

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 405/12

(45) 공고일자 1988년05월09일
(11) 공고번호 특허1988-0000786

(21) 출원번호	특1982-0001589	(65) 공개번호	특1983-0010106
(22) 출원일자	1982년04월10일	(43) 공개일자	1983년12월26일
(30) 우선권주장	53,116/81 1981년04월10일 일본(JP)		
(71) 출원인	닛뽕 케미파 가부시끼 가이샤 야마구찌 아끼라 일본국 도오교오도 지요다꾸 이와모또쫘 2쫘메 2반 3고		
(72) 발명자	마사끼 도모오 일본국 아바라기 쟁 니이하리군 사꾸라 무라다께 조노 3-201-1 가미시로 도시로오 일본국 사이다마쟁 미사또시 히꼬가와또 1-170 오까 조에 다까시 일본국 사이다마쟁 미사또시 히꼬 가와또 1-170 구마 구라 고오이찌 일본국 도찌기쟁 시모쯔 가군 오오히라마찌 가와소레 492 마사끼 미쯔오 일본국 지바쟁 지바시 마사고 5-11-6		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김호정 (책자공보 제1396호)

(54) 피페라진 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

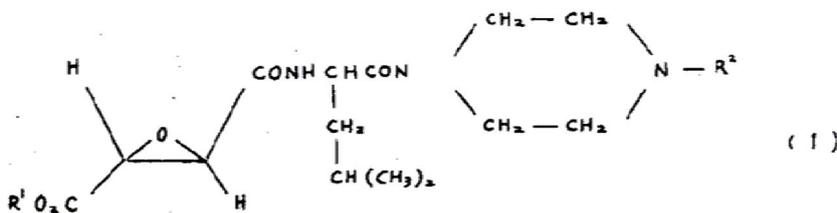
명세서

[발명의 명칭]

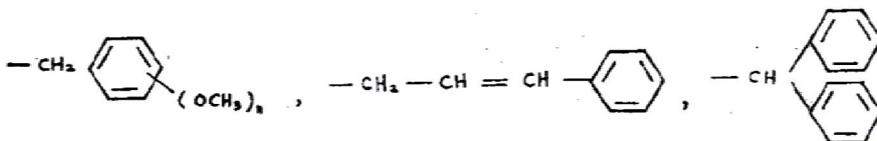
피페라진 유도체의 제조방법

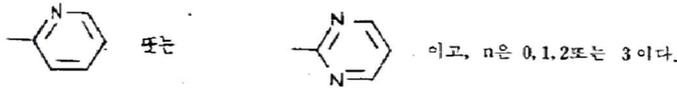
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 심근경색증(myocardial infarction)을 예방하거나 치료하는데 효과적인 일반식(1)의 신규 피페라진 유도체 및 그의 약학적으로 무독한염의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서 R¹은 수소원자, 또는 탄소수 1내지 4의 직쇄이거나 측쇄인 알킬그룹이고, R²는 탄소수 1내지 4의 직쇄이거나 측쇄알킬그룹,





노인의 수가 증가함에 따라 심근경색증 환자가 증가하는 경향이 있다. 따라서, 국민건강보호의 견지에서 볼때 심근경색증의 예방 및 치료는 매우 중요하다.

그러나 심근경색증은 현대의학으로도 예방하거나 치료하기가 매우 힘들다. 심근경색증에 대한 종래의 예방 및 치료방법은 심근경색증을 일으키는 심부전증, 부정맥 또는 허혈성심질환을 조절하거나 치료하는 약물을 투여하는 것이다. 이는 심근경색증을 의학적으로 예방 또는 치료하는데 유효한 약제의 개발을 촉진하게 되었다.

심근경색증의 예방 또는 치료에 탁월한 활성을 나타내는 약물의 계속적 연구결과, 본 발명에 이르러 후술한 일반식(1)로 나타낼수 있는 신규 화합물을 합성하게 되었고, 그 시험결과, 이들이 심근경색증에 대해 극히 탁월한 억제활성을 나타내며 고도의 안전성을 갖고 있음을 밝혀냈다.

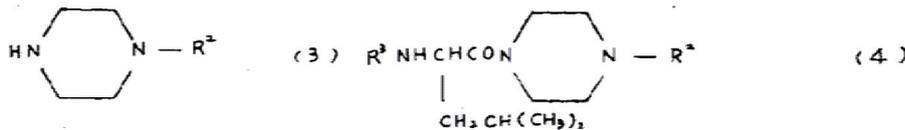
본 발명의 목적은 신규의 피페라진 유도체 및 그의 약학적으로 무독한 염 및 그 제조방법을 제공하는 것이며, 심근경색증억제에 유효한 이들 화합물을 함유하는 약제를 제공하는 것 역시 포함된다. 일반식(1)로 나타내지는 화합물의 대표적 예로는, 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-(4-메틸피페라지-1-닐카보닐)부틸-카바모일] 옥시란-2-카복실산, 트랜스-3-[(S)-1-(4-에틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸-카바모일] 옥시란-3-카복실산, 트랜스-3-[(S)-4-(4-이소부틸피페라지-1-닐카보닐)-3-메틸부틸-카바모일]-옥시란-2-카복실산, 트랜스-3-[(S)-1-[4-(4-메톡시-페닐메틸)피페라지-1-닐카보닐]-3-메틸부틸-카바모일]-옥시란-2-카복실산, 트랜스-3-[(S)-1-[4-(3, 4-디메톡시-페닐메틸)피페라지-1-닐카보닐] 3-메틸부틸-카바모일] 옥시란-2-카복실산, 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-[4-(2, 3, 4-트리메톡시페닐메틸) 피페라지-1-닐}카보닐}부틸카보모일]-옥시란-2-카복실산, 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-[4-(3, 4, 5-트리메톡시페닐메틸) 피페라지-1-닐 카보닐} 부틸카바모일]-옥시란-2-카복실산, 트랜스-3-[(S)-1-(4-벤질피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸-카바모일] 옥시란-2-카복실산, 트랜스-3-[(S)-1-(4-신나밀피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸-카바모일] 옥시란-2-카복실산, 트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸-카바모일] 옥시란-2-카복실산, 트랜스-3-[(S)-1-(4-(2-피리딜)피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸-카바모일] 옥시란-2-카복실산 및 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-(4-(2-피리미드)피페라지-1-닐 카보닐} 부틸카바모일] 옥시란-2-카복실산이 있다.

이들 화합물은 그의 에폭시그룹이 광학적으로 활성이거나 불활성이거나 본 발명에 적절히 이용될수 있다.

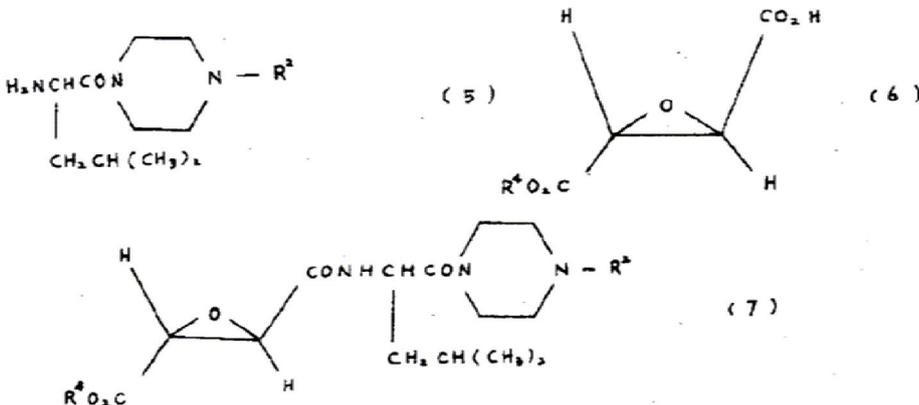
상기 언급된 화합물의 메틸에스테르, 에틸에스테르, n-프로필에스테르, 이소프로필에스테르, n-부틸에스테르, 이소부틸에스테르, 2급-부틸에스테르 및 2급-부틸에스테르 역시 본 발명에 포함된다.

본 발명의 일반식(1) 화합물 제법은 다음과 같다.

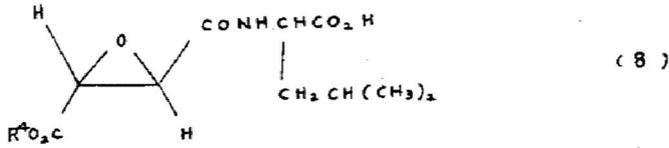
일반식(1)에서 R¹이 알킬그룹인 경우, R³가 아미노산의 아미노그룹에 대한 3급-부톡시카보닐그룹같은 보호그룹인 다음 일반식(2)의 로이신 유도체 또는 그의 반응성 유도체를 R²가 전술한 바와 같은 다음 일반식(3)의 아미노유도체와 반응시켜 R² 및 R³가 전술한 바와 같은 다음 일반식(4)의 화합물을 수득한다.



이어서 보호그룹을 통상의 방법으로 제거하여 수득한, R²가 전술한 바와같은 다음 일반식(5)의 로이실피페라진 유도체를 R⁴가 탄소수 1내지 4인 직쇄 또는 측쇄 알킬그룹인 다음 일반식(6)의 트랜스-에폭시 석신산 모노에스테르 또는 그의 반응성 유도체와 반응시켜 R² 및 R⁴가 전술한 바와 같은 다음 일반식 (7)의 화합물을 수득한다.

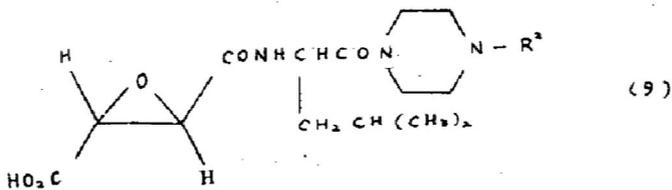


또는 상기 일반식(6)의 트랜스-에폭시석신산 모노에스테르 또는 반응성 유도체를 로이신과 반응시켜, R⁴가 전술한 바와같은 다음 일반식(8)의 에폭시 석시닐 로이신 유도체 또는 그 반응성 유도체를 수득하고, 이를 상기일반식(3)의 아민 유도체와 반응시켜 상기일반식(7)의 화합물을 수득한다.



일반식(2) 화합물과 일반식(3) 화합물, 일반식(5) 화합물과 일반식(6)화합물, 일반식(8) 화합물과 일반식(3) 화합물의 각각의 축합반응은 통상적인 산할라이드법 또는 혼합 무수물법에 의해 진행되거나, N-하이드록시 석시니미드 및 N, N'-디시클로헥실카보디이미드같은 공지 축합제 존재하에 -10 내지 +40℃, 바람직하게는 -5내지 +30℃에서 염화메틸렌, 염화에틸렌, 클로로포름, 에틸아세테이트, 테트라하이드로푸란 등과 같은 유기용매 중에서 이루어진다.

일반식(7)로 나타낸 화합물의 에스테르 잔기는 어떤 알칼리 가수분해방법으로도 쉽게 상응하는 카복실산으로 전환될 수 있다. R¹이 수소원자인 일반식(1) 화합물에 상응하는 다음일반식(8) 화합물은 일반식(7) 화합물의 에스테르의 그룹을 가수분해하여 수득할 수 있다.



상기식에서 R²는 전술한 바와 같다.

이와같이 제조한 피페라진 유도체는, 그의 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘, 또는 트리알킬아민, 디벤질아민, N-저급알킬피페리딘, N-벤질-β-펜에틸아민, α-펜에틸아민, 1-(1-나프틸)에틸아민 뿐 아니라 염산, 브롬산, 포름산, 황산, 푸마르산, 말레산 또는 타타르산염 등과 같이 약학적으로 무독한 염으로 임의 전환시킬 수 있다. 또한 겐지모리법 [Tetrahedron, vol 36(1), 87내지 90(1980)]에 따라 합성할 수 있는 (2S, 3S)-에폭시석신산 모노에스테르 또는 (2R, 3R)-에폭시석신산 모노에스테르같은 광학활성을 가진 트랜스-에폭시석신산 모노에스테르(6)를 사용하여, 상기 방법에 의해 광학적으로 활성을 갖는 에폭시석신산 그룹을 갖는 본 발명의 일반식(1) 화합물을 수득할 수 있다.

본 발명의 또 다른 목적에 따라, 일반식(1) 화합물 또는 그의 약학적으로 무독한 염을 활성성분으로 함유하는, 심근경색증의 예방 또는 치료를 위한 약제를 제공한다.

본 발명에 따른 일반식(1) 화합물 및 그의 약학적으로 무독한 염의 심근경색증 약제로써의 유용성은 이들이 실험적 심근 경색증 모델에 대해 탁월한 예방 및 치유 효과를 나타내는 사실로 입증되었다. 다시말해, 토끼 또는 개의 실험적 심근 경색증에 대해 이들 1내지 400mg/kg의 양으로 투여할때, 현저한 예방 및 치료 효과를 나타낸다. 예를 들어, 토끼에 40내지 200mg/kg투여할때 심근 경색증이 상당히 억제되었다.

더구나 마우스를 사용한 급성독성 시험에서, 본 발명화합물은 인체에 대해 극히 안전하다는 것이 밝혀졌다.

일반식(1) 화합물 및 그의 약학적으로 무독한 염의 용량은 심근 경색증의 정도에 좌우된다. 일반적으로 100mg내지 1g의 용량을 환자에 투여한다.

심근 경색증 약제로써의 제형화를 위해, 일반식(1) 화합물 및 그 염을 약학적 담체와 통상적 방법으로 혼합하여 약학조성물을 제조한다. 담체의 예로는 충전제, 결합제, 붕해제 및 활제같은 희석제 또는 비히클이 포함된다.

이런 약제는 주사제, 산제, 캡슐제, 과립제, 정제 또는 앰플제 등으로 제형화한다.

정제의 경우, 락토즈, 서당, 염화나트륨, 포도당용액, 전분, 탄산칼슘, 결정성 셀룰로스 또는 실리시스산 같은 비히클 ; 물, 에탄올, 프로판올, 포도당, 전분용액, 젤라틴용액, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 또는 인산칼륨같은 결합제 ; 건조전분, 나트륨 알지네이트, 한천분말, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 스테아르산 모노글리세리드, 전분 또는 락토즈같은 붕해제 ; 또는 스테아레이트, 붕산 분말 또는 공지된 고체 폴리메틸렌 글리콜 같은 활제 등으로부터 선택될 수 있는 담체를 사용한다. 필요하면 정제를 슈거-또는 젤라틴-코팅, 또는 필름-코팅시킬 수 있다.

주사제의 경우, 물, 에틸알콜, 프로필렌글리콜, 폴리옥시에틸렌 솔비트 또는 솔비탄에스테르로부터 선택될 수 있는 희석제를 사용한다. 이런 경우, 염화나트륨, 포도당 또는 글리세린을 충분량가해 등장액이 되도록 할 수 있다. 통상 사용되는 용해보조제, 완충액, 무통화제, 또는 보존제를 편의상 혼합할 수 있다.

본 발명을 설명하기 위한, 그러나 제한하려는 것이 아닌 다음 실시예 및 시험실시예로 본 발명을 상세히 설명한다. 시험실시예는 일반식(1) 화합물 및 약학적으로 무독한 염이 심근 경색증 모델에 대해 탁월한

예방 및 치료효과를 나타내며, 고도의 안정성을 갖고 있음을 입증하기 위함이다.

[실시예 1]

3급-부톡시카보닐-L-로이신 모노하이드레이트(9.96g) 및 N-하이드록시석시니מיד(4.6g)를 함유하는 염화메틸렌용액(100ml)에 N, N'-디시클로헥실카보디이미드(8.24g)의 염화메틸렌용액(500ml)를 1시간에 걸쳐 빙냉하에 적가한다. 실온에서 4시간 교반한후, 반응혼합물을 다시 빙냉하고, 1-(디페닐메틸)피페라진(10.08g)의 염화메틸렌(50ml)용액을 20분 내에 적가한다. 혼합물을 실온에서 철야교반한다. 침전을 여과 제거하고, 용매를 감압하에 증류제거하고, 에틸아세테이트를 가한다. 다시 불용성물질을 여과제거한후, 여액을 우선 수성나트륨 비카보네이트용액으로 다음에는 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 감압하여 증류하여 용매를 제거하여 조반응혼합물을 수득한다. 이 반응혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매 : 클로로포름에 이어 클로로포름 : 메탄올 = 50 : 1)로 정제하여 16.5g의 3급-부틸-(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바메이트를 무색의 무정형물질(수율 : 89%)로 수득한다.

NMR(CDCI₃) δ :

0.86	(3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH-})$
0.92	(3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH-})$
1.38	(9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$)
1.3 내지 1.9	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$)
2.3	(4H, m, $-\text{CON} \begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} \text{N-}$)
3.5	(4H, m, $-\text{CON} \begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} \text{N-}$)
4.12	(1H, s, $-\text{CHAr}_2$)
4.48	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$)
5.18	(1H, br, $-\text{NH}$)
7.0 내지 7.3	(10H, m, 방향성 수소)

빙냉하여, 염화수소가스를 에틸아세테이트중에 통해주어 포화시키고 상기 수득한 3급-부틸(S)-1-(4-디페닐메틸-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸 카바메이트(16.5g)의 에틸아세테이트 용액(80ml)을 10분내에 적가한다. 실온에서 2시간 교반한후, 용매 및 잔류 염화수소를 감압증류로 계속 제거하여 15.6g의 4-디페닐메틸-1-L-로이실피페라진 디하이드로클로라이드를 연황색 결정(수율 : 정량적)으로 수득한다.

빙냉하에 모노에틸트랜스-에폭시 석시네이트(5.68g) 및 N-하이드록시석시니מיד(4.08g)를 함유하는 염화메틸렌용액(100ml)에 N, N'-디시클로헥실 카보디이미드(7.31g)의 염화메틸렌 용액(50ml)을 1시간에 걸쳐 적가한다. 실온에서 4시간 교반한후, 혼합물을 다시 빙냉하고 여기에 상기 수득한 4-디페닐메틸-1-L-로이실피페라진 디하이드로클로라이드(15.6g)를 가한다. 이후에 트리에틸아민(7.9g)을 5분내에 적가하고, 혼합물을 실온에서 철야 교반한다. 용매를 감압 증류제거한후, 에틸아세테이트(250ml)를 잔사에 가한다. 불용성 물질을 여과제거한후, 여액을 먼저 수성나트륨 비카보네이트용액으로 이어서 수성 포화염화나트륨용액으로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 감압증류하여 용매를 제거하면 조반응 혼합물이 수득된다. 이 반응혼합물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(전기용매 : 클로로포름에 이어 클로로포름 : 메탄올 = 50 : 1) 정제하여 13.3g의 에틸 트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸 피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸 카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 연황색 무정형물질(수율 : 74%)로써 수득한다.

IR(KBr) : 1750, 1630, 890cm⁻¹

NMR(CDCI₃) δ :

- 0.90 (3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)
- 0.94 (3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)
- 1.26 (3H, t, J = 7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
- 1.4 내지 1.8 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.4 (4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-)
- 3.6 내지 3.8 (6H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-, $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix}$)
- 4.30 (2H, q, J = 7Hz, -CO₂CH₂-CH)
- 4.34 (1H, s, -CHAr₂)
- 5.08 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 7.2 내지 7.8 (11H, m, Ar-H, NH-)

빙냉하에 0.48N 수산화나트륨 에탄올 용액(54.2ml)을 상기 수득한 에틸 트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸 피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸 카바모일] 옥시란-2- 카복실레이트(13.2g)의 에탄올용액(70ml)에 적 가한다. 실온에서 3시간 교반한후, 용매를 감압 증류 제거하고 반응혼합물을 감압 건조하여 12.4g의 나 트롬 트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이 트를 연황색 분말(수율 95%)로써 생성한다.

IR(KBr) : 1630, 900cm⁻¹

NMR(CD₃OD) δ :

- 0.92 (6H, d, (CH₃)₂CH-)
- 1.4 내지 1.7 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.4 (4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-)
- 3.4 내지 3.7 (6H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-, $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix}$)
- 4.30 (1H, s, -CHAr₂)
- 5.0 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 7.2 내지 7.6 (10H, m, 방향성 수소)

이와같이 수득한 나트륨염을 동량의 0.1N 염산에 가하고 정치한다. 침전된 배색결정을 여과하여 모아 냉 수로 세척하고 감압건조하여 상응하는 유리산을 생성한다.

융점 : 129내지 132°C (분해)

IR(kBr) : 1640, 890cm⁻¹

NMR(CD₃OD) δ :

- 0.90 (6H, d, -CH(CH₃)₂)
- 1.4 내지 1.7 (3H, m, -CH₂CH(CH₃)₂)
- 2.5 (4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-)
- 3.3 내지 3.8 (6H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-, $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix}$)
- 4.36 (1H, s, -CH(C₆H₅)₂)
- 4.8 (1H, m, >N-CH-CO-)
- 7.1 내지 7.3 (10H, m, -CH(C₆H₅)₂)

MS(m/e) : 480(M⁺+1),
479(M⁺), 167(100%)

C₂₇H₃₃N₃O₅의 원소분석치 :

이론치 : C 67.62, H 6.94, N 8.76%

실측치 : C 67.45 H 7.06, N 8.55%

[실시예 2]

3급-부톡시카보닐-L-로이신모노하이드레이트(8.92g) 및 1-벤질피페라진(6.30g)을 3급-부틸(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바메이트의 제조와 같은 방법으로 축합하여 8.06g의 3급-부틸(S)-1-(4-벤질피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바메이트를 무색의 무정형 물질로써 수득한다. (수율 : 58%)

NMR(CD₃OD) δ :

- 0.92 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.1 내지 1.9 (12H, m, (CH₂)₂C-, -CH₂-CH-)
- 2.28 내지 2.52 (4H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 3.30 내지 3.72 (6H, m, -CH₂Ar, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 4.52 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 5.20 (1H, m, -NH)
- 7.20 (5H, s, 방향성 수소)

4-디페닐메틸-1-L-로이실피페라진 = 디하이드로클로라이드의 제조방법과 같은 방법으로, 상기 수득한 3급부틸(S)-1-(4-벤질피페라지-1-닐)카보닐)-3-메틸부틸카바메이트(12.3g)로부터 10.7g의 4-벤질-1-L-로이실피페라진 = 디하이드로 클로라이드를 연황색 분말로써 수득한다(수율 : 94%)

이중 소량을 2당량의 트리에틸아민으로 처리하여 상응하는 유리염기를 수득하는데, 이를 NMR분석하여 4-벤질-1-L-로이실피페라진염을 확인한다.

NMR(CDCI₃) δ :

- 0.94 (6H, d, J = 7Hz, (CH₃)₂CH-)
- 1.36 (2H, m, -CH₂-CH-)
- 1.90 (1H, m, -CH₂-CH-)
- 2.16 내지 2.68 (6H, m, -NH₂, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 3.40 내지 4.00 (7H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-, -CH₂Ar, -NH-CH-CO-)
- 7.44 (5H, s, 방향성 수소)

상기 수득한 4-벤질-1-L-로이실피페라진 = 디하이드로 클로라이드(9.12g) 및 모노에틸 트랜스-에폭시 석시네이트(4.03g)을 에틸트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트의 제조와 동일한 방법으로 축합하여 6.89g의 에틸 트랜스-3-[(S)-1-(4-벤질피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 연황색무정형 물질로 수득한다(수율 : 63%)

IR(순수) : 1755, 1690, 1640, 900cm⁻¹

NMR(CDCl₃) δ :

- 0.92 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.1 내지 1.7 (6H, m, -CH₂-CH-, CO₂CH₂CH₃)
- 2.38 (4H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 3.3 내지 3.7 (8H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-, -CH₂Ar, -CH-CH)
- 4.15 (2H, d, J = 7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
- 4.82 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 6.5 내지 6.9 (1H, m, -NH)
- 7.12 (5H, s, 방향성 수소)

나트륨 트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐 메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트의 제조와 동일한 방법으로 상기 수득한 에틸 트랜스-3-[(S)-1-(4-벤질피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트(6.38g)로부터 6.25g의 , 나트륨 트랜스-3-[(S)-1-(4-벤질피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 연황색분말로 수득한다. (수율 : 99%)

IR(KBr) : 1615, 890cm⁻¹

NMR(CD₃OD) δ :

- 0.92 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.3 내지 1.75 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.42 (4H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 3.3 내지 3.8 (8H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-, -CH-CH, -CH₂Ar)
- 4.85 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 7.24 (5H, s, 방향성 수소)

[실시예 3]

3급-부톡시카보닐-L-로이신 모노하이드레이트(7.47g) 및 1-(4-메톡시-페닐메틸)피페라진(6.18g)을 3급-부틸(S)-1-(4-디페닐 메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸 카바메이트의 제조방법과 동일 방법으로 축합하여 12.0g의 3급-부틸(S)-1-[4-(4-페톡시페닐메틸)피페라지-1-닐 카보닐]-3-메틸부틸카바메이트를 무색의 무정형물질로 수득한다.

(수율 : 95%)

4-디페닐메틸-1-L-로이실피페라진 = 디하이드로클로라이드의 제조방법과 동일하게, 상기 수득한 3급-부틸(S)-1-[4-(4-메톡시페닐메틸)피페라지-1-닐 카보닐]-3-메틸부틸카바메이트(12.0g)로부터 11.2g의 1-L-로이실-4-(4-메톡시페닐메틸)피페라진 = 디하이드로클로라이드를 백색결정으로 수득한다. (수율 : 정량적)

모노에틸 트랜스-에폭시 석시네이트(4.8g) 및 상기 수득한 1-L-로이실-4-(4-메톡시페닐메틸)피페라진 = 디하이드로클로라이드(11.2g)를, 에틸트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일 옥시란-2-카복실레이트의 제조방법과 동일하게 축합하여 5.0g의 에틸트랜스-3-[(S)-1-{4-(4-메톡시페닐메틸) 피페라지-1-닐 카보닐}-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 무색의 무정형 물질로 수득한다 (수율 : 38%)

IR(KBr) : 1750, 1630, 900cm⁻¹

NMR(CDCl₃) δ :

- 0.94 (3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -)
- 1.00 (3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -)
- 1.32 (3H, t, J = 7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
- 1.4 내지 1.7 (3H, m, -CH₂- $\begin{matrix} | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -)
- 2.48 (4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-)
- 3.5 내지 3.8 (8H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ NCH₂-, $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix}$)
- 3.92 (3H, s, -OCH₃)
- 4.38 (2H, d, J = 7Hz, -CO₂CH₂-)
- 5.10 (1H, m, -NH- $\begin{matrix} | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -CO)
- 7.08 (2H, d, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$)
- 7.46 (2H, d, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$)
- 7.0 내지 7.4 (1H, d, $\begin{matrix} | \\ \text{NH} \end{matrix}$)

MS(m/e) : 461(M⁺), 318, 121(100%)

나트륨 트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸 카바모일] 옥시란-2-카복실레이트의 제조방법과 동일하게, 상기 수득한 에틸 트랜스-3-[(S)-1-(4-(4-메톡시페닐메틸)-피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트(5.0g)로 부터 4.8g의 나트륨 트랜스-3-[(S)-1-(4-(4-메톡시페닐메틸)-피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 백색분말로 수득한다(수율 : 97%)

IR(KBr) : 1630, 900cm⁻¹

NMR : (CD₃OD) δ :

- 0.94 (6H, d, (CH₃)₂CH-)
- 1.6 (3H, m, -CH₂- $\begin{matrix} | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -)
- 2.46 (4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-)
- 3.3 내지 3.7 (8H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-CH₂-, $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix}$)
- 3.80 (3H, s, -OCH₃)
- 4.9 (1H, m, -N- $\begin{matrix} | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -CO)
- 6.94 (2H, d, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$)
- 7.32 (2H, d, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$)

[실시예 4]

방냉하에, N,N'-디시클로헥실카보디이미드(41.2g)의 염화메틸렌용액(30ml)을, 3급-부록시카보닐-L-로이신 모노하이드레이트(4.98g) 및-하이드록시 석시니미드(2.30g)를 함유하는 염화메틸렌용액(70ml)에 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 4시간 교반한다. 다시 방냉하여 1-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)피페라진 = 디하이드로클로라이드(6.79g)를 가하고 이어서 트리에틸아민(8.5ml)를 적가한다. 혼합물을 실온에서 철

야 교반한다. 염화메틸렌을 감압하여 증류제거한후, 잔사에 에틸아세테이트를 가하고, 불용성물질이 있으면 여과 제거한다. 여액을 우선 수성 나트륨비카보네이트 용액으로 다음엔 수성 포화염화나트륨 용액으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고, 감압 증류하여 용매를 제거하면, 조반용 혼합물이 유상의 점성물질로 수득된다. 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매 : 클로로포름 : 메탄올 = 20 : 1)정제하여 9.5g의 3급-부틸(S)-3-메틸-1-[4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)-피페라지-1-닐 카보닐]부틸카바메이트를 무색의 유성 점성물질로 수득한다.

(수율 : 99%)

NMR : (CDCl₃) δ :

- 0.92 (6H, m, (CH₃)₂CH--)
- 1.13 내지 1.84 (12H, m, (CH₂)₂C-, -CH₂-CH-)
- 2.30 내지 2.60 (4H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 3.24 내지 3.68 (6H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-CH₂Ar)
- 3.84 (9H, m, Ar-OCH₃×3)
- 4.56 (1H, m, -N-CH-CO-)
- 5.24 (1H, m, -CONH-)
- 6.56 (1H, d, J = 8Hz, 방향성수소)
- 6.90 (1H, d, J = 8Hz, 방향성 수소)

빙냉하면서, 염화수소기체를 에틸아세테이트(200ml)중에 통해주어 포화시키고 여기에 상기 수득한 3급-부틸(S)-3-메틸-1-[4-(2,3,4-트리메톡시페닐)피페라지-1-닐 카보닐] 부틸카바메이트(9.5g)의 에틸아세테이트용액(50ml)을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 교반한다. 에틸아세테이트 및 과량의 염화수소를 감압증류제거하여 8.6g의 1-L-로이실-4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸) 피페라진 = 디하이드로클로라이드를 연황색 결정으로 수득한다.

(수율 : 95%)

이중 소량을 2당량의 트리에틸아민으로 처리하여 상응하는 유리염기를 수득하는데 이를, NMR분석하여, 1-L-로이실-4-(2,3,4-트리메톡시-페닐메틸)피페라진임을 확인한다.

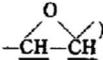
NMR : (CDCl₃) δ :

- 0.93 (6H, d, J = 7.5Hz, (CH₃)₂CH-)
- 1.35 (2H, m, -CH₂-CH-)
- 1.90 (1H, m, -CH₂-CH-)
- 2.43 (4H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 3.3 내지 3.77 (6H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-CH₂-)
- 3.84 (9H, s, Ar-OCH₃×3)
- 3.93 내지 4.23 (3H, m, NH₂-CH-)
- 6.57 (1H, d, J = 9Hz, 방향성수소)
- 6.93 (1H, d, J = 9Hz, 방향성수소)

빙냉하에, N,N'-디시클로헥실카보디이미드(1.60g)의 염화메틸렌 용액(10ml)을, 모노에틸트랜스-에폭시석시네이트(1.24g) 및 N-하이드록시 석시니미드(0.89g)를 함유하는 염화메틸렌 용액(20ml)에 적가하고, 이를 실온에서 4시간 교반한다. 다시 빙냉하면서 1-L-로이실-4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)피페라진 = 디하이드로클로라이드(3.54g)을 가하고, 트리에틸아민(4.4ml)을 도입한다. 혼합물을 실온에서 철야 교반한다. 염화메틸렌을 감압하에 증류제거한후, 에틸아세테이트를 가하고, 불용성물질을 여과 제거한다. 여액을 수성 나트륨 비카보네이트용액, 수성포화염화나트륨 용액의 순서로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고 감압증류하여 용매를 제거하면, 4g의 조반용 혼합물이 오렌지색 유성의 점성물질로 수득된다. 이를 실리카겔 칼럼크로마토그래피정제(전개용매 : 클로로포름 : 메탄올 = 50 : 1)하여 3.05g의 에틸 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-[4-(2,3,4-트리메톡시-페닐메틸) 피페라지-1-닐 카보닐]부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 무색의 유성 점성물질로 수득한다(수율 : 75.3%)

IR(KBr) : 1755, 1685, 1630, 900cm⁻¹

NMR : (CDCl₃) δ

- 0.93 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.1 내지 1.7 (6H, m, -CH₂-CH-, -CO₂CH₂CH₂)
- 2.40 (4H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 3.3 내지 3.7 (8H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-CH₂-, )
- 3.8 (9H, s, Ar-OCH₃×3)
- 4.16 (2H, d, J = 7.5Hz, -CO₂CH₂-)
- 4.84 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 6.35 내지 7.0 (3H, m, -NHCO-, 방향성수소)

MS(m/e) : 522 (M⁺+1), 181(100%)

빙냉하에, 0.48N 수산화나트륨-에탄올용액(9.48ml)을 상기 수득한 에틸 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-{4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)피페라지-1-닐 카보닐} 부틸카바모일} 옥시란-2-카복실레이트(2.38g)의 에탄올 용액(20ml)에 가하고, 이를 실온에서 2.5시간 교반한다. 에탄올을 감압하에 증류제거한후, 물을 가하고, 불용성물질은 셀라이트를 이용한 여과로 제거한다. 여액을 감압하에 농축 건조하여 2.31g의 나트륨 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-{4-2,3,4-트리메톡시페닐메틸} 피페라지-1-닐 카보닐} 부틸카바모일} 옥시란-2-카복실레이트를 연황색분말로 수득한다. (수율 : 98%)

IR (KBr) : 1620, 1390, 900cm⁻¹

NMR : (CD₃OD) δ :

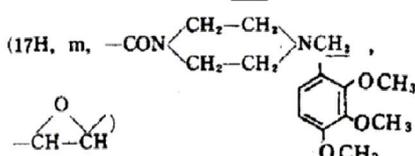
- 0.92 (6H, d, J = 7Hz, (CH₃)₂ = CH-)
- 1.3 내지 1.7 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.4 (4H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 3.2 내지 3.6 (8H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-CH₂-, )
- 3.74 (9H, m, Ar-OCH₃×3)
- 4.8 (1H, m, -N-CH-CO-)
- 6.60 (1H, d, J = 8Hz, 방향성 수소)
- 6.88 (1H, d, J = 8Hz, 방향성 수소)
- 8.04 (1H, m, --NHCO-) (DMSO-D₆중에서)

이와같이 수득한 나트륨염을 동량의 0.1N 염산에 가하고 절반 용량까지 농축시킨다. 용액을 정치시키고, 침전된 백색 결정을 여과하여 모으고, 냉수, 에탄올의 순서로 세척하고, 감압 건조하여 상응하는 유리산을 생성한다.

융점 : 190내지 192°C (분해)

IR (KBr) : 1650, 900cm⁻¹

NMR : (DMSO-d₆) δ :

- 0.84 (6H, d, (CH₃)₂CH-)
- 1.3 내지 1.7 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.4 (4H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 3.3 내지 3.7 (17H, m, -CON<CH₂-CH₂>NCH₂,

- 4.6 (1H, m, -N-CH-CO-)
- 6.3 (1H, br, -CO₂H 또는 N⁺H-)
- 6.48 (1H, d, J = 8Hz, 방향성 수소)
- 6.72 (1H, d, J = 8Hz, 방향성 수소)
- 8.3 (1H, br, -NH-)

C₂₄H₃₅N₃O₈의 원소분석치 :

이론치 (%) : C58.41, H7.15 N8.51

실측치 (%) : C58.37, H7.23 N8.40

[실시예 5]

3급-부톡시카보닐-L-로이신 모노하이드레이트(7.47g) 및 1-에틸피페라진(3.42g)을 3급-부틸(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바메이트의 제조와 동일 방법으로 축합하여 6.4g의 3급-부틸(S)-1-(4-에틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바메이트를 무색의 점성액체로 수득한다(수율 : 65%)

NMR : (CDCl₃) δ :

- 0.88 (3H, d, CH₃CH-)
- 0.94 (3H, d, CH₃CH-)
- 1.04 (3H, t, J = 7Hz, NCH₂CH₃)
- 1.38 (9H, s, (CH₃)₃C-)
- 1.3 내지 1.8 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.30 (6H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-CH₃-)
- 3.40 (4H, m, -CON<CH₂-CH₂>N-)
- 4.40 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 5.10 (1H, , -NH-)

4-디페닐메틸-1-L-로이실피페라진 = 디하이드로클로라이드의 제조방법과 동일하게, 상기 수득한 3급-부틸(S)-1-(4-에틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바메이트(6.4g)로 부터 6.0g의 4-에틸-1-L-로이실피페라진 = 디하이드로 클로라이드를 백색결정으로 수득한다(수율 : 정량적)

모노에틸트랜스-에폭시석시네이트(3.13g) 및 상기 수득한 4-에틸-1-L-로이실피페라진 = 디하이드로 클로라이드(6.0g)을 에틸트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트의 제조방법과 동일하게 축합하여 5.9g의 에틸트랜스-3-[(S)-1-(4-에틸피페라지-1-닐카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 연황색 무정형 물질로 수득한다(수율 : 82%)

IR (KBr) : 1750, 1630, 890cm⁻¹

NMR : (CDCl₃) δ :

0.96	(3H, d, $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH-})$
1.02	(3H, d, $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH-})$
1.12	(3H, t, J = 8Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$)
1.34	(3H, t, J = 7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
1.4 내지 1.8	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$)
2.52	(6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
3.7	(6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}, \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{CH-CH} \end{array})$
4.38	(2H, d, J = 7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
5.12	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$)
7.14, 7.40	(1H, m, br, $-\text{NH-}$)

MS(m/e) : 369 (M⁺), 228, 113, 84(100%)

나트륨 트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트의 제조방법과 동일하게, 상기 수득한 에틸 트랜스-3-[(S)-1-(4-에틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일]-옥시란-2-카복실레이트(5.9g)로부터 5.1g의 나트륨 트랜스-3-[(S)-1-(4-에틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 백색분말로 수득한다. (수율 : 88%)

IR (KBr) : 1620, 900cm⁻¹NMR : (CD₃OD) δ :

0.96	(6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$)
1.12	(3H, t, J = 8Hz, NCH_2CH_3)
1.6	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$)
2.5	(6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-$)
3.3 내지 3.7	(6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}, \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{CH-CH} \end{array})$
4.9	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$)

[실시예 6]

3급-부톡시카보닐-L-로이신모노하이드레이트(7.47g) 및 1-신나밀피페라진(6.06g)을, 3급-부틸(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바메이트의 제조방법과 동일한 방법으로 축합하여 10.7g의 3급-부틸(S)-1-(4-신나밀피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바메이트를 무색의 무정형 물질로 수득한다. (수율 86%)

NMR : (CDCl₃) δ :

- 0.88 (3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -)
- 0.96 (3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -)
- 1.42 (9H, s, (CH₃)₃C-)
- 1.3 내지 1.9 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.44 (4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-)
- 3.08 (2H, d, J = 7Hz, >NCH₂CH =)
- 3.54 (4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-)
- 4.54 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 5.28 (1H, br, -NH)
- 6.10 (1H, dt, J = 16Hz, 7Hz, -CH₂CH = CH-)
- 6.42 (1H, d, J = 16Hz, -CH = CH-Ar)
- 7.2 (5H, m, 방향성 수소)

4-디페닐메틸-1-L-로이실피페라진 = 디하이드로클로라이드의 제조와 같은 방법으로, 상기 수득한 3급-부틸(S)-1-(4-신나밀피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바메이트(10.7g)로부터 10.0g의 4-신나밀-1-L-로이실피페라진-디하이드로클로라이드를 연황색 결정으로 생성한다. (수율 : 정량적)

상기 수득한 4-신나밀-1-L-로이실피페라진-디하이드로클로라이드(10.0g) 및 모노메틸트랜스-에폭시 석시네이트(4.13g)을, 에틸 트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트의 제조방법과 동일하게 축합하여 8.1g의 에틸트랜스-3-[(S)-1-(4-신나밀피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란 = 2-카복실레이트를 연황색 무정형 물질로 생성한다(수율 : 69%)

IR (KBr) : 1750, 1630cm⁻¹

NMR : (CDCl₃) δ :

- 0.90 (3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -)
- 0.96 (3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{matrix}$ -)
- 1.26 (3H, t, J = 7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
- 1.3 내지 1.7 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.44 (4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-)
- 3.10 (2H, d, J = 7Hz, -N-CH₂-CH =)
- 3.4 내지 3.6 (6H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-, $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix}$)
- 4.16 (2H, q, J = 7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
- 4.88 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 6.10 (1H, dt, J = 16Hz, 7Hz, -CH₂-CH = CH-)
- 6.44 (1H, d, J = 16Hz, -CH = CH-Ar)
- 6.86 (1H, d, -NH)

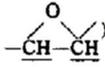
7.1 내지 7.3 (5H, m, 방향성 수소)

실시에 1과 비슷한 방법으로, 상기 수득한 에틸 트랜스-3-[(S)-1-(4-신나밀피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸 카바모일] 옥시란-2-카복실레이트(8.0g)로부터 7.6g의 나트륨 트랜스-3-[(S)-(4-신나밀피페라지-

1-닐 카보닐)-3-메틸부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 연황색 분말로 수득한다. (수율 96%)

IR (KBr) : 1620, 890cm⁻¹

NMR : (CD₃OD) δ :

0.94	(6H, d, (CH ₃) ₂ CH-)
1.4 내지 1.7	(3H, m, -CH ₂ -CH-)
2.48	(4H, m, -CON<CH ₂ -CH ₂ >N-)
3.12	(2H, d, J = 7Hz, -NCH ₂ CH =)
3.2 내지 3.6	(6H, m, -CON<CH ₂ -CH ₂ >N-, )
4.8	(1H, m, -NH-CH-CO)
6.12	(1H, dt, J = 16Hz, 7Hz, -CH ₂ -CH = CH-)
6.48	(1H, d, J = 16Hz, -CH = CH-Ar)
7.1 내지 7.3	(5H, m, 방향성 수소)

[실시예 7]

빙냉하에, N, N'-디시클로헥실카보디이미드(10.3g)의 에틸 아세테이트용액(40ml)을 3급-부틸카보닐-L-로이신 모노하이드레이트(12.5g) 및 N-하드록시석시니미드(5.76g)를 함유하는 에틸 아세테이트 용액(150ml)에 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 3시간 교반한다. 다시 빙냉하면서 1-(2-피리딜)피페라진(8.16g)을 가하고, 이를 실온에서 철야 교반한다. 침전을 여과 제거하고, 여액을 수성 탄산나트륨, 포화 염화나트륨 용액의 순서로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고 감압 증류하여 용매를 제거하면, 조반응 혼합물이 수득된다. 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매 : 염화메틸렌 = 10 : 1) 정제하여 16.1g의 3급-부틸(S)-3-메틸-1-[4-(2-피리딜)피페라지-1-닐-카보닐] 부틸카바메이트를 생성한다. (수율 : 85.6%)

IR (순수) : 1710, 1640, 1600, 775, 730cm⁻¹

NMR : (CDCl₃) δ :

0.96	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH)
1.46	(9H, s, (CH ₃) ₃ C-)
1.4 내지 1.8	(3H, m, -CH ₂ -CH-)
3.64	(8H, m, -CON<CH ₂ -CH ₂ >N-)
4.65	(1H, m, -NH-CH-CO-)
5.28	(1H, br, -NHCO-)
6.62 내지 8.08	(4H, m, 방향성 수소)

빙냉하에, 염화수소기체를 에틸아세테이트(200ml) 중에 통해주어 포화시키고, 상기 수득한 3급-부틸(S)-3-메틸-1-[4-(2-피리딜)피페라지-1-닐 카보닐]-부틸카바메이트(16.0g)을 서서히 가한다. 이혼합물을 30분간 교반한다. 용매 및 염화수소를 감압 증류하여 제거하고, 이에 수득한 백색 분말에 200ml의 물을 가해 분말을 용해한다. 에틸아세테이트로 세척한후, 수성 나트륨 비카보네이트 용액을 가해 pH를 에틸아세테이트로 세척한후, 수성 나트륨 비카보네이트용액을 가해 pH를 8로 맞춘다. 염화나트륨을 가한다음, 100ml씩의 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 황산나트륨상에서 건조한후, 용매를 감압증류에 의해 제거하여 9.16g의 1-L-로이실-4-(2-피리딜)피페라진을 생성한다.

(수율 : 78. 0%)

IR (순수)cm⁻¹ : 3350, 2950, 1635, 770, 725

NMR : (CDCl₃) δ :

- 0.96 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.4 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.7 (2, 브로드, -NH₂)
- 3.64 (9H, m, -CON<math>\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}>\text{N}-, -\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-)

6.68 내지 8.20 (4H, m, 방향성 수소)

빙냉하에, N,N'-디시클로헥실카보디이미드(3.90g)의 에틸아세테이트 용액(10ml)을 모노에틸트랜스-에폭시석시네이트(3.03g) 및 N-하이드록시석시네이트(2.18g)을 함유하는 에틸아세테이트 용액(75ml)에 적가하고, 이를 실온에서 철야 교반한다. 다시 빙냉하면서 상기 수득한 1-L-로이실-4-(2-피리딜)피페라진(5.22g)의 에틸아세테이트 용액(10ml)을 가하고 실온에서 철야 교반한다. 침전을 여과하여 제거하고, 여액을 수성 나트륨 비카보네이트용액 및 수성 포화 염화나트륨 용액의 순서로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 감압증류하여 용매를 제거하여 조반용 혼합물을 수득한다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매 : 에틸아세테이트) 정제하여 7.01g의 에틸 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-{4-(2-피리딜)피페라지-1-닐 카보닐} 부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 연황색 고체물질로 수득한다. (수율 : 92%)

IR (KBr) : 1740, 1640, 900, 770cm⁻¹NMR : (CDCl₃) δ :

- 0.96 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.34 (3H, t, J = 7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
- 1.6 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 3.56 내지 3.74 (10H, m, -CON<math>\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}>\text{N}-, \text{---CH---CH---})
- 4.24 (2H, m, -COCH₂-)
- 5.08 (1H, m, -NH-CH-CO-)

6.68, 7.18, 7.62, 및 8.30(5H, m, -NHCO-, 방향성 수소)

나트륨 트랜스-3-[(S)-1-(4-디페닐메틸피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸 카바모일] 옥시란-2-카복실레이트의 제조방법과 동일하게 상기 수득한 에틸트랜스-3-[(S)-1-{4-(2-피리딜)피페라지-1-닐 카보닐}-3-메틸부틸카바모일]-옥시란-2-카복실레이트(6.70g)로부터 6.8g의 트랜스-3-[(S)-1-(4-(2-피리딜)피페라지-1-닐 카보닐)-3-메틸부틸 카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 연황색 분말로 수득한다. (수율 : 정량적)

IR (KBr) : 1660-1590, 900, 700cm⁻¹NMR : (DMSO-d₆) δ :

- 0.90 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.44 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 2.98, 3.28 및 3.46 (10H, m, -CON<math>\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}>\text{N}-, \text{---CH---CH---})
- 6.65 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 6.6, 7.36, 7.9 및 8.1 (5H, m, -NHCO, 방향성수소)

[실시에 8]

3급-부닐(S)-3-메틸-1-[4-(2-피리딜)피페라지-1-닐-카보닐]-부틸 카바메이트의 제조방법과 동일하게 3급-부톡시카보닐-L-로이신 모노하이드레이트(12.5g) 및 1-(2-피리미디닐)피페라진(8.21g)을 축합하여 13.4g의 3급-부닐(S)-3-메틸-1-[4-(2-피리미디닐)피페라지-1-닐 카보닐] 부틸 카바메이트를 수득한다. (수율 : 71%)

IR (KBr) : 1710, 1630, 1590, 800cm⁻¹

NMR : (CDCl₃) δ :

- 1.00 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.5 (9H, s, (CH₃)₃C-)
- 1.4-1.8 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 4.0 (8H, m, -CON<math>\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}>N-)

4.84-5.47 (2H, br, -CONH-, -NH-t18-@CO-)

6.8, 8.68 (3H, m, 방향성 수소)

1-L-로이살-4-(2-피리딜)피페라진의 제조방법과 동일한 방법으로, 상기 수득한 3급-부틸(S)-3-메틸-1-[4-(2-피리미디닐)피페라지-1-닐 카보닐] 부틸카바메이트(13.3g)으로부터 9.76g의 1-L-로이살-4-(2-피리미디닐)피페라진을 생성한다. (수율 : 정량적)

IR (KBr) : 2960-2940, 1630, 1590, 800cm⁻¹

NMR : (CDCl₃) δ :

- 0.99 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.4 (3H, m, -CH₂-CH-)
- 1.70 (2H, m, NH₂-)
- 3.92 (9H, m, -CON<math>\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}>N-, -NH-CH-CO-)

6.75, 8.59 (3H, m, 방향성 수소)

모노에틸 트랜스-에폭시 석시네이트(3.52g) 및 1-L-로이살-4-(2-피리미디닐)피페라진(6.10g)을, 에틸 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-[4-(2-피리딜) 피페라지-1-닐 카보닐] 부틸 카바모일]옥시란-2-카복실레이트의 제조방법과 동일하게 축합하여 8.50g의 에틸 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-[4-(2-피리미디닐) 피페라지-1-닐 카보닐] 부틸 카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 생성한다(수율 : 92.1%)

IR(KBr) : 1745, 1630, 1583, 900, 800cm⁻¹

NMR(CDCl₃) δ :

- 0.98 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.36 (3H, t, J = 7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
- 1.6 (3H, m, -CH₃-CH-)
- 3.8 (10H, m, -N<math>\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}>N-, \begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix})
- 4.36 (2H, m, -CO₂CH₂-CH₃)
- 5.12 (1H, m, -NH-CH-CO)
- 6.80, 8.52 (3H, m, 방향성 수소)
- 7.18 (1H, m, -NH-CO-)

6.80, 8.52 (3H, m, 방향성 수소)

7.18 (1H, m, -NH-CO-)

나트륨 트랜스-3-[(S)-메틸-1-[4-(2-피리딜)피페라지-1-닐 카보닐] 부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트의 제조방법과 동일하게, 에틸 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-[4-(2-피리미디닐)피페라지-1-닐 카보닐] 부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트로부터 7.60g의 나트륨 트랜스-3-[(S)-3-메틸-1-[4-(2-피리미디닐)피페라지-1-닐 카보닐] 부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 연황색 분말로 수득한다. (수율 : 정량적)

IR(KBr) : 1680-1600, 1580, 900, 800cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆) δ :

0.96	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
1.6	(3H, m, -CH ₂ -CH-)
3.20, 3.50, 3.66	(10H, m, -CON<math>\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}>\text{N}-, \begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix}>)
5.0	(1H, m, -NH-CH-CO)
6.90, 8.72	(4H, m, 방향성 수소, -NHCO-)

수득한 나트륨염(518mg)의 동량의 0.1염산으로 중화하고 에틸아세테이트로 추출한다. 추출용액을 황산마그네슘상에서 건조하고, 용매를 증류 제거하여 상응유리산을 백색 결정 융점 : 83.5내지 86°C (분해)으로 수득한다.(수율 : 449mg, 92%)

IR(KBr) : 1740, 1630, 1590, 900, 800cm⁻¹NMR(CDCl₃) δ :

0.96	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
1.54	(3H, m, -CH ₂ CH-)
3.68	(10H, m, -N<math>\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}>\text{N}-, \begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix}>)
4.96	(1H, m, -NHCH-CO-)
6.46, 8.10	(3H, m, 방향성수소)
7.24	(1H, m, -NHCO-)
9.90	(1H, br, -CO ₂ H)

MS(m/e) : 391(M⁺), 347, 122, 86(100%)C₁₈H₂₅N₅O₅의 원소분석치.

이론치(%) : C55.23, H6.44, N17.89

실측치(%) : C55.01, H6.51, N17.62

[실시예 9]

빙냉 교반하면서, 수산화칼륨의 에탄올 용액(100ml)을 디메틸(2R, 3R)-에폭시 석시네이트(18.8g)의 에탄올용액(100ml)에 적가한다. 용액을 철야 교반, 빙냉한다. 침전을 여과하고, 냉에탄올 및 에테르로 세척하고, 감압 건조하여 16.0g의 칼륨 모노에틸(2R, 3R)-에폭시 석시네이트를 생성한다.(수율 : 81%)

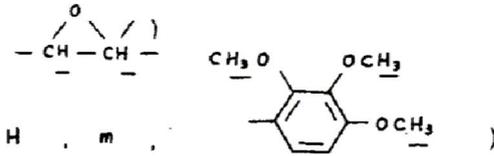
[α]_D = -86.4. (C=1, H₂O)

칼륨 모노에틸(2R, 3R)-에폭시 석시네이트(15.0g)을 교반 및 빙냉하에 수성 포화 염화나트륨 용액에 용해하고, 농염산(7.6ml)을 가한다. 이 용액을 에틸아세테이트(100ml)로 추출하고 수성 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘을 얹은 글래스필터를 통해 여과하고, N-하이드록시 석시니미드(8.7g)을 미리 넣은 반응기증에 넣는다. 교반 및 빙냉하에, N,N'-디시클로헥실 카보디이미드(15.6g)의 에틸아세테이트 용액(60ml)을 높아야 15°C에서 적가하고, 이를 실온에서 2시간 교반한후, 1-L-로이실-4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)피페라진(28.7g)의 에틸 아세테이트 용액(28.7g)을 적가하고, 실온에서 철야 교반한다. 반응액을 다시 빙냉하고, 침전을 여과 제거한다. 여액을 수성 나트륨 비카보네이트 용액 및 수성포화 염화나트륨용액으로 세척하고, 황산마그네슘에서 건조하고 감압증류하여 용매를 제거하면, 황색의 유성물질이 수득된다. 이 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전매용매 : 클로로포름 : 메탄올=50:1) 정제하여 29.6g의 에틸(2R, 3R)-3-[(S)-3-메틸-1-[4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)-피페라지-1-닐 카보닐]부틸 카바모일]옥시란-2-카복실레이트를 무색 유성의 점성 물질로 수득한다.(수율 : 75%)

IR(KBr) : 1755, 1685, 1630, 900cm⁻¹

NMR(CDCl₃) δ :

- 0.93 (6H, m, (CH₃)₂CH)
- 1.15-1.76 (6H, m, -CH₂-CH-, -CO₂CH₂CH₃)
- 2.39 (4H, m, -CON<CH₂CH₂>N-)
- 3.20-3.70 (8H, m, -CON<CH₂CH₂>N-CH₂-

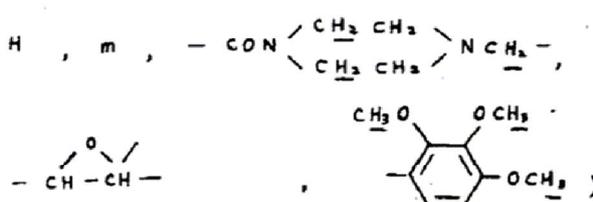
- 3.76 (9H, m, )
- 4.10 (2H, q, J = 7.5Hz, -CO₂CH₂-)
- 4.76 (1H, m, -NHCHCO-)
- 6.40 (1H, d, J = 8Hz, 방향성 수소)
- 6.73 (1H, d, J = 8Hz, 방향성 수소)
- 6.84 (1H, d, J = 7Hz, -NHCO-)

[α]_D = -51.9. (C = 1.0, 에탄올)

1N 황산(26.8ml)을 에틸(2R, 3R)-3-[(S)-3-메틸-1-{4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)피페라지-1-닐 카보닐} 부틸카바모일]-옥시란-2-카복실레이트(14.0g)의 에테르 용액(50ml)에 가하고, 교반한다. 이어서 수성층을 분리하여 모아 감압 증류하여 15.0g의 에틸(2R, 3R)-[(S)-3-메틸-1-{4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)피페라지-1-닐} 카보닐 부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트 1/2셀레이트를 무색 결정으로 수득한다(수율 : 98%).

IR(KBr) : 1745, 1645, 895cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆+D₂O) δ :

- 0.90 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
- 1.22 (3H, t, J = 7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
- 1.3-1.75 (3H, m -CH₂CH-)
- 2.6-3.0 (4H, m, -CON<CH₂CH₂>N-)
- 3.2 - 3.9 (17H, m, -CON<CH₂CH₂>N-CH₂-
)
- 4.07 (2H, q, J = 7Hz, -CO₂CH₂-)
- 4.62 (1H, m, -NHCHCO-)
- 6.62 (1H, d, J = 8Hz, 방향성 수소)
- 6.92 (1H, d, J = 8Hz, 방향성 수소)
- 8.52 (1H, d, J = 7Hz, -NHCO-)

[α]_D = -42.0. (C = 1.0, 1NH₂SO₄)

빙냉하에, 0.48N 수산화나트륨-에탄올용액(55.6ml)을 에틸(2R, 3R)-3-[(S)-3-메틸-1-{4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)피페라지-1-닐 카보닐} 부틸카바모일] 옥시란-3-카복실레이트(14.0g)의 에탄올 용액(100ml)에 가하고, 실온에서 2.5시간 교반한다. 에탄올을 감압 증류하여 제거하고, 물을 가한다. 불용성 물질은 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 농축 건조하여 13.5g의 나트륨(2R, 3R)-3-[(S)-3-메틸-1-{4-(2,3,4-트리메톡시페닐메틸)피페라지-1-닐 카보닐} 부틸카바모일] 옥시란-2-카복실레이트를 연황색 분말