88 밀리몰)을 가하여 고체를 얻었다. 3시간 후, 고체를 수거하고, 에탄올과 반복하여 합하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

<제제예 4>

2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조산

문헌 [J. Chem. Soc. (C), 1664 (1967)]의 방법에 따라, 메틸 2-메톡시-5-아미노벤조에이트 2.0 g (11 밀리몰), N,N-디메틸포름아미드 아진 1.56 g (11 밀리몰), p-톨루엔 술폰산 190 mg을 톨루엔 25 ml 중에서 합하였다. 반응 용기에 기체 주입구를 용기의 두부가 아르곤으로 스위핑되고 묽은 염산 수용액을 통해 스크럽되도록 배치한다. 가열하여 환류시켰다. 20시간 후, 진공하에 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디클로로메탄과 중탄산나트륨 포화 수용액 간에 분배하였다. 수층을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 한데 모으고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 상에서 70% 에틸아세테이트/디클로로메탄, 이어서 5% 메탄올/디클로로메탄의 순서로 용출시켜 크로마토그래피하여 잔류물을 얻었다. 에틸아세테이트/헥산으로부터 잔류물을 재결정하여 메틸 2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조에이트를 얻었다. 용점: 191-195.5°C.

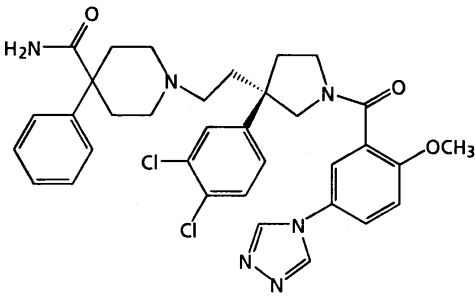
별법으로, 문헌 [J. Chem. Soc. (C), 1664 (1967)]의 방법에 따라, 메틸 2-메톡시-5-아미노벤조에이트 1.8 g (10 밀리몰), 디포르밀 히드라진 0.97 g (11 밀리몰) 및 오산화인 1.84 g (13 밀리몰)을 합하였다. 160°C로 가열하였다. 1.5 시간 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 중탄산나트륨 포화 수용액을 가하였다. 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 한데 모은 유기층

을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 40% 에틸아세테이트/디클로로메탄, 이어서 5% 메탄올/디클로로메탄의 순서로 용출하는 크로마토그래피라로 메틸 2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조에이트를 얻었다. 용점: 179-182°C.

메틸-2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조에이트 56 밀리몰 및 메탄올 200 ml 및 물 50 ml을 합하였다. 1M 수산화나트륨 수용액 62.5 ml (62.5 밀리몰)을 가하였다. 가열하여 환류시켰다. 8시간 후, 진공 하에 농축하여 용매의 대부분을 제거하였다. 1M 염산 용액을 사용하여 pH를 약 1 내지 2로 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시켜, 여과하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

<실시에 6>

(R)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



6.1 (R)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(S)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 및 2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조산을 사용하여 실시예 5.5의 방법에 따라 표제 화합물을 얻었다.

6.2 (R)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 5.6의 방법에 따라 표제 화합물을 얻었다.

<제조예 5>

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조산

에탄올/물 (200 ml, 1/1) 중에 메틸 2-메톡시-5-포르밀벤조에이트 (5.0 g, 25.9 밀리몰), 히드록시아민 히드로클로라이드 (8.55 g, 133 밀리몰) 및 아세트산나트륨 (10.25 g, 125 밀리몰)을 합하였다. 50 °C로 가열하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 얼음에 부어서 고체를 얻었다. 고체를 여과로 수집하여 메틸 2-메톡시-5-포르밀벤조에이트 옥심을 얻었다: R_f=0.76 (실리카 겔, 9/1 디클로로메탄/메탄올).

디클로로메탄 (75 ml) 중에 메틸 2-메톡시-5-포르밀벤조에이트 옥심 (3.5 g, 16.7 밀리몰)을 합하고, 얼음조에서 냉각하였다. 티오닐 클로라이드 (2.0 ml, 27.2 밀리몰)을 적가하였다. 20 분 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 포화 중탄산나트륨 수용액 및 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카 겔 상에서 1/1 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 크로마토그래피하여 메틸 2-메톡시-5-시아노벤조에이트를 얻었다.

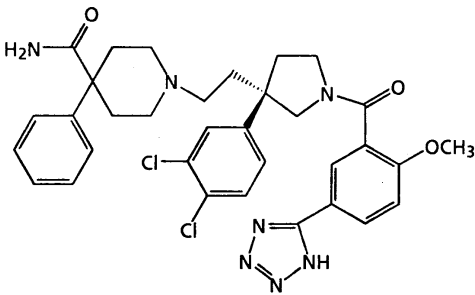
N-메틸피롤리딘은 (6 ml) 중에 메틸 2-메톡시-5-시아노벤조에이트 (0.67 밀리몰), 아지화나트륨 (0.13 g, 2.04 밀리몰) 및 트리에틸암모늄 히드로클로라이드 (0.14 g, 1.03 밀리몰)을 합하였다. 150 °C로 가열하였다. 4 시간 후, 주변 온도

로 냉각시키고 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 수성층의 pH를 1M 염산 수용액을 사용하여 약 1로 조절하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 다시 3회 및 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 수성층을 염화나트륨으로 포화시키고, 디클로로메탄으로 다시 4회 추출하였다. 유기층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 증발시켜 메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조에이트를 얻었다.

1/1 테트라히드로푸란/물 (5 ml) 중에 메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조에이트 (1 밀리몰), 및 수산화리튬 (1.1 밀리몰)을 합하였다. 24 시간 후, 반응 혼합물을 0.5 M 염산 수용액 및 디클로로메탄으로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기상을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 증발시켜 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 7>

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



7.1 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

실시예 5.5의 방법으로 (S)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 및 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조산을 사용하여 표제 화합물을 얻었다.

<제조예 6>

4-(피리드-3-일)피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염

수산화나트륨 수용액 (50 중량%, 400 ml) 중에 N,N-비스-(2-클로로에틸)벤질아민 염산염 (72.0 g, 269 밀리몰) 및 피리드-3-일아세트나이트릴 (31.8 g, 269 밀리몰) 및 헥사데실트리부틸포스포늄 브로마이드 (6 g)을 합하였다. 증기조에서 가열하고 격렬하게 교반하였다. 1.5 시간 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하고, 10 % 염산 수용액으로 2회 추출하였다. 수성층을 합하고 수산화나트륨 수용액 (50 중량%)으로 염기성화하였다. 염기성화된 수성층을 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 에테르층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하여 여액을 얻었다. 여액을 염화수소 (가스)로 피징하여 고체를 얻었다. 고체를 여과로 수집하고 진공 하에 65 °C에서 건조시켜 1-벤질-4-(피리드-3-일)-4-시아노피페리딘 염산염을 얻었다.

1-벤질-4-(피리드-3-일)-4-시아노피페리딘 염산염 (7.0 g, 20 밀리몰), 수산화나트륨 수용액 (7 ml, 50 중량%) 및 에탄올 (130 L)을 합하였다. 약 50 °C로 가열하였다. 가열을 중지하고 과산화수소 용액 (23 ml, 물 중의 30 중량%)을 반응 혼합물의 온도가 60 °C 보다 올라가지 않는 속도로 가하였다. 과산화수소의 첨가를 완결한 후, 반응 혼합물의 온도를 50 °C로 유지하였다. 4 시간 후, 진공 하에 농축하여 고체를 얻었다. 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 공기 건조하여 1-벤질-4-(피리드-3-일 N-옥사이드)-피페리딘-4-카르복실산 아마이드 N-옥사이드를 얻었다: R_f=0.29 (실리카 겔, 9/1 메탄올/디클로로메탄).

별법으로, 1-벤질-4-(피리드-3-일)-4-시아노피페리딘 염산염 (20.0 g), 수산화나트륨 수용액 (20 ml, 50 중량%) 및 메탄올 (380 L)을 합하였다. 과산화수소 용액 (60 ml, 물 중의 30 중량%)을 반응 혼합물의 온도가 60 °C 보다 올라가지 않

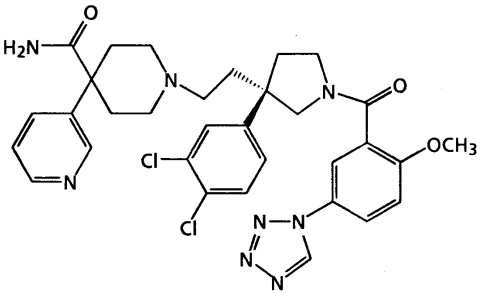
는 속도로 가하였다. 과산화수소의 첨가를 완결한 후, 약 50 °C로 가열하였다. 2 시간 후, 진공 하에 농축하여 고체를 얻었다. 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하여 1-벤질-4-(피리드-3-일 N-옥사이드)-피페리딘-4-카르복실산 아마이드 N-옥사이드를 얻었다.

1-벤질-4-(피리드-3-일 N-옥사이드)-피페리딘-4-카르복실산 아마이드 N-옥사이드 (3.1 g, 10.5 밀리몰), 5 % 탄소상 팔라듐 (2 g), 및 메탄올 (200 ml)을 압력 장치에서 합하였다. 수소 55 psi에서 수소첨가하였다. 71 시간 후, 촉매를 여과로 제거하고 메탄올로 세척하고 여액을 진공 하에 증발시켜 4-(피리드-3-일)-피페리딘-4-카르복실산 아마이드를 얻었다.

4-(피리드-3-일)-피페리딘-4-카르복실산 아마이드 (3.0 g, 14.6 밀리몰), 메탄올 (30 ml), 및 물 (10 ml)을 합하였다. 얼음조에서 냉각시키고 요오드화수소산 수용액 (4.2 ml, 57 %, 31.2 밀리몰)을 가하였다. 30 분 후, 여과하고 여액을 진공 하에 증발시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 메탄올로 처리하여 고체를 얻었다. 고체를 수집하고 진공 하에 56 °C에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

<실시에 8>

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



8.1.1 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일) -4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

아세트니트릴 (25 ml) 중에 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘 (1.3 밀리몰), N,N-디이소프로필에틸아민 (1 ml, 5.74 밀리몰), 및 4-(피리드-3-일)피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염 (0.75 g, 1.62 밀리몰)을 합하였다. 가열 환류하였다. 18 시간 후, 메탄올 (15 ml)을 가하고 계속하여 환류하였다. 18 시간 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고 디클로로메탄으로 희석하고 물로 2회 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 하에 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트, 3 % 메탄올/에틸 아세테이트, 6 % 메탄올/에틸 아세테이트 및 이어서 10 % 메탄올/에틸 아세테이트로 차례로 용출시켜 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다.

8.1.2 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일) -4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

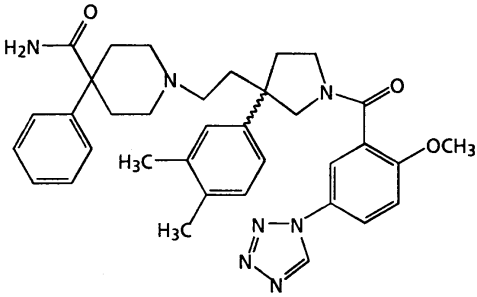
테트라히드로푸란/물 (9 ml/3 ml) 중에 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘 (1.6 밀리몰), 탄산칼륨 (1.1 g, 8.0 밀리몰), 및 4-(피리드-3-일)피페리딘-4-카르복실산 아마이드 (0.50 g, 2.44 밀리몰)을 합하였다. 가열 환류하였다. 100 시간 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고 디클로로메탄으로 희석하였다. 여과하고 여액을 물로 2회 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 하에 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트, 3 % 메탄올/에틸 아세테이트, 6 % 메탄올/에틸 아세테이트 및 이어서 10 % 메탄올/에틸 아세테이트로 차례로 용출시켜 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다.

8.2 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.3 g) 및 디클로로메탄 (50 ml)을 합하였다. 얼음조에서 냉각하였다. 염산 (가스, 약 6.0 g)을 가하였다. 1 시간 후, 메탄올 (약 20 ml)을 가하고 진공 하에 증발시키고 진공 하에 56 °C에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 9>

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘



9.1.1 3-시아노-3-(3,4-디메틸페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

3,4-디메틸페닐아세트니트릴 (50.0 ml) 및 테트라히드로푸란 (140 ml)를 합하였다. 약 5 °C로 냉각하였다. 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (800 ml, 테트라히드로푸란 중의 1 M, 800 밀리몰)을 적가하였다. 첨가를 완결한 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하고 1 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 캐놀러를 통해 테트라히드로푸란 (500 ml) 중의 냉각된 (-8 °C) 에틸 브로모아세테이트 용액 (84.5 ml, 762 밀리몰)에 반응 혼합물의 온도가 20 °C를 넘지 않는 속도로 옮겼다. 주변 온도에서 교반하였다. 18 시간 후, 디에틸 에테르 (1.5 L)로 희석하고 포화 염화암모늄 수용액, 물 및 이어서 포화 염화나트륨 수용액으로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

9.1.2 3-시아노-3-(3,4-디메틸페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (723 ml, 테트라히드로푸란 중의 1 M, 723 밀리몰)의 용액을 얼음조에서 0 °C로 냉각하였다. 테트라히드로푸란 (130 ml) 중의 3,4-디메틸페닐아세트니트릴 (50.0 밀리몰)의 용액을 약 1.5 시간 동안 가하였다. 첨가를 완결한 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하고 교반하였다. 2 시간 후, 상기 용액을 캐놀러를 통해 테트라히드로푸란 (250 ml) 중의 냉각된 (-50 °C) 에틸 브로모아세테이트 용액 (126 g, 757 밀리몰)에 옮겼다. 전달을 완결한 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하였다. 18 시간 후, 디에틸 에테르 (500 ml)로 희석하고 물, 1 M 염산 용액, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 이어서 염수로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공 하에 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 디에틸 에테르로부터 재결정하여 표제 화합물을 고체로 얻었다.

9.2.1 (3-(3,4-디메틸페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

실시예 2.2.2의 방법으로 3-시아노-3-(3,4-디메틸페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 얻었다.

9.2.2 (3-(3,4-디메틸페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

3-시아노-3-(3,4-디메틸페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르 (56 g, 177 밀리몰) 및 에탄올 (500 ml)를 파르(Parr) 병에서 혼합하였다. 라니 니켈 (50 g) 및 진한 암모니아 수용액 (85 ml)을 가하였다. 50 °C 및 100 psi에서 48 시간 동안 수소 첨가하였다. 셀라이트 패드를 통해 여과하고 고체를 에탄올로 세척하였다. 여액을 진공 하에 증발시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카 겔 상에서 6 % 메탄올/디클로로메탄으로 용출시켜 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다.

9.3 3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

실시에 2.3.1의 방법으로 (3-(3,4-디메틸페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르를 사용하여 디클로로메탄/디에틸 에테르로부터 재결정한 후, 표제 화합물을 얻었다: $R_f=0.35$ (실리카 겔, 85/10/5 디클로로메탄/메탄올/아세트산).

9.4 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

아세톤 (50 ml)/물 (50 ml) 중에 3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (20 밀리몰) 및 중탄산나트륨 (8.4 g)을 합하였다. 아세톤 (50 ml) 중의 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일 클로라이드 (20 밀리몰)의 용액을 가하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 여과하고 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

9.5 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

실시에 2.5.2의 방법으로 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 사용하여 표제 화합물을 얻었다.

9.6 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘의 합성

실시에 1.6의 방법으로 1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-메탄술폰닐옥시에틸)피롤리딘 및 4-페닐피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염을 사용하여 표제 화합물을 얻었다.

<제조예 7>

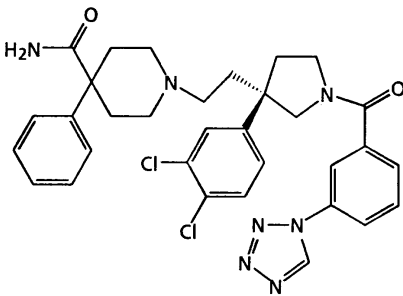
3-(1H-테트라졸-1-일)벤조산

제조예 1의 방법으로 에틸 3-아미노벤조에이트를 사용하여 에틸 3-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트를 얻었다: $R_f=0.51$ (실리카 겔, 1/1 에틸 아세테이트/헥산).

에틸 3-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트 (4.93 g, 22.6 밀리몰) 및 테트라히드로푸란/물 (100 ml/25 ml)을 합하였다. 수산화리튬 (1.9 g, 45.2 밀리몰)을 가하고 가열 환류하였다. 2 시간 후, 주변 온도로 냉각하고 반응 혼합물을 1 M 수산화나트륨 수용액으로 5회 추출하였다. 수성층을 합하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성층을 1 M 염산 수용액으로 산성화하고 (pH 약 1) 고체를 얻었다. 고체를 여과로 수집하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시에 10>

(R)-1-(3-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



10.1 (R)-1-(3-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

실시에 5.5의 방법으로 (S)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 및 3-(1H-테트라졸-1-일)벤조산을 사용하여 표제 화합물을 얻었다.

<제조예 8>

2-메틸-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조산

아세트론 (100 ml) 중에 2-메틸-5-니트로벤조산 (4.98 g, 27.5 밀리몰), 탄산칼륨 (1.93 g, 14.0 몰), 및 메틸 요오다이드 (7.80 g, 55.0 밀리몰)를 합하였다. 가열 환류하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 냉각하고 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 5회 추출하였다. 유기층을 합하고 포화 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 추출하였다. 유기층을 1 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공 하에 증발시켜 메틸 2-메틸-5-니트로벤조에이트를 얻었다: R_f=0.61 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/1).

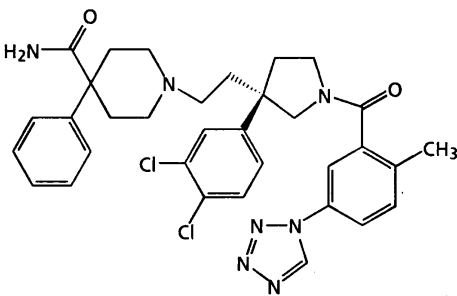
메틸 2-메틸-5-니트로벤조에이트 (5.32 g, 27.2 밀리몰) 및 메탄올 (100 ml)을 합하였다. 5 % 탄소상 팔라듐 (0.27 g)을 가하였다. 50 psi의 압력 용기에서 수소첨가하였다. 18 시간 후, 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고 여액을 진공 하에 증발시켜 메틸 2-메틸-5-아미노벤조에이트를 얻었다: R_f=0.34 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/4).

빙초산 (25 ml) 중에 메틸 2-메틸-5-아미노벤조에이트 (4.5 g, 27.2 밀리몰) 및 트리에틸 오르토포스페이트 (16.2 g, 109 밀리몰)을 합하였다. 12 시간 후, 아지화나트륨 (7.08 g, 109 밀리몰)을 적가하였다. 70 °C로 가열하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고 물 (250 ml)로 희석하였다. 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 메틸 2-메틸-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트를 얻었다: R_f=0.13 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/4).

테트라히드로푸란/물 (50 ml/50 ml) 중에 메틸 2-메틸-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트 (5.2 g, 23.9 밀리몰) 및 수산화리튬 수화물 (2.0 g, 47.7 밀리몰)을 합하였다. 가열 환류하였다. 2 시간 후, 디에틸 에테르로 희석하고 층을 분리하였다. 수성층을 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 디에틸 에테르층을 1 M 수산화나트륨 용액 (20 ml)으로 3회 추출하였다. 수성층을 합하고 1 M 염산 수용액으로 산성화하여 (pH 약 1) 고체를 얻었다. 고체를 여과로 수집하고 물로부터 재결정하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시에 11>

(R)-1-(2-메틸-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



11.1 (R)-1-(2-메틸-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

실시에 5.5의 방법으로 (S)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 및 2-메틸-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조산을 사용하여 표제 화합물을 얻었다.

타키키닌은 통상의 C-말단 서열인 Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂를 공유하는 신경펩티드의 일종이다. 타키키닌은 적어도 3가지 형태의 수용체에 결합하는 말초 및 중추 신경계에 널리 분포된다. NK₁, NK₂ 및 NK₃ 수용체들은 각각 물질 P, 뉴로키닌 A (NKA) 및 뉴로키닌 B (NKB)의 바람직한 결합 친화도로 정의된다.

타키키닌 길항제는 방광염; 기관지협착; 과민성 반응; 통증의 치료; 말초신경병; 후-포진성 신경통; 역전 면역 반응; 천식, 기관지염, 기침, 비염 및 알러지와 같은 호흡기 질환; 결막염 및 춘계결막염과 같은 안 질환; 접촉성 피부염, 아토피성 피부염 및 담마진과 같은 피부 질환; 류머티스성 관절염 및 골 관절염 등의 염증성 질환; 크론병, 구토 및 게양성대장염과 같은 위장 질환; 양기나 및 편두통과 같은 혈관 확장에 기인한 질환; 및 흥분, 울증, 정신병, 정신분열병, 치매와 같은 중추신경계 질환 및 질환을 포함하는 각종 타키키닌-매개 질환 및 질환의 치료에 적응증을 가진다.

타키키닌-매개 질환 및 질환이란 이들의 임상적 발현에 타키키닌이 전적으로 또는 부분적으로 연루된 질환 및 질환이란 것이 이해된다. 더욱이, 타키키닌의 연루가 특정 타키키닌-매개 질환 및 질환의 필수적인 원인은 아니다. 타키키닌 길항제는 타키키닌-매개 질환 및 질환의 억제 또는 치료적 완화를 제공하는데 유용하다.

본 발명은 신규하고 유용한 화학식 1의 타키키닌 길항제 및 그의 입체 이성질체, 및 이들의 제약적으로 허용되는 염을 제공한다. 특히 본 발명은 NK₁ 및 NK₂ 수용체 길항제인 화학식 1의 화합물을 제공한다.

추가 양태에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 타키키닌-매개 질환 및 질환의 치료 방법을 제공한다. 본 발명에서 치료하고자 하는 각종 질환 및 질환은 당업계의 숙련자들이 잘 알고 있다. 또한, 당업자들은 치료적 유효량의 화학식 1의 화합물로 현재 질환 또는 질환에 걸린 환자를 치료하거나 또는 질환 및 질환에 걸린 환자를 예방학적으로 치료함으로써 관련된 질환 및 질환을 치료할 수 있다.

본 명세서에 사용된 용어 "환자"는 특정 타키키닌 매개된 질환 또는 질환 상태로 고생하는 포유 동물과 같은 온혈 동물을 말한다. 기니아 피그, 개, 고양이, 쥐, 생쥐, 말, 소, 양 및 사람은 상기 용어의 의미에 속하는 동물의 예들이다. 본 명세서에 기재된 1종 이상의 질환 또는 질환에 걸린 환자는 타키키닌-매개 질환 및 질환의 치료를 필요로 한다.

타키키닌-매개 질환 또는 질환의 치료를 필요로 하는 환자의 확인은 당업계의 숙련자의 능력과 지식에 속한다. 당업계의 숙련된 임상가는 임상 시험, 물리적 시험 및 의학적/가계 히스토리를 통해 상기 치료를 필요로 하는 환자를 쉽게 확인할 수 있다.

본 명세서에 사용된, 화학식 1의 화합물의 "치료적 유효량"이란 타키키닌-매개 질환 및 질환을 억제하는데 효과적인 양을 말한다. 용어 "억제"는 본 명세서에 기재된 질환 및 질환의 진행을 완화, 방해, 저지 또는 중지시킬 수 있는 모든 과정을 말하나, 반드시 모든 질환 및 질환 증상의 전체적인 제거를 의미하지는 않으며, 타키키닌-매개 질환 및 질환의 예방학적 치료를 포함하는 의미이다.

치료적 유효량은 통상의 기술을 사용하거나 또는 유사한 환경하에 얻은 결과를 관찰함으로써 당업자들과 같은 주치의에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 치료적 유효량인 투약량의 결정에 있어서, 주치의들은 포유 동물의 종; 그의 크기, 연령 및 일반적 건강 상태; 관련된 특정 질환; 질병의 관련성 또는 심각성; 개개의 환자의 반응; 투여되는 특정 화합물; 투여 방식; 투여되는 제형의 생물학적 효능 특성; 선택된 투약 요법; 부수적 약제의 사용; 및 다른 관련 환경을 포함하는 (이에 제한되는 것은 아님) 다수의 인자들을 고려한다.

화학식 1의 화합물의 치료적 유효량은 1일 체중 1 kg당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg일 것이다. 바람직한 양은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

상술한 타키키닌-매개 질환 및 질환에 걸린 환자의 치료에 있어서, 화학식 1의 화합물은 경구, 흡입, 비경구 및 국부 경로를 포함하는, 유효량의 화합물을 생물학적 효능을 갖도록 하는 모든 형태 또는 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 화학식 1의 화합물은 경구, 에어로졸제 또는 건조 분체의 흡입, 피하, 근육내, 정맥내, 비강, 직장, 경피, 국부 등으로 투여될 수 있다. 경구 또는 흡입 투여는 일반적으로 호흡기 질환 및 질환, 예컨대 천식, 기관지염 및 기침의 치료에 바람직하다. 제제 제조업자는 선택된 화합물의 구체적인 특성, 치료하고자 하는 질환 또는 질환, 질환 또는 질환의 단계, 및 다른 관련 상황에 따라 적당한 투여 형태 및 투여 방식을 쉽게 선택할 수 있다 (문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 제18판, Mack Publishing Co. (1990)]을 참조).

본 발명의 화합물들은 단독으로 또는 제약적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 배합된 제약 조성물 형태로 투여될 수 있으며, 상기 담체 또는 부형제의 비율 및 성질은 선택된 화합물의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여 경로, 및 표준 제약 관행에 의해 결정된다. 본 발명의 화합물들은 그 자체로도 효과적이지만, 안정성, 결정화의 편리성, 용해도 증가 등의 목적을 위해서, 산 부가염 또는 염기 부가염과 같은 이들의 제약적으로 허용되는 염의 형태로 제제화되어 투여될 수 있다.

또 다른 실시 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 1의 화합물을 제약적으로 허용되는 담체 또는 부형제 1종 이상과 혼합 또는 달리 결합시킨 제약 조성물을 제공한다.

제약 조성물은 제약 업계에 공지된 방법으로 제조된다. 담체 또는 부형제는 활성 성분을 위한 비히클 또는 매질로서 작용할 수 있는 고상, 반고상 또는 액상 재료일 수 있다. 적당한 담체 또는 부형제는 당업계에 공지되어 있다. 제약 조성물은 경구, 흡입, 비경구 또는 국부 투여에 적용될 수 있고, 정제, 캡슐제, 에어로졸제, 흡입제, 좌약, 액제, 현탁액제 등의 형태로 환자에게 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 예를 들면 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 이들은 젤라틴 캡슐속에 담기거나 또는 정제로 압축될 수 있다. 치료적 경구 투여를 위해서, 화합물은 부형제와 함께 혼합될 수 있고 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭시르, 현탁액제, 시럽, 와퍼, 츄잉검 등의 형태로 사용될 수 있다. 이들 제형은 활성 성분인 화학식 1의 화합물을 4% 이상으로 함유해야 하나, 이는 구체적인 형태에 따라 달라질 수 있고, 편리하게는 단위 중량의 4% 내지 약 70%일 수 있다. 조성물 중에 존재하는 활성 성분의 양은 투여에 적당한 단위 투약량이 얻어지게 하는 양이다.

또한, 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 하기 보조제 중 1종 이상을 함유할 수도 있다. 즉, 미정질 셀룰로오즈, 겜 트라가칸트 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토오스와 같은 부형제; 알긴산, 프리모겔 (Primogel), 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 스테아르산마그네슘 또는 스테로텍스 (Sterotex)와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제; 및 수크로즈 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 살리실산메틸 또는 오렌지 향료와 같은 풍미제를 첨가할 수 있다. 단위 투약 형태가 캡슐제인 경우, 상기 형태의 재료 이외에 폴리에틸렌 글리콜 또는 지방유와 같은 액상 담체를 함유할 수 있다. 다른 단위 투약 형태는 예를 들면 코팅과 같이 투약 단위의 물리적 형태를 개질시킬 수 있는 다른 여러가지 재료들을 함유할 수 있다. 따라서, 정제 또는 환제는 당, 셀락, 또는 다른 장용 코팅제로 코팅될 수 있다. 시럽은 본 발명의 화합물 외에 감미제로서 수크로즈 및 특정 방부제, 다이 및 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다. 이들 각종 조성물을 제조하는데 사용되는 재료들은 제약적으로 순수하고 사용된 양이 비독성이어야 한다.

치료용 비경구 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 용액제 또는 현탁액제로 혼합될 수 있다. 이 제형들은 본 발명의 화합물을 0.1% 이상 함유해야 하나, 0.1 내지 50 중량%로 다양할 수 있다. 이러한 조성물에 존재하는 활성 성분의 양은 적당한 투약량이 얻어지게 하는 양이다. 바람직한 조성물 및 제형은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

또한, 용액제 또는 현탁액제는 아래의 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 이의 예로는 주사용수, 염수, 비휘발성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 그외의 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨과 같은 산화방지제; 에틸렌 디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트화제; 아세트산염, 시트르산염 또는 인산염과 같은 완충용액 및 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 독성 조절제가 있다. 비경구용 제제는 유리나 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 수회 투여용 바이알에 담을 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 에어로졸제 또는 건조 분체 등에 의해 흡입 투여될 수 있다. 전달은 액화 가스 또는 압축 가스에 의해, 또는 본 발명의 화합물 또는 그의 제제를 분배하는 적당한 펌프 시스템에 의해 이루어질 수 있다. 화학식 1의 화합물의 흡입 투여를 위한 제제는 단일 상, 이중 상 또는 삼중 상 시스템으로 전달될 수 있다. 각종 시스템들이 화학식 1의 화합물의 에어로졸제에 의한 투여에 사용될 수 있다. 건조 분말 제제는 화학식 1의 화합물을 적당한 입경으로 펠릿화하거나 또는 분쇄하거나, 또는 펠릿화 또는 분쇄된 화학식 1의 화합물을 락토오즈 등과 같은 적당한 담체 재료와 혼합함으로써 제조된다. 흡입에 의한 전달은 필수 용기, 활성화기, 밸브, 보조 용기 (subcontainer) 등을 포함한다. 흡입 투여를 위해 바람직한 에어로졸제 및 분말 제제는 당업자에 의해 결정될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 국부 투여될 수 있으며, 이 경우 담체는 적당하게는 용액제, 연고 또는 겔 베이스를 함유할 수 있다. 베이스는 예를 들면 광유, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 광물유, 희석제 (예, 물 및 알코올), 및 유화제 및 안정화제 중 1종 이상을 함유할 수 있다. 국부 투여용 제제는 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약적으로 허용되는 염을 약 0.1 내지 약 10% w/v (단위 부피당 중량)의 농도로 함유할 수 있다.

본 발명의 타키키닌 수용체 길항제는 아래의 방법으로 평가될 수 있다.

실시예 A

NK₁ 및 NK₂ 수용체에 결합하는 요오드화 타키키닌의 추정 길항제에 의한 길항 작용

당업계의 숙련자는 아래와 같이 시험관내 NK₁ 수용체 및 NK₂ 수용체 친화도를 측정할 수 있다. 타키키닌 길항제의 NK₁ 수용체에 대한 친화도는 기니아 피그 폐 (키스톤 바이오라지칼스 (Keystone Biologicals), 오하이오주 클리블랜드 소재) 에서 평가하였고, NK₂ 수용체에 대한 친화도는 HSKR-1 세포 (이것은 사람 미성숙 NK₂ 수용체를 발현시키는 생쥐 3T3 섬유 아세포임)에서 평가하였다. 조직 또는 세포를 15 배의 50 mM 트리스-HCl 완충용액 (pH 7.4, 4 °C)에서 폴리트론 (Polytron)을 사용하여 균질화시키고 원심 분리하였다. 펠릿을 트리스-HCl 완충용액에 재현탁시키고 원심분리하고, 펠릿을 재현탁액으로 2회 세척하였다. 최종 펠릿을 조직의 경우 40 mg/ml, 그리고 세포의 경우 20 mg/ml의 농도로 배양 완충용액에 재현탁시키고, 사용하기 전에 15분 이상 실온에 두었다. 수용체 결합은 50 mM 트리스-HCl (실온에서 pH 7.4), 0.1 % 소 혈청 알부민, 2 mM MnCl₂, 40 µg/ml 바시트라신, 4 µg/ml 로이팍틴 및 키모스타틴, 10 µM 티오르판 및 각종 투약량의 추정 타키키닌 길항제를 함유하는 완충용액의 최종 부피가 500 µl가 되도록, 250 µl의 막 체제를 0.1 nM의 하기 방사능 리간드에 두배로 첨가함으로써 개시하였다: ¹²⁵I-볼튼 헌터 (Bolton Hunter) Lys-3 표지된 물질 P 및 ¹²⁵요오도히스티달-1-뉴로키닌 A. 배양은 실온에서 90 분 (NK₁ 수용체 분석) 또는 2 시간 (NK₂ 수용체 분석) 동안 행하고; 50 mM 트리스-HCl 완충용액 (pH 7.4, 4 °C)을 첨가하여 결합을 종료하고, 0.1 % 폴리에틸렌이민 (NK₁ 수용체 분석) 또는 0.5 % 소 혈청 알부민 (NK₂ 수용체 분석)으로 미리 적신 GF/B 필터를 통해 진공하에 여과시켰다. 필터 결합된 방사능을 감마 계수기로 정량 분석하였다. 비특이적 결합은 1 µM 물질 P 또는 뉴로키닌 A의 존재하에서의 결합으로 정의된다. 특이적 결합은 총 결합에서 비특이적 결합을 감하여 산출하였다. 시험 화합물 또는 표준물에 의한 요오드화 SP 또는 NKA 결합의 경쟁은 이러한 최대 결합의 백분율로 나타내었다. IC₅₀값 (수용체 결합을 50 %로 억제하는데 필요한 농도)를 반복 곡선 설정 프로그램 (그래프패드 인플롯 (GraphPAD Inplot), 캘리포니아주 샌디에고 소재)을 사용하여 비선형 회귀에 따라 각 시험 화합물에 대해 얻었다.

실시예 B

시험관내에서 타키키닌으로 유도된 포스파티딜이노시톨 전환의 추정 길항제의 의한 길항 작용

또한 당업계의 숙련자들은 아래와 같이 시험관내에서 NK₁ 수용체 및 NK₂ 수용체 길항 작용의 효능을 측정할 수 있다. 타키키닌-매개된 포스파티딜이노시톨 (PI, 이노시톨 인산염) 축적은 각각 NK₁ 또는 NK₂ 수용체 길항제의 존재 및 부재하의 UC11 또는 SKLKB82#3 세포에서 측정하였다. 조직들을 37 °C에서 95% O₂ - 5% CO₂로 가스 처리하면서 크랩스-헨셀리트 (Krebs-Henseleit) 완충용액에서 배양하였다. 이어서, 조직들을 100 µCi의 미오-[2-³H(N)] 이노시톨을 함유하는 새로운 완충용액으로 37°C에서 60분간 온화하게 가스 처리하면서 배양하였다. 실온에서 10 mM LiCl을 함유하는 완충용액 5 ml로 2회 세척한 후, 조직들을 실온에서 15분째에 완충용액을 바꾸면서 30분간 배양하였다. 완충용액을 제거하고, 시험 화합물을 함유하는 크랩스-헨셀라이트 완충용액 (바시트라신 40 µg/ml, 로이팍틴 및 키모스타틴 각각 4 µg/ml, 0.1 % 소 혈청 알부민 및 티오르판 10 µM 및 LiCl 10 mM을 함유)을 가하였다. 15분 후, SP를 UC11 세포에, 또는 NKA를 SKLKB82#3 세포에 여러 농도로 가하여 반응을 개시하였다. 실온에서 60 분간 배양한 후, 930 µl 클로로포름:메탄올 (1:2, 부피비)를 각 튜브에 가하고, 이어서 클로로포름 310 µl 및 이차 증류수 310 µl를 가하여 반응을 종결시켰다. 시료들을 와동시키고, 원심 분리시키고, 수성상 (상부) 0.9 ml를 제거하고 2 ml의 이차 증류수에 첨가하였다. 혼합물을 와동시키고 50% 바이오-라드 (Bio-Rad) AG 1-X8 (포름산염 형태, 100 내지 200 메쉬) 교환 컬럼 (바이오-라드 레보라토리스 (Bio-Rad Laboratories), 캘리포니아주 허클레스 소재) 상에 로딩하였다. 컬럼을 1) 이차 증류수 10 ml, 2) 5 mM 사붕산 이나트륨/60 mM 포름산나트륨 5 ml, 그리고 3) 1 M 포름산암모늄/0.1 M 포름산 5 ml를 차례로 사용하여 세척하였다. 세 번째 용리액을 모으고, 1 ml를 신틸레이션 유체 7 ml 중에서 계수하였다. 유기상 (하부)의 분취액 50 µl를 제거하고, 신틸레이션 바이알에서 건조시키고 신틸레이션 유체 7 ml 중에서 계수하였다.

수성상 분취액 (총 인산이노시톨) 중의 DPM 대 유기상 분취액 (혼입된 총 [³H] 이노시톨) 50 µl 중의 DPM의 비율을 각 시료에 대해 산출하였다. 데이터는 기준 수준에 대해 [³H]-인산이노시톨이 작용제로 유도된 축적을 백분율로서 나타낸 것이다. 시험 화합물 및/또는 표준물의 존재에 따른 비를 대조 시료 (즉, 자극 작용제가 존재하지 않는 시료)에 대한 비와 비교하였다.

투약량-반응 그래프를 작성하고, 시험 화합물의 타키키닌-유도 포스포티딜이노시톨 전환의 억제 능력을 컴퓨터 프로그램을 이용하여 측정하였다. 데이터는 기준 수준에 대한 총 인산이노시톨 축적의 자극%로 나타내었고, 타키키닌에 의해 생성된 최대 반응으로 정상화하였다. 경쟁 길항제의 세기를 나타내는 값을 얻기 위해서 투약량 반응 곡선을 사용하여 실드 (Schild) 분석을 하였고 pA_2 로 표시하였으며, 이는 작용제 투약량의 효과를 작용제 투약량에서 기대치의 반으로 감소시키는 길항제 몰농도의 음의 대수값이다. 실드 분석으로 얻은 직선의 기울기가 1에서 크게 벗어나지 않는 경우, 이 화합물은 경쟁 길항제로서 작용하는 것이다.

실시에 C

생체 내에서 NK1 길항작용의 평가

또한, 당업자는 기니아 피그의 기관에서 물질 P-유도성 혈장 단백질에 대한 화합물의 억제능을 평가함으로써 본 발명의 화합물이 생체 내에서 NK1 수용체 길항제라는 것을 측정할 수 있었다. 후모세관을 통한 물질 P-유도성 단백질 일혈은 기니아 피그에서 에반스 블루 다이(dye) 축적을 측정함으로써 평가하였다. 동물을 펜도바르비탈로 마취시킨 후, 에반스 블루 다이 20 mg/kg (0.9% 염화나트륨 용액에서 제조됨)를 정맥내 주사하였다. 다이 투여한지 1분 후, 길항제, 이어서 물질 P 1.0 나노몰/kg을 정맥내 투여하고, 5분 후 0.9% 염화나트륨 용액 50 ml을 사용하여 심장관통 관류에 의한 순환으로부터 과잉의 다이를 제거하였다. 기관 및 1차 기관지를 제거하고, 건조시키고 칭량하였다.

다이 정량화는 50°C에서 24시간 동안 포름아미드에서 조직을 추출한 후 분광학적으로 620 nm에서 수행하였다. 백그라운드 (다이만 사용시, 길항제 없음)를 제한 것을 값으로 한다. ED_{50} (물질 P-유도성 혈장 단백질 일혈을 50% 정도 억제하는 화합물의 용량)을 선형 회귀 분석법으로부터 계산하였다.

실시에 D

생체 내에서 NK2 길항작용의 평가

당업자는 기니아 피그에서 선택적 NK2 수용체 길항제인 $[\beta-Ala^8]NKA\ 4-10$ 에 의해 생성되는 기관지 수축을 억제하는 화합물의 능력을 평가함으로써 본 발명의 화합물이 생체 내에서 NK2 수용체의 길항제라는 것을 측정할 수 있다. 동물을 우레탄으로 마취시키고, 경정맥, 경동맥 및 기관을 통해 캐놀러 관을 설치하였다. 경동맥의 캐놀러를 스타탐 압력 변환기에 연결하여 혈압을 측정하고, 경정맥에 삽입된 카테테르를 사용하여 시험 화합물을 투여하였다. 기관 캐놀러를 T-코넥터로 삽입하였다. T-코넥터의 한쪽 팔을 순환 펌프에 연결하고, 다른쪽 팔을 다른 압력 변환기에 연결하였다. 순환 펌프는 분 당 64 스트로크를 전달하도록 조정하였고, 전달되는 공기 부피는 팽창압이 물 10 cm이었다. 동물을 약 15분 동안 호흡 및 혈압이 안정해질 때까지 적응하도록 방치하였다. 추정되는 타키키닌 길항제 또는 비히클을 정맥내 투여하고 물로 라인을 플러쉬하였다. 투여량 반응 곡선을 1-30 나노몰/kg의 투여량에서 NK2 수용체의 선택적 길항제, 즉 $[\beta-Ala^8]NKA\ 4-10$ 에 대해 만들었다. 기관지 수축은 길항제에 대한 반응이 일어나는 때 팽창압이 투여량에 따라 증가하는 것에 기인한다. 시험 화합물의 길항 작용은 효능제 투여량-반응 곡선에서의 우측으로의 이동 및 $[\beta-Ala^8]NKA\ 4-10$ 에 대해 생성된 최대 팽창압의 억제로부터 기인한다.

실시에 E

생체 내에서 NK1 및 NK2 길항 작용의 평가

당업자는 기도 감지 신경으로부터 SP 및 NKA 모두를 방출하는 것으로 공지된 캡사이신 유도성 순환 효과를 억제하는 화합물의 능력을 평가함으로써 본 발명의 화합물이 생체 내에서 NK2 수용체 길항제라는 것을 평가할 수 있다. 생체 내 실험은 숫컷 던킨 하틀리 기니아 피그 250-350 g을 사용하여 수행하였다. 의식적인 호흡 패턴 변화를 발리딘 SP 45-16 시차 압력 변환기를 통해 기준 박스로 각각 연결된 4개의 작은 혈압측정법 박스로 구성된 변형된 혈압측정법 전체를 사용하여 4마리 동물에서 동시에 모니터하였다. 4개의 박스는 공기 공급 라인(또는 에어로졸 수송용으로 사용) 및 배출 공기 라인을 구비하고 있다. 공급 및 배출 라인은 동일한 길이 및 폭을 지니며, 공급 챔버로부터 공급되어 배출 챔버로 배출된다. 이러한 시스템은 공기 공급 및 기압 변화를 확인하는데 사용되고, 시차 압력 변환기에 의한 전체 신호로부터 제거된다. 아날로그 압력 신호는 데이터 트랜스레이션 DT2821 A 내지 D 보드를 통해 디지털화된다. 데이터는 100개의 시료/초/동물의 속도로 수거된다. 각 사이클의 압력 변화를 최소 압력과 최대 압력 간에 측정된 기울기의 고저, 하강 기울기에 대한 상승비

및 초기압과 피크 사이클 압력 간의 변화 크기 등의 매개변수를 사용하여 분석한다. 이러한 값들 (동물 관찰)을 사용하여, 압력 사이클이 시스템 V UNIX 작동계를 작동시키는 PCAT 286을 사용하여 정상 호흡, 거친 호흡(복식 호흡), 상당한 호흡 장애 (SRE; 통상의 기침, 다소 재채기 또는 숨참, 소음으로 구별될 수 있는 일시적, 압력의 극대적 증가로 나뉨) 및 움직임/소음으로 나뉜다. 호흡곤란은 동물에서 거친 호흡으로 변해가는 것과 관련된 혈압측정법에서의 압력의 상당한 지속적인 증가로 정의된다.

다양한 기관지 수축제에 대한 기도 반응에 관한 통상의 실험 동안, 에어로졸은 데빌비스 울트라제브 99 초음파 네블라이저를 사용하여 19분 동안 (0.33 ml/분) 전달되고, 동물을 모니터한다. 네블라이즈화하기 전에 기저 압력을 얻기 위하여 1분의 잠수를 확인하였다. 예비 실험에서, 다양한 농도의 캡사이신을 측정하고, 호흡곤란을 보이는 동물의 수가 최대이나 반응의 정도는 최소화되는 0.001% 농도를 선택하였다. 추정되는 타키키닌 길항제를 에어로졸 노출 개시하기 20분 전에 정맥내 투여하거나 에어로졸 노출 개시하기 1시간 전에 경구 투여한다.

본 발명의 대표적인 화합물에 대한 타키키닌 수용체 결합(IC₅₀ 값)은 표 1에서 발견된다. 구체적으로, NK1 및 NK2 수용체 결합값은 본 발명의 실시예 A의 방법에 따라 측정하였다. 이 값들은 평균 실험치를 나타낸 것이다. 표 1에서, 화합물 A 및 B는 각각 실시예 5.6 및 8.2의 화합물이고, 화합물 C는 PCT 국제 공개 제94/26735호의 실시예 20A.1에 기재된 화합물인 (+)-1-(2-(3-(3,4-디클로로페닐)-1-(3,4,5-트리메톡시-벤조일)피롤리딘-3-일)-에틸)-4-페닐-피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염이다.

표 1.

화합물	타키키닌 수용체 결합	
	NK ₁ IC ₅₀ (nM)	NK ₂ IC ₅₀ (nM)
A	2.79	16.3
B	3.15	232
C	3.04	8.17

실시예 F

사람 및 기니아 피그 간에서 대사의 평가

당업자는 시험관 내에서의 간 추출물에서 시험 화합물의 소멸 속도를 측정함으로써 본 발명의 화합물을 대사적 안정성을 측정할 수 있다. 대사적 안정성은 역으로 이 분석의 초기 선형 단계 동안 시험 화합물의 소멸 속도를 측정함으로써 평가될 수 있는 대사 속도와 관계되는 것이다.

이러한 방법은 기니아 피그 또는 사람의 간으로부터 얻은 S9 또는 S10 간 상등액을 사용하여 수행한다. 기니아 피그의 간 S9는 비트로 테크놀로지사 (매릴랜드주 발티모어 소재)에서 사람의 간 S9는 IIAM (펜실바니아주 이튼 소재)로부터 구입할 수 있다. 기니아 피그 및 사람의 S10 상등액 모두는 다음과 같이 제조될 수 있다. 칭량된 간 (신선한 것 또는 사용하기 전까지 -80°C에서 보관) 및 1.15% 염화칼륨 수용액 10-15 ml를 합하고, PCU 폴트론(스위스의 키네마틱스에서 구입) 또는 등가물을 사용하여 균질화하였다. 균질물을 용액 총 3 ml이 간의 mg 당 사용되기에 충분하도록 1.15% 염화칼륨 수용액과 합하고 혼합하였다. 상기 균질물을 사용하기 전에 계속 얼음 상에서 보관하고 장기간 도안 -80°C에서 보관 하였다.

균질물 20 ml을 3°C에서 12500 rpm (10,000×g)의 속도로 원심분리하였다. 20분 후, 백색 지질단백질, 존재하는 경우, 그 외층을 제거하고, 상등액을 깨끗한 원심분리 튜브로 옮겼다. 깨끗한 보관 용기로 옮기기 전에 상등액을 3°C에서 12,500 rpm (10,000×g)의 속도로 20분 동안 원심분리하여 S10 상등액을 얻었다. 얼음 상에서 S10 상등액을 보관하거나 장기간 동안 -80°C에서 보관한다.

메탄올 중에서 각 시험 화합물의 원액은 원액 0.1 ml을 인큐베이션 혼합물 16 ml 중으로 혼입할 때 시험 화합물의 초기 농도가 10 μM이 되도록 제조하였다. 이러한 방법을 사용하여 최종 인큐베이션 혼합물의 메탄올 농도가 1%를 초과하지 않도록 한다.

인큐베이션 비이커에 S9 또는 S10 상등액 4 ml, 1.1 mP NADP 함유 수용액, 6.4 nM 글루코즈-6-포스페이트 및 1.3 mM 황산마그네슘 4 ml, 및 글루코즈-6-포스페이트 (4 유닛 2 ml) 0.32 ml, 및 0.1 M 인산화일수소이칼륨염 수용액 7.58 ml을 합하여 인큐베이션 혼합물을 제조하였다. 인큐베이션 혼합물에 시험 화합물의 원액 0.1 ml을 가하고, 37°C의 진탕 수조 시험에 놓아두어 화합물을 인큐베이션하였다.

이 분석에서 시험 화합물의 소멸 속도를 측정하기 위하여, 1, 3, 5, 10, 15, 30 및 60분에서 인큐베이션 비이커로부터 분취물 0.5 ml을 3회 제거하였다. 헥산/진조 얼음 슬러리 중에서 모든 분취물을 동결시켜 효소를 즉시 비활성화하였다. 사용하기 전까지 -70°C에서 보관하였다. 각 분취물 중 시험 화합물의 농도는 제조 후 HPLC에 의해 시험 화합물의 표준 농도와 비교하여 측정하였고, 이러한 제법 및 측정은 당업자에게 공지 및 숙지되어 있다. 소멸 속도는 시험 화합물의 농도 대 시간의 변화의 그래프에 따른 이 분석의 초기 선형 단계의 기울기로부터 측정할 수 있다.

화합물 A 및 B, 즉 실시예 5.6 및 8.2의 화합물 및 화합물 C, 즉 PCT 국제 공개 제94/26735호의 실시예 20A.1에 기재된 화합물인 (+)-1-(2-(3-(3,4-디클로로페닐)-1-(3,4,5-트리메톡시-벤조일)피롤리딘-3-일)-에틸)-4-페닐-피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염의 대사적 안정성은 실시예 F의 방법에 따라 측정하였다. 이러한 연구는 본 발명의 화합물 간의 산화 효소에 의해 실질적으로 대사되지 않음을 나타낸다.

화합물 A에 대한 표정 표준물은 다음과 같이 제조하였다. 메탄올 10 ml 중에 화합물 A (유리 염기) 10 mg을 용해시켜 1 mg/ml의 원액을 얻었다. 아세트니트릴을 사용하여 1 ml의 원액을 10 ml로 희석시켜 100 µg/ml의 스파이킹 표준물을 얻고, 아세트니트릴로 100 µg/ml 용액을 순차 희석하여 50, 25, 10, 5, 2.5 및 1.0 µg/ml의 농도를 갖는 스파이킹 표준물을 얻었다. 10,000, 5,000, 2,500, 1,000, 500, 250 및 100 ng/ml의 농도를 갖는 표정 표준물은 대조구 S9 상등액 0.2 ml에 각 스파이킹 표준물 20 µl를 가하여 2개씩 제조하였다. 공시험 및 시료는 각각 20 µl의 아세트니트릴을 담고 있다. 표정 표준물 및 화합물 A의 분석물로부터의 분취물을 제조하고 다음과 같이 평가하였다. 보라색 술폰산 고체상 추출 카트릿지 (바리안사, 캘리포니아주 하버 시티 소재)를 메탄올 1 ml과 0.5% 모노클로로아세트산 수용액 1 ml으로 충전하였다. 0.2 ml 표정 표준물 또는 인큐베이션물로부터의 분취물 0.2 ml을 5% 아세트니트릴 수용액 0.5 ml로 희석하고, 충전된 카트릿지에 가하였다. 시료를 진공을 사용하여 카트릿지를 통해 잡아당기고, 0.5% 모노클로로아세트산 수용액 1 ml, 50% 아세트니트릴 수용액 (50 mM 수산화칼륨) 1 ml로 세정하였다. 60% 메탄올, 38% 물, 1% 아세트산, 1% 트리에틸아민 0.4 ml을 사용하여 HPLC 바이알로 용출시켰다. TSK 슈퍼 ODS 컬럼 (2 마이크론, 5 cm×4.6 cm)(도쇼사, 펜실바니아주 몬트고메리빌 소재), 컬럼 온도 60°C, 주입액 0.15 ml, 210 nm 검출을 사용하고, 1.25 ml/분의 속도로 60% (10% 아세트니트릴, 90% 물 (25 mM 인산화이수소칼륨, pH 3) 및 40% (60% 아세트니트릴, 40% 물 (25 mM 인산화이수소칼륨, pH 3))을 용출시켜 HPLC로 분석하였다.

화합물 B에 대한 표정 표준물을 다음과 같이 제조하였다. 10 ml 부피측정 플라스크에서 화합물 B 1.1 mg 및 아세트니트릴 9 ml을 합하였다. 5분 동안 초음파처리하여 용해시켰다. 10 ml로 희석하고 혼합하여 110 µg/ml의 스파이킹 표준물을 얻었다. 동일한 부피의 아세트니트릴로 원액 2 ml을 희석하여 55 µg/ml의 스파이킹 표준물을 얻었다. 유사하게 희석하여 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56 및 0.78 µg/ml의 스파이킹 용액을 얻었다. 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.313, 0.156, 0.078 µg/ml의 농도를 갖는 표정 표준물은 각 스파이킹 표준물 50 µl을 대조구 S9 상등액 0.5 ml에 가함으로서 제조하였다. 표정 표준물 및 화합물 B의 분석물로부터의 분취물을 제조하고 하기와 같이 평가하였다. 아세트니트릴 용액 0.1 ml 중의 20% 트리클로로아세트산을 인큐베이션물 (시료 또는 대조구)로부터의 분취물 0.5 ml에 가하였다. 각 50 µl의 스파이킹 표준물을 가하거나, 아세트니트릴 50 µl를 시료 및 공시험에 가하고, 30초동안 볼텍싱한 후, 12,000 rpm에서 5 내지 6분 동안 원심분리하였다. 300 µl의 상등액을 HPLC 바이알로 옮기고, 컬럼 온도는 60°C이고, 주입액은 0.15 ml이고, 216 nm에서 검출되는 레닌 마이크로조브 컬럼 (3 마이크론, 100 mm×4.6 mm)(레이닌사, 매사추세츠주 워버튼 소재)를 사용하여, 1.0 ml/분의 속도로 88% (20% 아세트니트릴, 79.15% 물, 0.6% 아세트산, 0.25% 트리에틸아민) 및 12% (80% 아세트니트릴, 19.5% 물, 0.6% 아세트산, 0.25% 트리에틸아민)으로 용출하였다.

화합물 C에 대한 표정 표준물은 다음과 같이 제조하였다. 아세트니트릴 10 ml 중에 화합물 C (유리 염기) 1.0 mg을 용해시켜 100 µg/ml의 원액을 얻었다. 아세트니트릴을 사용하여 100 µg/ml 용액을 순차 희석하여 50, 25, 10, 5, 2.5 및 1.0 µg/ml의 농도를 갖는 스파이킹 표준물을 얻었다. 10,000, 5,000, 2,500, 1,000, 500, 250 및 100 ng/ml의 농도를 갖는 표정 표준물은 대조구 S9 상등액 0.2 ml에 각 스파이킹 표준물 20 µl를 가하여 2개씩 제조하였다. 공시험 및 시료는 각각 20 µl의 아세트니트릴을 담고 있다. 표정 표준물 및 화합물 C의 분석물로부터의 분취물을 제조하고 다음과 같이 평가하였다. 보라색 술폰산 고체상 추출 카트릿지 (바리안사, 캘리포니아주 하버 시티 소재)를 메탄올 1 ml과 0.5% 모노클로로아세트산 수용액 1 ml으로 충전하였다. 0.5 ml 표정 표준물 또는 인큐베이션물로부터의 분취물 0.5 ml을 5% 아세트니트릴 수용액 0.5 ml로 희석하고, 충전된 카트릿지에 가하였다. 시료를 진공을 사용하여 카트릿지를 통해 잡아당기고, 0.5% 모노클로로아세트산 수용액 1 ml, 50% 아세트니트릴 수용액 1 ml로 세정하였다. 60% 메탄올, 38% 물, 1% 아세트산, 1% 트리에틸아

민 0.4 ml을 사용하여 HPLC 바이알로 용출시켰다. TSK 슈퍼 ODS 컬럼 (2 마이크론, 5 cm×4.6 cm)(도쇼사, 펜실바니아 주 몬트고메리빌 소재), 컬럼 온도 60°C, 주입액 0.2 ml, 210 nm 검출을 사용하고, 1.25 ml/분의 속도로 60% (10% 아세토니트릴, 90% 물 (25 mM 인산화이수소칼륨, pH 3) 및 40% (60% 아세토니트릴, 40% 물 (25 mM 인산화이수소칼륨, pH 3))을 용출시켜 HPLC로 분석하였다.

본 발명의 화합물에 대한 대사적 안정성은 기니아 피그 S9 간 상등액 및 사람 S9 간 상등액에서 본 발명의 대표적 화합물에 대한 대사 속도 연구로 부터의 자료에 의해 나타내진다. 결과는 표 2 및 3에 각각 나타내었다. 표 2에서, 화합물 A 및 B는 각각 실시예 5.6 및 8.2의 화합물이고, 화합물 C는 PCT 국제 공개 제94/26735호의 실시예 20A.1에 기재된 화합물인 (+)-1-(2-(3-(3,4-디클로로페닐)-1-(3,4,5-트리메톡시-벤조일)피롤리딘-3-일)-에틸)-4-페닐-피페리딘-4-카르복실산 아마이드 염산염이다. 본 발명의 화합물은 하기 표 2에 기재된 바와 같이, 특히 국제 공개 제94/26735호의 화합물과 비교하여, 초기 선형 단계 동안 이들의 일정한 농도에 의해 나타나는 바와 같이 대사의 실질적인 결핍에 의해 구별된다.

표 2.

시간 (분)	기니아 피그의 간 S9에서 대사적안정성 농도 (µg/ml)		
	화합물 A	화합물 B	화합물 C
공시험			
1	6.1	6.2	6.3
3	6.6	6.4	6.0
5	6.3	6.4	5.3
10	6.1	6.3	4.8
15	6.1	6.3	4.0
30	6.3	6.3	3.8
60	6.9	6.2	3.5

표 3.

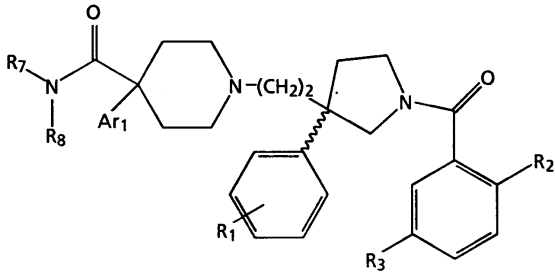
시간 (분)	사람의 간 S9에서 대사적안정성 농도 (µg/ml)		
	화합물 A	화합물 B	화합물 C
공시험			
1	6.6	6.4	6.2
3	6.5	6.6	5.6
5	6.6	6.1	5.9
10	6.7	6.1	5.2
15	6.6	5.7	4.5
30	6.8	5.3	3.2
60	6.9	4.4	2.5

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 (1)의 화합물, 그의 입체 이성질체, 및 제약학적으로 허용 가능한 염.

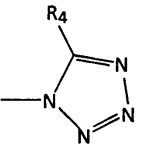
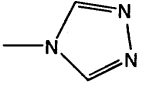
<화학식 (1)>

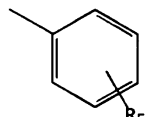
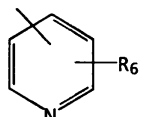


상기 식 중,

R₁은 수소, 할로젠, -CF₃, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고,

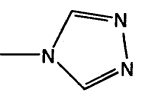
R₂는 수소, C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고,

R₃은  및  로 구성된 군으로부터 선택된 라디칼이되, 여기서 R₄는 수소, C₁-C₄ 알킬 및 -CF₃로 구성된 군으로부터 선택되고,

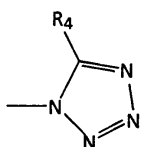
Ar₁은  및  로 구성된 군으로부터 선택된 라디칼이되, 여기서 R₅ 및 R₆은 수소이고,

R₇ 및 R₈은 수소이거나 또는 이들과 결합된 질소 원자와 함께 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 4-메틸피페라진 또는 피롤리딘 고리를 형성한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R₃은  라디칼이고, R₄는 제1항에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R₃은  라디칼이고, R₄는 제1항에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, R₄가 수소인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, R₂가 메톡시인 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, R₁이 3,4-디클로로인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서, R₇ 및 R₈이 수소인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 9.

제8항에 있어서, (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 11.

제10항에 있어서, (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-카르복사미도피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘인 화합물.

청구항 12.

삭제

청구항 13.

제약학적으로 허용 가능한 담체와 병용되는 제1항의 화합물을 포함하는 천식 치료용 제약 조성물.

청구항 14.

제약학적으로 허용 가능한 담체와 병용되는 제1항의 화합물을 포함하는 기침 치료용 제약 조성물.

청구항 15.

제약학적으로 허용 가능한 담체와 병용되는 제1항의 화합물을 포함하는 기관지염 치료용 제약 조성물.

청구항 16.

제약학적으로 허용 가능한 담체와 병용되는 제1항의 화합물을 포함하는 통증 치료용 제약 조성물.

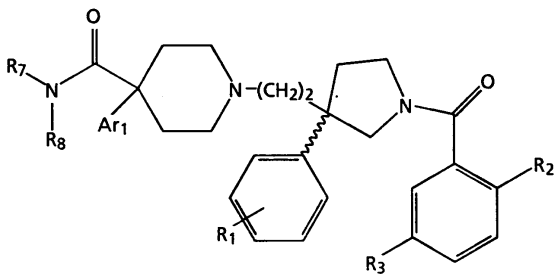
청구항 17.

삭제

청구항 18.

화학식 2a와 화학식 3을 반응시키고 임의로 제약학적으로 허용 가능한 염을 형성하거나, 또는 화학식 9와 화학식 10을 반응시키고 임의로 제약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 (1)의 화합물, 그의 입체 이성질체, 및 제약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법.

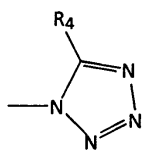
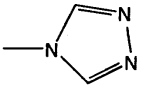
<화학식 (1)>

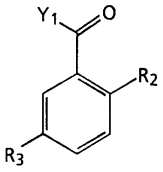


(상기 식 중,

R₁은 수소, 할로젠, -CF₃, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고,

R₂는 수소, C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고,

R₃은  및  로 구성된 군으로부터 선택된 라디칼이되, 여기서 R₄는 수소, C₁-C₄ 알킬 및 -CF₃ 로 구성된 군으로부터 선택되고,



(상기 식 중, R₂ 및 R₃은 상기 정의된 바와 같고, Y₁은 히드록실; O-히드록시숙신이미드 및 O-히드록시벤즈트리아졸로 구성된 군으로부터 선택된 활성화된 에스테르; 클로로, 브로모 및 무수물로 구성된 군으로부터 선택된 활성화된 이탈기; 또는 혼합 무수물임)