

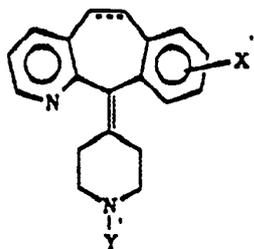
(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 221/16	(45) 공고일자 2002년08월28일
	(11) 등록번호 10-0329877
	(24) 등록일자 2002년03월12일
(21) 출원번호 10-1997-0707063	(65) 공개번호 특1998-0703664
(22) 출원일자 1997년10월07일	(43) 공개일자 1998년12월05일
번역문제출일자 1997년10월07일	
(86) 국제출원번호 PCT/US1996/04172	(87) 국제공개번호 WO 1996/31478
(86) 국제출원일자 1996년04월03일	(87) 국제공개일자 1996년10월10일
(81) 지정국 국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 아이슬란드 일본 대한민국 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 싱가포르 AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 타지키스탄 투르크메니스탄 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고	
(30) 우선권주장 08/418323 1995년04월07일 미국(US)	
(73) 특허권자 쉐링 코포레이션 미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000파마코페이아, 인코포레이티드	
(72) 발명자 미국 뉴저지주 08540 프린스톤 칼리지 로드 이스트 101 아폰소 아드리아노 미국 뉴저지주 07006 웨스트 칼드웰 우드미어 로드 10 발드윈 존 제이 미국 펜실베이니아주 19437 그위네드 발리 집시 힐 서클 621 돌 로날드 제이 미국 뉴저지주 07040 메이플우드 유니온 애비뉴 126 리게 미국 뉴저지주 08823 프랭클린 파크 마르코 폴로 코트 27 말람스 알란 케이 미국 뉴저지주 07840 핵케츠타운 킹즈 하이웨이 147 뇨로지 에프 조지 미국 뉴저지주 07083 유니온 줄리엣 플레이스 2597 레인 디나나스 에프 미국 뉴저지주 07751 모건빌 헤이그라운드 코트 2 리더 존 씨 미국 뉴저지주 08540 프린스톤 비스케인 코트 #8 112 로스만 랜달 알 미국 뉴저지주 07110 누틀리 오클리 테라스 82 이병호	
(74) 대리인 이병호	
<b>심사관 : 허수준</b>	
<b>(54) G-단백질작용을억제하고중식질환을치료하는데유용한트리사이클릭화합물및이를포함하는약제학적조성물</b>	

명세서

배경기술

<1> 1992년 7월 9일자로 공개된 국제 공보 제W092/11034호는 신생물 제제와 화학식



<3> (여기서, Y'는 수소, 치환된 카복실레이트 또는 치환된 설포닐이다)의 효능제를 공동 투여함의 의해, 신생물 제제에 대해 내성을 갖는 종양의 신생물 제제에 대한 감도를 증가시키는 방법을 기술하고 있다. 이러한 효능제의 예는 로라타딘과 같은 11-(4-피페리딜리덴)-5H-벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-b]피리딘을 포함한다.

<4> 형질전환 효능을 얻기 위하여, Ras 온코단백질의 전구체는 카복실-말단 테트라펩타이드에 위치한 시스테인 잔기가 파네실화(farnesylation)되어야 한다. 따라서, 변형을 촉매하는 효소인 파네실화 단백질 트랜스퍼라제의 억제제인 Ras가 형질전환에 기여하는 종양에 대한 항암제로서 제안되어 왔다. Ras의 돌연변이된 온코진 형태는 각종 사람 암, 더욱 특히는 결장암 및 췌장암의 50% 이상에서 흔히 발견된다(참조: Kohl et al., science, Vol. 260, 1834-1837, 1993).

<5> 파네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제제에 유용한 화합물은 당해 분야에 크게 기여할 것이다. 이러한 기여는 본 발명에 의해 제공된다.

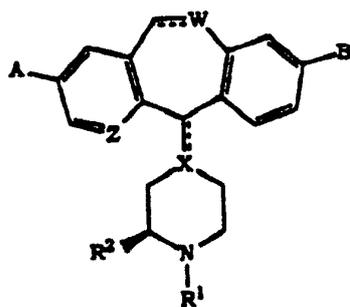
<6> 발명의 요약

<7> 본 발명의 트리사이클릭 화합물에 의한 파네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제는 아직 보고되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 (i) 시험관내에서, 파네실 단백질 트랜스퍼라제를 강력하게 억제하지만, 게라닐게라닐 단백질 트랜스퍼라제 I은 억제하지 않으며; (ii) 파네실 수용체인 Ras의 형질전환 형태에 의해 유도되는 표현형 변화를 방해하지만 게라닐게라닐 수용체로 가공되는 Ras의 형질전환 형태에 의해 유도되는 표현형 변화를 방해하지 않으며; (iii) 파네실 수용체인 Ras의 세포내 가공을 방해하지만 게라닐게라닐 수용체로 되도록 가공되는 Ras의 세포내 가공은 방해하지 않으며; (iv) Ras의 형질전환에 의해 유도되는 배양물내 비정상적 세포 성장을 방해하는 본 발명의 트리사이클릭 화합물을 사용하여 파네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 방법을 제공한다.

<8> 본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량을 투여함으로써, 형질전환된 세포를 포함하는 세포의 비정상적 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 세포의 비정상적 성장을 정상적인 조절 메카니즘과는 무관한 세포 성장(예를 들면, 접촉 억제 상실)이라고 칭한다. 이것은 (1) 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양 세포(종양); (2) 다른 유전자내에서 온코진의 돌연변이 결과로서 Ras 단백질이 활성화된 종양 세포; 및 (3) Ras 이상 활성이 발생하는 기타 증식 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적인 성장을 포함한다.

<9> 청구된 방법에 유용한 화합물은 화학식 1.0의 신규 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

<10> [화학식 1.0]



<12> 상기 화학식 1.0에서,

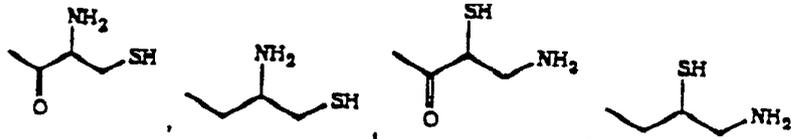
<13> A 및 B는 독립적으로 H, 할로 또는 C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup> 알킬로부터 선택되고;

<14> Z는 N 또는 CH이며;

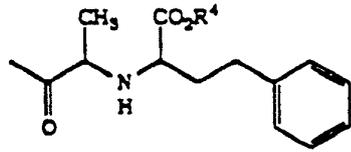
<15> W는 CH, CH<sub>2</sub>, O 또는 S이고, 여기서, W에 대한 점선은 W가 CH인 경우 존재하는 이중결합이며;

<16> X는 C, CH 또는 N이고, 여기서, 트리사이클릭 환 시스템에 X를 연결하는 점선은 X가 C인 경우 존재하는 이중 결합을 나타내며;

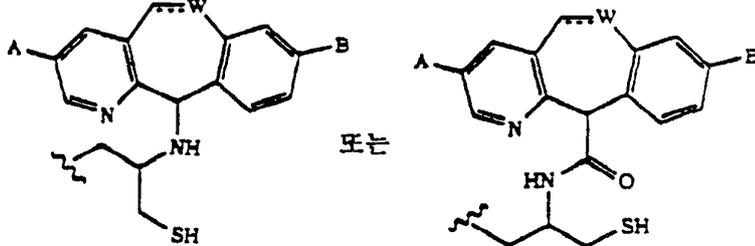
<17> R<sup>1</sup>은 1) 화학식



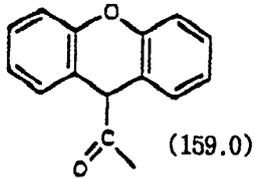
<18> 물 이량체; 의 그룹 또는 이의 이황화



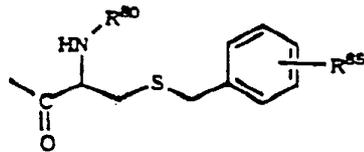
<19> 2) 화학식 의 그룹;



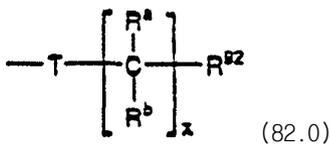
<20> 3) 화학식  
<21> (여기서, W, A 및 B는 상기 정의한 바와 같다)의 그룹;



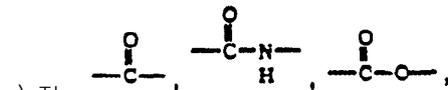
<22> 4) 화학식 의 그룹;



<23> 5) 화학식  
<24> [여기서, R<sup>90</sup>은 H 또는 -C(O)OR<sup>90</sup>으로부터 선택되며, R<sup>90</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 그룹(예: -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)이고; R<sup>85</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 그룹(예: P-OCH<sub>3</sub>)이다]의 그룹; 및



<25> 6) 화학식 (82.0)



<26> [여기서, (a) T는 -C(=O)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -SO<sub>2</sub>- 또는 단일 결합중에서 선택 되고;

<27> (b) x는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

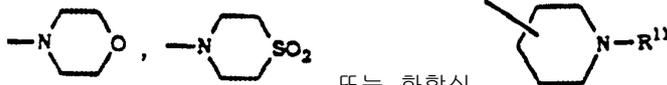
<28> (c) 각각의 R<sup>a</sup> 및 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 H, 아릴, 알킬, 알콕시, 아르알킬, 아미노, 알킬아미노, 헤테로사이클로알킬, -COOR<sup>60</sup>, -NH{C(O)}<sub>z</sub>R<sup>60</sup> (여기서, z는 0 또는 1이다) 또는 -(CH)<sub>w</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>60</sup> (여기서, w는 0, 1, 2 또는 3이고, m은 0, 1 또는 2이다)중에서 선택되거나, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 함께는 사이클로알킬, =N-O-알킬, =O 또는 헤테로사이클로알킬이고, 단 동일한 탄소에 대해서 R<sup>b</sup>가 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는 -NH{C(O)}<sub>z</sub>R<sup>60</sup>중에서 선택될 경우, R<sup>a</sup>는 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는 -NH{C(O)}<sub>z</sub>R<sup>60</sup>중에서 선택되지 않으며; 단, T가 단일 결합일 경우, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>를 함유하는 제1 탄소 원자에 대해, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 알콕시, 알킬아미노, 아미노 또는 -NHR<sup>60</sup> [예: -NH{C(O)}<sub>z</sub>R<sup>60</sup> (여기서, z는 0이다)](예: T가 단일 결합인 경우 T에 결합된 제1 탄소상의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 알콕시, 알킬아미노, 아미노 또는 -NHR<sup>60</sup>이 아니다)중에서 선택되지 않으며;

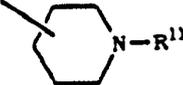
<29> (d) R<sup>92</sup>은 H, 알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아르알콕시, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로 사이클로알킬을 나타낼 수 있고;

<30> R<sup>60</sup>은 H, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이다]이며;

<31>  $R^4$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

<32>  $R^2$ 는 H,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $C_1-C_8$  알킬,  $C_2-C_8$  알케닐,  $C_2-C_8$  알키닐, 치환된 ( $C_1-C_8$ )알킬, 치환된 ( $C_2-C_8$ )알케닐, 치환된 ( $C_2-C_8$ )알키닐이며, 여기서, 치환된 그룹은, 1) 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, B-치환된 아릴, B-치환된 아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴 또는 B-치환된 헤테로사이클로알킬[여기서, B는  $C_1-C_4$  알킬,  $-(CH_2)_nOR^6$ ,  $-(CH_2)_nNR^6R^7$  및 할로중에서 선택된다]; 2)  $C_3-C_6$  사이클로알킬; 3)  $-OR^6$ ; 4)  $-SH$  또는  $-S(O)_tR^6$ ; 5)  $-NR^6R^7$ ; 6)  $-N(R^6)-C(O)R^7$ ; 7)  $-N(R^6)-C(O)NR^7R^{12}$ ; 8)  $-O-C(O)NR^6R^7$ ; 9)  $-O-C(O)OR^6-$ ; 10)  $-SO_2NR^6R^7$ ; 11)  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ; 12)  $-C(O)NR^6R^7$  및 13)  $-C(O)OR^6$  중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며, 단,  $R^1$ 이 D이고  $R^2$ 가 H가 아니며,  $R^1$ 이 D이고  $R^2$ 가  $C_1-C_8$  알킬인 경우, 상기 알킬 그룹상의 치환체는 치환체 3), 4), 5), 9) 또는 13)이 아니고; D는  $-C(O)-CH_2-R^5$ ,  $-C(O)-O-R^5$  또는  $-C(O)-NH-R^5$ 이며, 여기서,  $R^5$ 는 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 화학식



<33> 또는 화학식 의 피페리디닐 그룹이고, 이때  $R^{11}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 할로알킬 또는  $-C(O)-R^9$ [여기서,  $R^9$ 는  $C_1-C_6$  알킬,  $C^1-C^6$  알콕시 또는  $-NH(R^{10})$ ]이고,  $R^{10}$ 은 H 또는 알킬이거나, 그룹  $-C(O)-R^9$ 는 천연적으로 존재하는 아미노산의 아실 라디칼이다]를 나타내며;

<34>  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬, ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬(예: 아르알킬), 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 치환된 ( $C_1-C_4$ )알킬, 치환된 ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬중에서 선택되고, 여기서, 상기 치환된 그룹은  $C_1-C_4$  알콕시, 아르알킬, 헤테로아릴알킬,  $-NO_2$ ,  $C_3-C_{10}$ -알콕시알콕시[예:  $-O-(C_1-C_4)$ 알킬- $O-(C_1-C_4)$ 알킬], ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬(예: 사이클로프로필 또는 사이클로헥실), 아릴,  $-CN$ , 니트로페닐, 메틸렌디옥시-페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 할로,  $-OH$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-N(R^6)C(O)R^{14}$ ,  $-S(O)_tR^{14}$ [예:  $-S-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-SO_2R^{14}$ ] 또는  $-NR^{95}R^{15}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체(예: 1 내지 3)를 가지며; 단,  $R^6$ ,  $R^7$  또는  $R^{12}$ 가 헤테로원자에 직접 결합한 경우,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^{12}$ 는  $-CH_2OH$  또는  $-CH_2NR^{95}R^{15}$ 이 아니며, 또한, 그룹 4) 및 9)의 경우  $R^6$ 은 H가 아니고, 그룹 6)의 경우  $R^7$ 은 H가 아니며;

<35> 임의로,  $R^6$  및  $R^7$ 이 동일한 질소에 결합할 경우,  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합한 질소와 함께 0,  $NR^6$  또는  $S(O)_t$ (여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며,

<36> 임의로,  $R^7$  및  $R^{12}$ 이 동일한 질소에 결합할 경우,  $R^7$  및  $R^{12}$ 은 이들이 결합한 질소와 함께 0,  $NR^6$  또는  $S(O)_t$ (여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

<37>  $R^{95}$  및  $R^{15}$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬 또는 아릴알킬이며;

<38>  $R^{14}$ 는  $C_1-C_4$ 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

<39> n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

<40> t는 0, 1 또는 2이다.

<41> 본 발명은 또한 종양 성장을 억제하는 치료가 요구되는 포유동물(예: 사람)에게 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 트리사이클릭 화합물을 투여함으로써 종양 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 유효량의 상술한 화합물을 투여함에 의해 활성화된 Ras 온코진을 발현하는 종양의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 억제될 수 있는 종양의 예는 폐암(즉, 폐 선암), 췌장 암(예: 예를 들어, 외분비 췌장 암과 같은 췌장 암), 결장 암(예: 예를 들면, 결장 선암 및 결장 선종과 같은 결장직장 암), 골수 백혈병(예: 급성 골수성 백혈병(AML)), 갑상선 포상암, 척수이형성 증후군(MDS), 방광 암 및 표피 암이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<42> 본 발명은 본원에 기술된 트리사이클릭 화합물의 유효량을 양성 및 악성 모두의 증식 질환을 억제할 필요가 있는 포유동물(즉, 사람)에게 투여함으로써, Ras 단백질이 기타 유전자내의 온코진 돌연변이의 결과로서 이상적으로 활성화된, 즉 Ras 단백질 자체는 돌연변이에 의해 온코진 형태로 활성화되지 않는, 양성 및 악성 모두의 증식 질환을 억제하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 양성 증식 질환인 신경성유종증 또는 Ras가 돌연변이 또는 타이로신 키나제 온코진(예: neu, src, abl, lck 및 fyn)의 과발현에 기인하여 활성화된 종양이 본원에 기술된 트리사이클릭 화합물에 의해 억제될 수 있다.

<43> 본원의 화합물은 파네실 단백질 트랜스퍼라제 및 온코진 단백질 Ras의 파네실화를 억제한다. 본 발명은 또한 유효량의 상술한 트리사이클릭 화합물을 투여함에 의해 포유동물, 특히 사람에게 있어 Ras 파

네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하는 방법을 제공한다. 파네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제하기 위한, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 투여는 상술한 암의 치료시 유용하다.

- <44> 본 발명의 방법에 유용한 트리사이클릭 화합물은 세포의 비정상적인 성장을 억제한다. 이론과 결부시키고자 하는 것은 아니나, 이들 화합물은 G-단백질 이소프레닐화를 방해함에 의해 Ras p21과 같은 G-단백질 작용을 억제함을 통해서 작용함으로써, 중앙 성장 및 암과 같은 증식 질환의 치료시 유용할 수 있다. 이론과 결부시키고자 하는 것은 아니나, 본 발명의 화합물은 Ras 파네실 단백질 트랜스퍼라제를 억제함으로써 Ras 형질전환된 세포에 대한 증식억제 활성을 나타내는 것으로 여겨진다.

### 발명의 상세한 설명

- <45> 본원에 인용된 공보 모두는 전 내용이 참조로서 본원에 인용된다.
- <46> 본원에 사용되는 하기 용어는 달리 제시하지 않는 한, 하기 정의된 바와 같이 사용된다.
- <47> "MS"는 질량 스펙트럼을 나타낸다.
- <48> "MH<sup>+</sup>"는 질량 스펙트럼에서의 분자의 분자 이온 및 수소를 나타낸다.
- <49> "Bu"는 부틸을 나타낸다.
- <50> "Et"는 에틸을 나타낸다.
- <51> "Tr"은 트리틸(즉 트리페닐메틸)을 나타낸다.
- <52> "Me"는 메틸을 나타낸다.
- <53> "Ph"는 페닐을 나타낸다.
- <54> "BOC"는 t-부톡시카보닐을 나타낸다.
- <55> "Fmoc"는 9-플루오레닐메톡시카보닐을 나타낸다.
- <56> "알킬"(알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노의 알킬 부위를 포함)은 직쇄 및 측쇄 탄소 쇄를 나타내며 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며, 이러한 알킬 그룹은 하이드록시, 알콕시, 할로(즉, -CF<sub>3</sub>), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, N-아실알킬아미노, N-알킬-N-아실아미노 또는 -S(O)<sub>m</sub>-알킬(여기서, m은 0, 1 또는 2이다)중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹(여기서, 임의 그룹의 알킬 부위는 상기 정의한 바와 같다)에 의해 임의로 치환된다.
- <57> "알케닐"은 하나 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합을 가지며 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자 및 가장 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 및 측쇄 탄소 쇄를 나타낸다.
- <58> "알키닐"은 하나 이상의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 12개의 탄소원자, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 및 측쇄 탄소 원자를 나타낸다.
- <59> "아르알킬"은 알킬 잔기의 하나 이상의 수소 원자가 후술되는 바와 같은 하나 이상의 아릴 그룹(예: 벤질 및 디페닐메틸)에 의해 대체된, 상기 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다.
- <60> "아릴"(아릴옥시 및 아르알킬의 아릴 부위를 포함)은 페닐, 나프틸, 페난트릴, 테트라하이드로나프틸 또는 인다닐과 같은 하나 이상의 방향족 환을 포함하고 탄소수가 6 내지 15인 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 카보사이클릭 그룹(여기서, 카보사이클릭 그룹의 모든 가능한 치환가능한 탄소 원자는 가능한 부착 점이다)을 나타내며, 이 카보사이클릭 그룹은 (1) 할로, (2) 알킬(즉 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (3) 하이드록시, (4) 알콕시(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시), (5) -CN, (6) 페닐, (7) 펜옥시, (8) -CF<sub>3</sub>, (9) 아미노, (10) 알킬아미노, (11) 디알킬아미노, (12) 아릴, (13) 아르알콕시, (14) 아릴옥시, (15) -S(O)<sub>m</sub>-아릴(여기서, m은 0, 1 또는 2이다), (16) -COOR<sup>60</sup>(여기서, R<sup>60</sup>은 상기 정의한 바와 같다), (17) -NO<sub>2</sub> 또는 (18) 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(여기서, 알킬 그룹은 (a) 아미노, (b) 알킬아미노, (c) 디알킬아미노, (d) 아릴, (e) N-아실알킬-아미노, (f) N-알킬-N-아실아미노, (g) N-아르알킬-N-아실아미노, (h) 하이드록시, (i) 알콕시, (j) 할로(즉, CF<sub>3</sub>) 또는 (k) 헤테로사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 그룹에 의해 치환되고, 단 2개 이상의 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노 치환체가 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 그룹상에 존재하는 경우, 이 치환체는 상이한 탄소 원자상에 존재하거나, 또는 상기 아릴 그룹은 인접한 원자를 통해 융합되어 4개 이하의 탄소 원자 및/또는 헤테로원자를 포함하는 융합 환(즉, 메틸렌 디옥시페닐, 인다닐, 테트라리닐, 디하이드로벤조푸라닐)을 형성할 수 있다]중에서 독립적으로 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.
- <61> "아르알콕시"는 알킬 잔기가 산소 원자를 통해 인접한 구조 성분에 공유결합된 상기 정의한 바와 같은 아르알킬 그룹, 예를 들면, 벤질옥시를 나타낸다.
- <62> "아릴옥시"는 산소 원자를 통해 인접한 구조 성분에 공유 결합된 상기 정의한 바와 같은 아릴 그룹, 예를 들면, 펜옥시를 나타낸다.
- <63> "아릴티오"는 황 원자를 통해 인접한 구조 성분에 공유 결합된 상기 정의한 바와 같은 아릴 그룹, 예를 들면, 페닐티오를 나타낸다.
- <64> "사이클로알킬"은 탄소수 3 내지 8, 바람직하게는 탄소수 3 내지 6의 포화되거나 불포화된 비방향족 카보사이클릭 환을 나타낸다.

<65> "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 나타낸다.

<66> "헤테로사이클로알킬"은 3 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게는 4 내지 6개의 탄소 원자와, O, S, -SO<sub>2</sub>- 또는 NR<sup>95</sup> 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테르원자를 포함하는 포화되거나 불포화된 비방향족 카보사이클릭 환을 나타내며, 적합한 헤테로사이클로알킬 그룹은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 모르폴리노, 디아자-2,2,2-비사이클로옥탄 등을 포함하고, 여기서, 환중 어떠한 유용한 치환가능한 탄소 및 질소 원자도 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, -S(O)<sub>m</sub>-아릴(여기서, m은 0, 1 또는 2이고, 아릴은 상기 정의한 바와 같다), -C(O)R<sup>9</sup>(여기서, R<sup>9</sup>는 상기 정의한 바와 같다) 또는 천연적으로 존재하는 아미노산의 아실 라디칼 중에서 독립적으로 선택된 3개 이상의 그룹으로 임의로 치환된다.

<67> "헤테로아릴"(헤테로아릴알킬의 헤테로아릴 부위 포함)은 2 내지 14개의 탄소 원자를 포함하며 O, S 또는 N중에서 선택된 하나 이상(바람직하게는 1 내지 3개)의 헤테로원자[여기서, 헤테로원자는 카보사이클릭 환 구조를 차단하며 충분한 수의 분리된 파이 전자를 가짐으로써 트리아졸릴, 피리디닐, 이미다졸릴, 티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티에닐, 티아졸릴, 인돌릴, 나프티리디닐 또는 피리디닐 N-옥사이드(이 피리디닐-N-옥사이드는 화학식

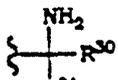


로 나타낼 수 있다)과 같은 방향족 특성을 제공한다]를 포함하는 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 그룹을 나타내며, 사이클릭 그룹의 모든 유용한 치환가능한 탄소 및 헤테로원자는 모든 가능한 결합 위치에 존재하며, 상기 사이클릭 그룹은 할로, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 하이드록시, 알콕시, 페녹시, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 -COOR<sup>60</sup>(여기서, R<sup>60</sup>은 상기 정의한 바와 같으며, 예를 들면, 벤질이다)중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3개 이상의 그룹에 의해 임의로 치환된다.

<68> 본원에 사용된 것으로서, 용어 "3급 아민 염기"는 Et<sub>3</sub>N 또는 휘닉 염기 (hunigs base)와 같은, DMAP, 피리딘 또는 트리알킬아민을 의미한다.

<69> "하이드라이드 환원제"는 NaBH<sub>4</sub>, Red-Al, DIBAL-H, L-셀렉트라이드, 비트라이드, LiBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, LiAl(OtBu)<sub>3</sub>H, NaCNBH<sub>3</sub>, DMAB, 아연 보로하이드라이드, 칼슘보로하이드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, LiBH<sub>4</sub> 및 ZnBr<sub>2</sub>의 배합물 또는 NaBH<sub>4</sub> 및 LiCl의 배합물과 같은 금속 하이드라이드 시약을 의미한다.

<70> 용어 "천연적으로 존재하는 아미노산의 아실 라디칼"은 화학식 -C(O)-R<sup>29</sup>(여기서, R<sup>29</sup>는 화학식



의 그룹이고, R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>은 아미노산의 잔기 부위이다)의 그룹을 의미한다. 예를 들면, R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>은 H, 알킬 또는 -M-치환된 알킬(여기서, M은 HO-, HS-, CH<sub>3</sub>S-, -NH<sub>2</sub>, 페닐, p-하이드록시페닐, 이미다졸릴 또는 인돌릴이다)중에서 독립적으로 선택될 수 있으므로 HO-C(O)-R<sup>29</sup>은 알라닌, 글라이신, 발린, 루이신, 이소루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌, 세린, 트레오닌, 히스티딘, 시스테인 또는 타이로신중에서 선택된 아미노산이다.

<71> 본원에서 하기 용매 및 시약은 다음의 약자로서 언급된다: 테트라하이드로푸란(THF); 에탄올(EtOH); 메탄올(MeOH); 아세트산(HOAc 또는 AcOH); 에틸 아세테이트(EtOAc); N,N-디메틸포름아미드(DMF); 트리플루오로아세트산(TFA); 트리플루오로아세트산 무수물(TFAA); 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT); m-클로로퍼벤조산(MCPBA); 트리에틸아민(Et<sub>3</sub>N); 디에틸 에테르(Et<sub>2</sub>O); 에틸 클로로포르메이트(ClCO<sub>2</sub>Et); 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드(DEC); N,N'-카보닐디이미다졸(CDI); 1,8-디아자-비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU); [O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)]; 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF); 디사이클로헥실카보디이미드(DCC); N,N-디메틸아미노-피리딘(DMAP); 디이소프로필에틸아민(휴닉 염기); [2-(t-부톡시-카보닐옥시미노)-2-페닐아세토니트릴](BOC-ON); 9-플루오레닐메틸 클로로포르메이트(FMOC-Cl); 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(Red-Al); 디이소부틸-알루미늄 하이드라이드(DIBAL-H); 리튬 트리-2급-부틸보로하이드라이드(L-셀렉트라이드); 디클로로메탄(DCM); 디이소프로필카보디이미드(DIC) 및 N,N-디메틸아세트아미드(DMA).

<72> 환 시스템내로 그려진 선은 해당 결합이 치환가능한 환 탄소원자들 중의 어느 것에도 결합될 수 있음을 나타낸다.

<73> 본 발명의 특정 화합물은 상이한 이성체 형(즉, 에난티오머, 입체이성체 또는 기하학적 이성체)으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 화학식 1.0(여기서, X는 CH 또는 N이다)의 화합물은 분자의 트리사이클릭 부위의 C11에 키랄 중심을 가질 수 있으며, C11 탄소는 S 또는 R 절대 배위를 가질 수 있고, 각종 치환체 그룹, 즉 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>는 또한 키랄 중심을 포함할 수 있다. 본 발명은 라세미체 혼합물을 포함하는 혼합물 형태 및 순수한 형태 둘다에 대한 이러한 이성체 모두를 포함한다. 특히, 화학식 1.0(여기서, R<sup>2</sup>는 H 이외의 것이다)의 화합물의 경우에, R<sup>2</sup> 그룹이 결합된 탄소 원자는 R 또는 S 배위로 존재할 수 있다. 화학식

1.0의 화합물이 일반적으로 단 하나의 배위만을 나타내는 경우, 본 발명은 라세미체 혼합물을 포함하는 혼합물 및 순수한 형태 둘다에 대해 이러한 이성체 모두를 고려한다. 이중 결합을 갖는 화합물(즉, R<sup>2</sup>가 알케닐 그룹인 화합물)의 E 및 Z 이성체 둘다인 예는 또한 포함된다.

<74> 특정의 트리사이클릭 화합물은 본래 산성일 것이며, 즉 이들 화합물은 카복실 또는 페놀성 하이드록실 그룹을 포함한다. 이들 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 금 및 은 염을 포함할 것이다. 또한 암모니아, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민, N-메틸글루카민 등과 같은 약제학적으로 허용되는 아민과 함께 형성된 염도 고려된다.

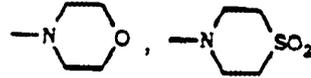
<75> 특정의 염기성 트리사이클릭 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염, 즉 산 부가 염 및 4급 염을 형성한다. 예를 들어, 피리도-질소 원자는 강산과의 염을 형성할 수 있는 반면, 아미노 그룹과 같은 염기성 치환체를 갖는 화합물은 또한 약산과의 염을 형성한다. 염 형성을 위해 적합한 산의 예로는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산 및 당해 분야에 공지된 기타 무기산과 카복실산이 있다. 염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 목적한 산과 접촉시킴에 의해 통상적인 방식으로 염을 생성함으로써 제조한다. 유리 염기 형태는 염을 희석된 수성 NaOH, 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산나트륨과 같은 적합한 희석된 수성 염기 용액으로 처리함으로써 재생성시킬 수 있다. 유리 염기 형은 특정 물리적 특성, 예를 들면, 극성 용매 속에서의 용해도에 있어서 이들 각각의 염과 다소 상이하나, 다른 점에 있어서는 본 발명의 목적에 대하여 산염 및 염기염은 이들 각각의 유리 염기 형태와 동등하다.

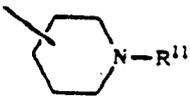
<76> 이러한 산염 및 염기염 모두는 본 발명의 범위내에서 약제학적으로 허용되는 염으로 의도되며 본 발명의 목적에 대하여 모든 산염 및 염기염은 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 생각된다.

<77> 당해 분야의 숙련가들은 화학식(82.0)에서 x가 1보다 크며(즉 2,3,4,5 또는 6) 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>이 이들이 결합된 각각의 탄소 원자에 대해 독립적으로 선택됨을 알것이다. 즉, 인접한 탄소상에서 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 동일하거나 상이할 수 있다.

<78> R<sup>1</sup>이 화학식(82.0)의 그룹인 예는 그룹 D의 화합물을 포함하며, 여기서 D는 -C(O)-CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -C(O)-

O-R<sup>5</sup> 또는 -C(O)-NH-R<sup>5</sup> [여기서, R<sup>5</sup>는 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 또는 화학



식 의 피페리디닐 그룹이며, R<sup>11</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로알킬 또는 -C(O)-R<sup>9</sup>를 나타내고, R<sup>9</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 또는 -NH(R<sup>10</sup>)을 나타내며, R<sup>10</sup>은 H 또는 알킬을 나타내거나, 그룹 -C(O)-R<sup>9</sup>은 천연적으로 존재하는 아미노산의 아실 라디칼을 나타낸다]이다.

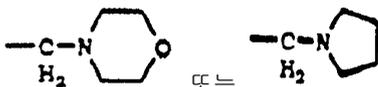
<79> R<sup>1</sup> 치환체는 화학식(82.0)에 대한 치환체를 포함하며, 여기서,

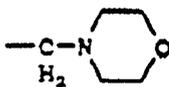
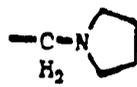
<80> (a) T는 -C(O)-, -SO<sub>2</sub> 또는 -C(O)-C(O)-중에서 선택되고;

<81> (b) x는 0, 1 또는 2(즉 0 또는 1)이며;

<82> (c) R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 (1) H<sup>1</sup> (2) NH{C(O)}<sub>z</sub>R<sup>60</sup> (여기서, z는 0 또는 1, 즉 z는 1이고, R<sup>60</sup>은 알킬, 즉 메틸이다); (3) -(CH)<sub>w</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sup>60</sup> (여기서, w는 0, 1, 2 또는 3, 즉 w는 0, 1 또는 2, 예를 들면 2이고, m은 0, 1 또는 2, 즉 0 또는 2이며, R<sup>60</sup>은 알킬, 즉 메틸이다); (4) 알킬(즉, 메틸) 또는 (5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시(즉 -OCH<sub>3</sub>)이거나, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 함께는 사이클로알킬(즉, 사이클로펜틸 또는 사이클로프로필) 또는=O를 나타내고;

<83> (d) R<sup>92</sup>은 (1) H; (2) 아릴(즉, 페닐 또는 나프틸); (3) 치환된 아릴, 예를 들면 (i) 알콕시(즉, -OCH<sub>3</sub>), (ii) 메틸렌디옥시, (iii) 아르알콕시(즉, 벤질옥시), (iv) 아릴옥시(즉, 페닐옥시, 예를 들면 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-), (v) 알킬(즉 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (vi) 할로(즉, Cl), (vii) 아릴(즉, 페닐) 또는 (viii) 헤테로사이클



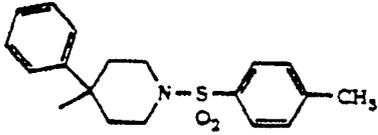
릭 환(예:  또는 )으로 치환된 알킬중에서 독립적으로 선택된 아릴; (4) 아르알킬(즉 벤질 및 디페닐메틸); (5) 아릴옥시(즉 페닐옥시); (6) 아릴티오(즉, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S-); (7) 알킬(즉, 메틸); (8) 헤테로아릴(즉, 피리딜 N-옥사이드, 인돌릴, 티에닐, 퀴놀리닐, 벤조티에닐 및 피리딜); (9) 치환된 헤테로아릴, 예를 들면 (i)아릴(즉, 페닐), (ii)알킬(즉, 메틸), (iii)알콕시(즉, 메톡시), (iv)아미노(즉, -NH<sub>2</sub>) 또는 (v)아르알킬(즉, 벤질)중에서 독립적으로 선택된 치환체를 갖는 헤테로아릴; (10) 치환된 헤테로사이클로알킬, 예를 들면 (i) 아릴(즉, 페닐) 또는 (ii)-S(O)<sub>m</sub>-아릴(여기서, m은 2이고 아릴은 메틸로 치환된 페닐이다)중에서 독립적으로 선택된 헤테로사이클로알킬; 또는 (11) 치환된 알킬, 예를 들면, -S(O)<sub>m</sub>-알킬(여기서, m은 0, 1 또는 2이다)중에서 독립적으로 선택된 치환체를 갖는 알킬(즉 -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -SCH<sub>3</sub>로 치환된 메틸)중에서 선택된다.

<84> R<sup>92</sup>에 대한 치환된 아릴 그룹의 예는 메톡시페닐, 디메톡시페닐[즉, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>], 메틸렌디옥시페

닐, 벤질옥시페닐, 펜옥시페닐(즉,  $C_6H_5OC_6H_4$ ),  $C_6H_4CH(CH_3)_2$ , 클로로페닐, 디클로로페닐 및 페닐페닐(즉, 비페닐,  $C_6H_5C_6H_4$ )을 포함한다.

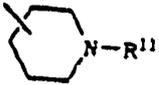
<85>  $R^{92}$ 에 대한 치환된 헤테로아릴의 예는 페닐 그룹 및 메틸 그룹으로 치환된 티아졸,  $-NH_2$ 로 치환된 티아졸 및 질소에서 벤질로 치환된 인돌을 포함한다.

<86>  $R^{92}$ 에 대한 치환된 헤테로사이클로알킬 그룹의 예는 화학식



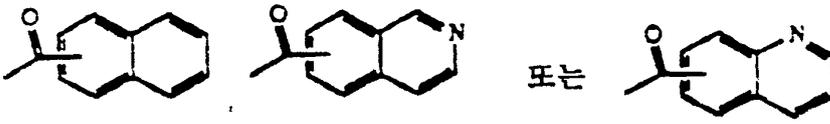
<87> 의 치환체를 포함한다.

<88> 바람직하게는,  $R^1$ 은 (1) 화학식  $-C(O)-CH_2-R^5$ (여기서,  $R^5$ 는 화학식



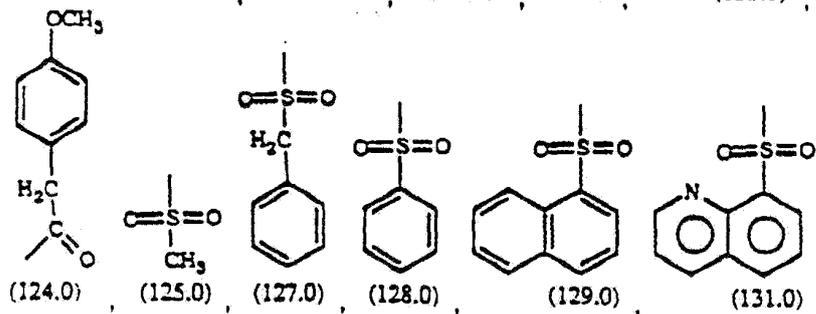
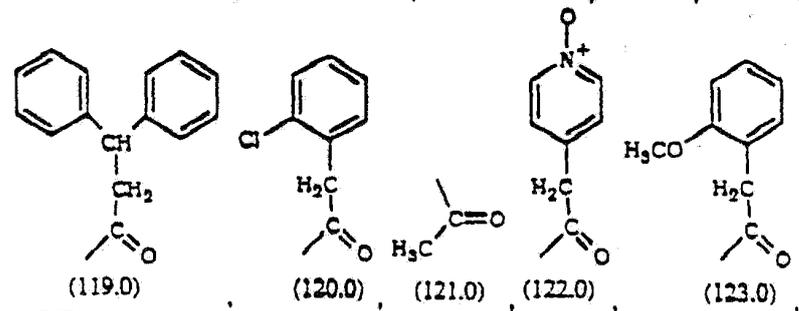
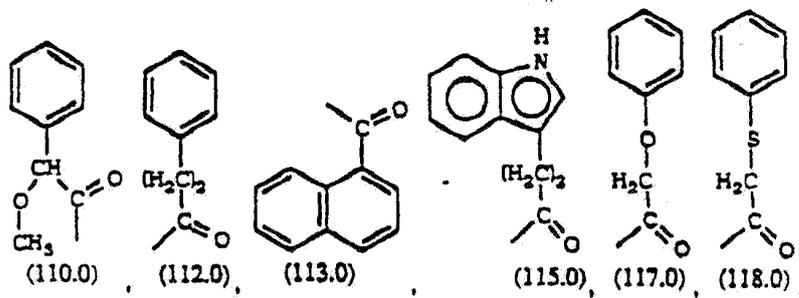
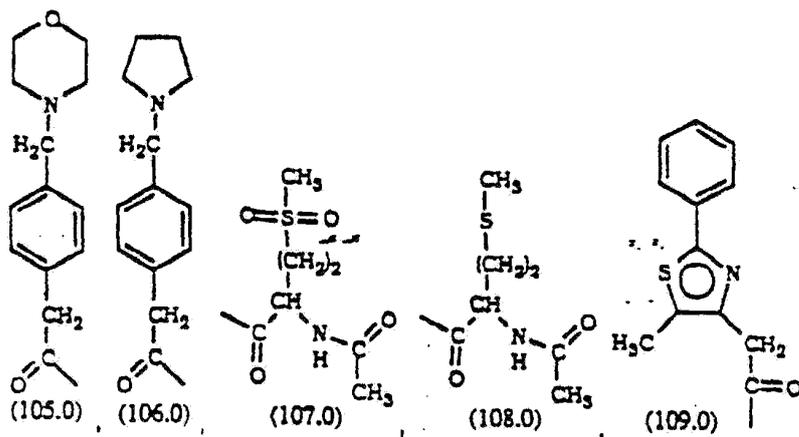
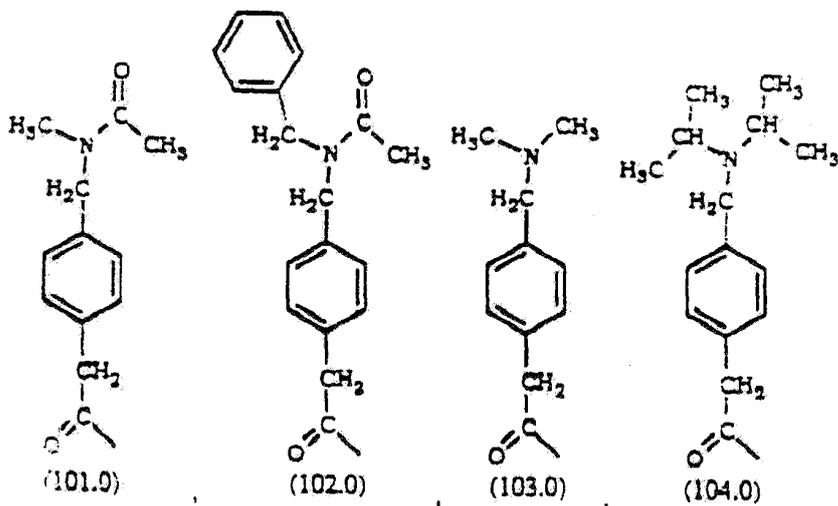
<89> 이다) 또는 (2) 화학식(82.0)[여기서, T는  $-C(O)-$ 이고, x는 1 또는 2이며,  $R^{92}$ 는 아릴 또는 헤테로아릴이다]중에서 선택된다.

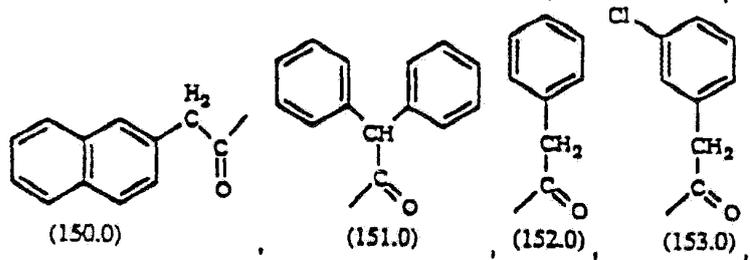
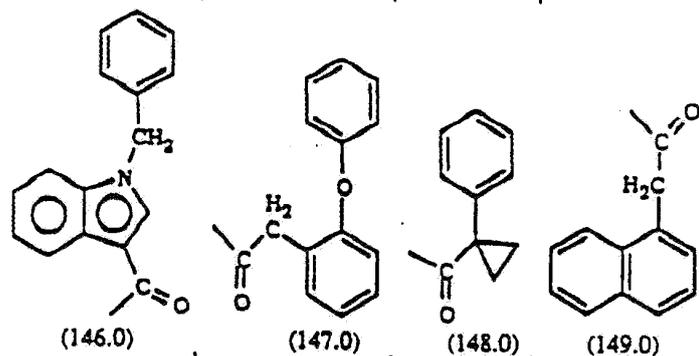
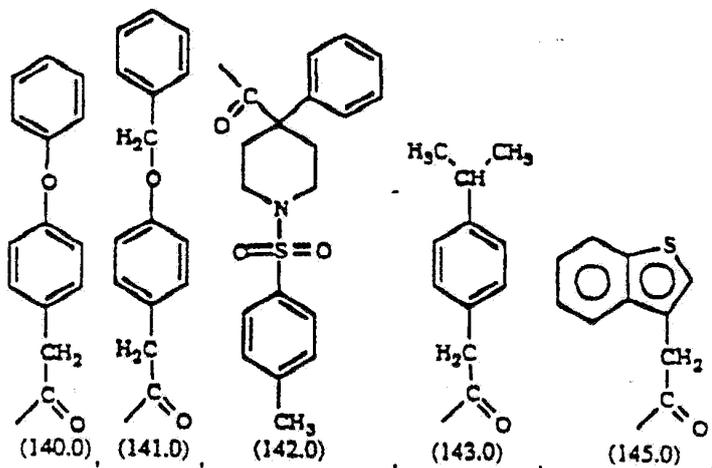
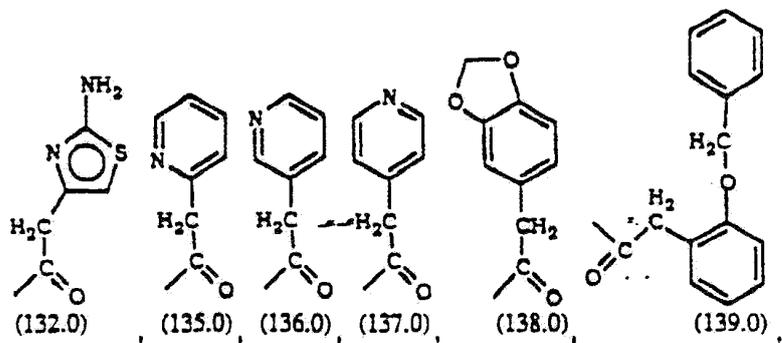
<90>  $R^1$ 이 화학식(82.0)인  $R^1$ 의 예는 또한 화학식

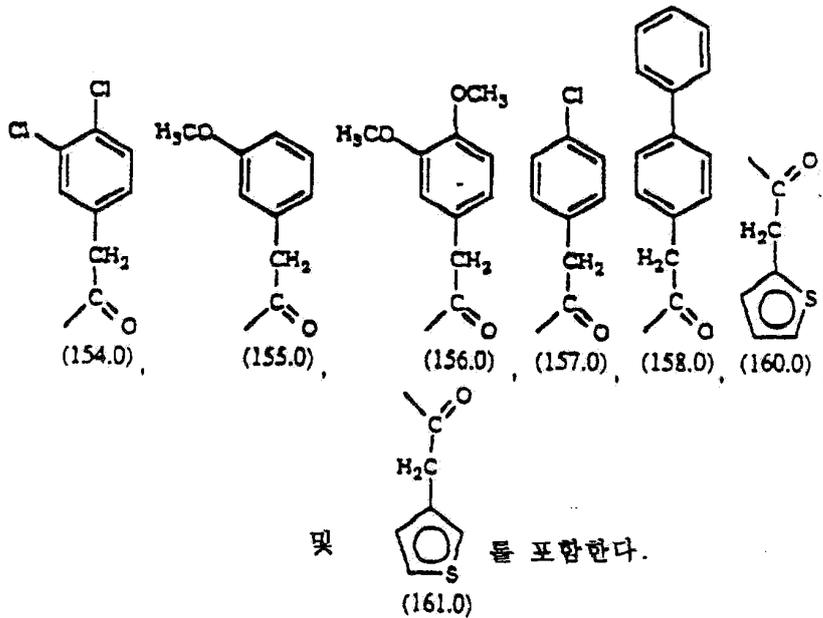


<91> 의 그룹을 포함한다.

<92>  $R^1$ 이 화학식(82.0)인  $R^1$ 의 예는 또한 화학식

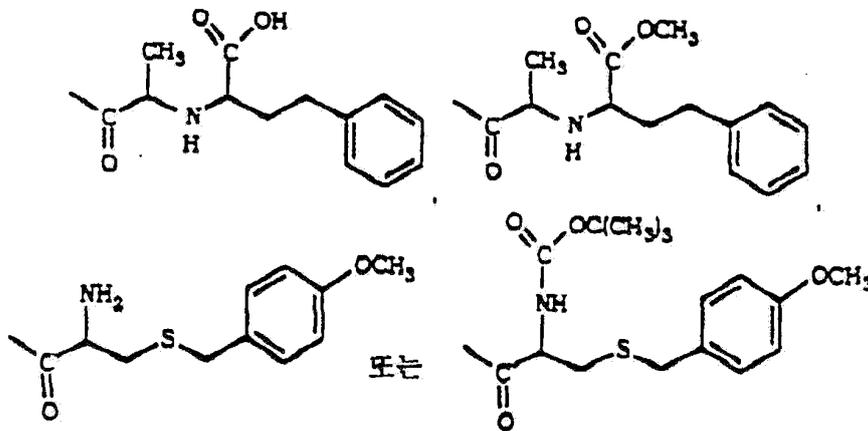






<97>

R<sup>1</sup>의 예는 또한 화학식



<99>

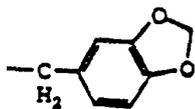
중에서 선택된 그룹을 포함한다.

<100>

R<sup>2</sup> 그룹의 예는 (1) -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [예를 들면, 하기 화학식(84.0)] 및 (2) 치환된 알킬, 예를 들면, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [즉 -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 예를 들면 하기 화학식(86.0) 참조]인 치환된 알킬을 포함한다. 이들 그룹에 대한 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>의 예는 (1) H; (2) 치환된 알킬, 예를 들면, (i) -CN, (ii) 사이클로알킬 (즉, 사이클로프로필 및 사이클로헥실), (iii) 알콕시 (즉, 메톡시), (iv) S-알킬 (즉, -SCH<sub>3</sub>), (v) 아릴 (즉 페닐 및 나프틸), (vi) 치환된 아릴 (즉 클로로페닐, 니트로페닐 및 메톡시페닐), (vii) 헤테로사이클로알킬 (즉, 테트라하이드로푸라닐), (viii) 메틸렌디옥시페닐, (viii) -O-알킬-O-알킬 [즉, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>] 중에서 독립적으로 선택된 치환체를 갖는 알킬; (3) 알킬 [즉, 메틸, 이소프로필, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 n-부틸]; (4) 사이클로알킬 (즉, 사이클로프로필); (5) 헤테로아릴알킬 [즉, -CH<sub>2</sub>-피리딜, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이미다졸릴, -CH<sub>2</sub>-티에닐 및 CH<sub>2</sub>-푸라닐] 및 (6) 아릴 그룹이 치환된 아르알킬 [즉 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]을 포함한다.

<101>

상기 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>에 대한 치환된 알킬 그룹의 예는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-나프틸, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-테트라하이드로푸라닐, -CH<sub>2</sub>-사이클로헥실, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 화학식

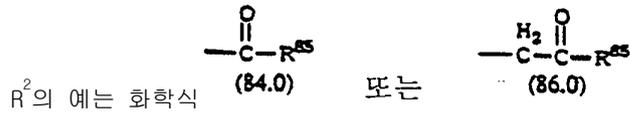


(즉 -CH<sub>2</sub>-메틸렌디옥시페닐) 및 -CH-니트로페닐을 포함한다.

<102>

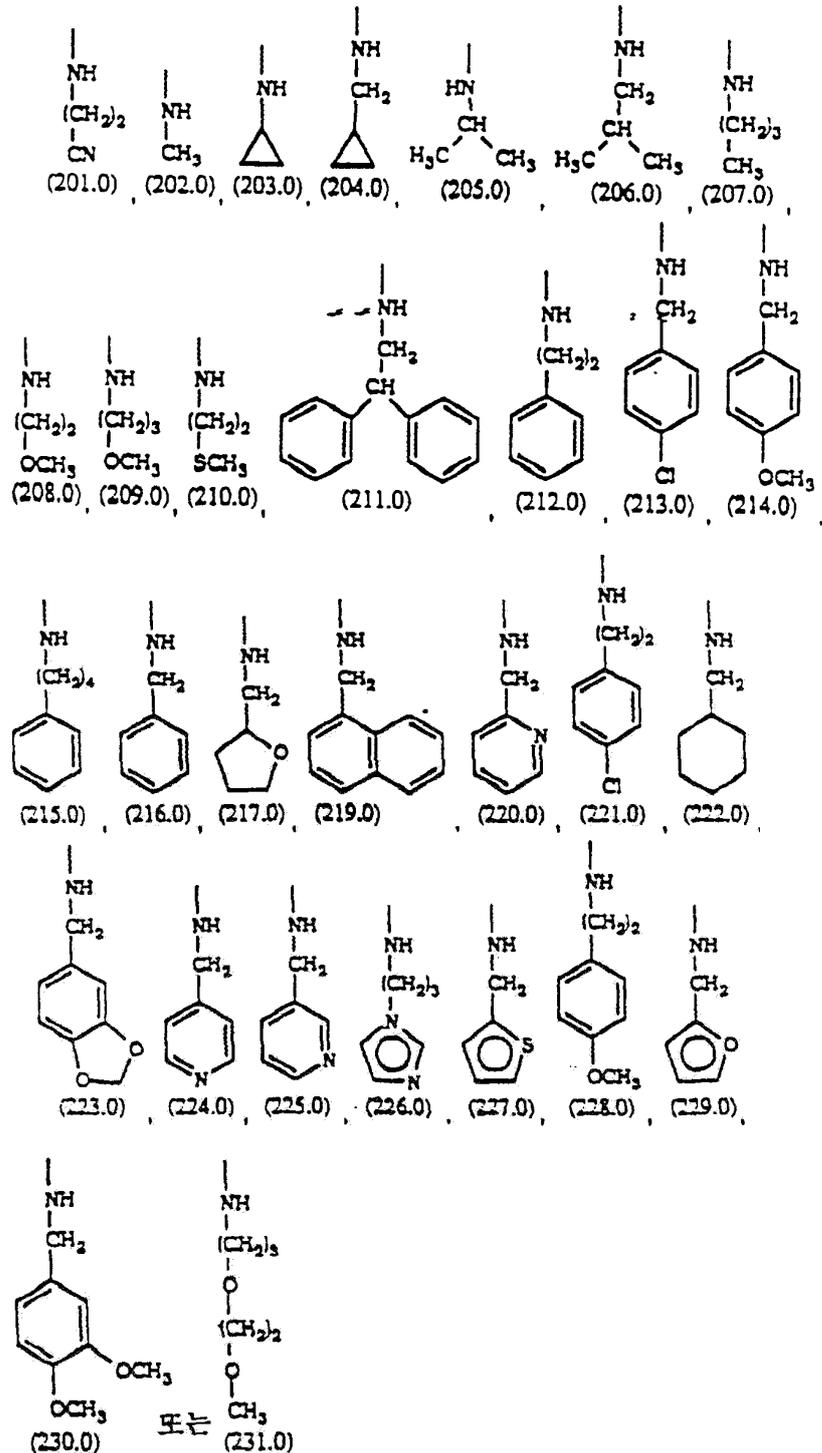
바람직하게는, R<sup>2</sup>는 -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 또는 -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (여기서, 바람직하게는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴중에서 선택되고, 가장 바람직하게는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 H, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로아릴알킬중에서 독립적으로 선택된다)중에서 선택된다.

<103>



<104>

[여기서, 화학식(84.0) 및 (86.0)중 R<sup>65</sup>은 화학식

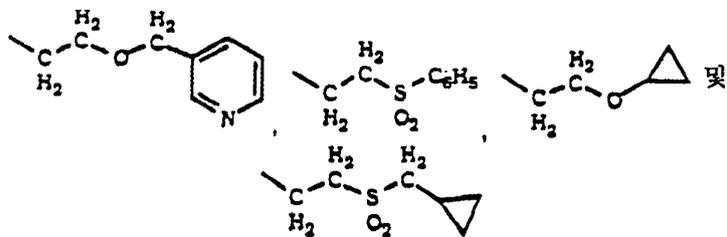


<108>

중에서 선택된다] 그룹을 포함한다.

<109>

R<sup>2</sup> 그룹의 예는 또한 (1) 알킬, (2) 치환된 알킬, 예를 들면 (i) 아릴, (ii) -OR<sup>6</sup>, (iii) -S(O)<sub>r</sub>R<sup>6</sup> 및 (iv) -N(R<sup>6</sup>)-C(O)R<sup>7</sup> 중에서 독립적으로 선택된 치환체를 갖는 알킬 및 (3) -C(O)OR<sup>6</sup>을 포함한다. 이러한 R<sup>2</sup> 그룹의 예는 CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 화학식

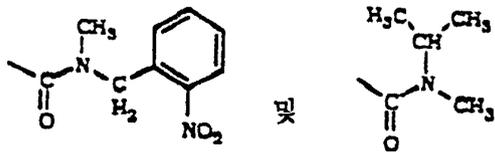


<111>

그룹을 포함한다.

<112>

R<sub>2</sub> 그룹의 예는 또한 화학식

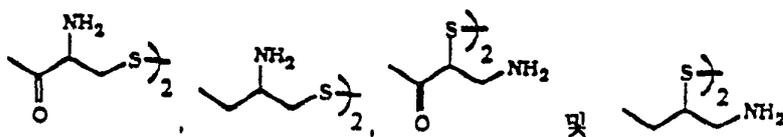


<114>

그룹을 포함한다.

<115>

당해 분야의 숙련가들은 R<sup>1</sup>에 대한 이황화물 이량체가 화학식



<116>

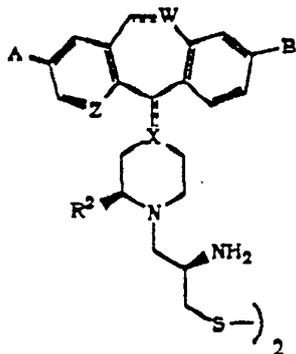
지할 것이다. 으로 나타낼 수 있음을 인

<117>

화학식 1.0의 특정 화합물은 설파이드리드 그룹(즉 -CHSO)(여기서, 설파이드리드 그룹은 반응하여 이량체 화합물중에 이황화물 결합을 형성할 수 있다)을 포함한다. 이러한 이량체의 예는 화학식 1a의 이황화물일 수 있다.

<118>

[화학식 1a]



<120>

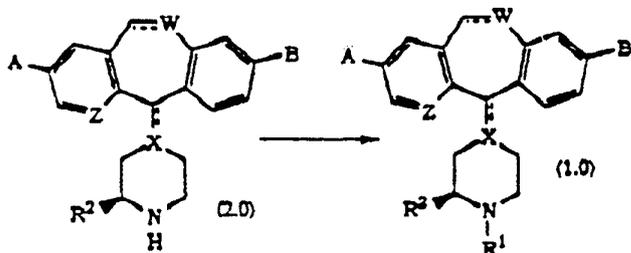
이러한 설파이드리드 그룹은 또한 글루타티온과 같은 기타 티올과의 이황화물을 형성할 수 있다. 화학식 1a의 이황화물을 포함하나 이에 한정되지 않는 이황화물은 본 발명의 범위에 속하며 화학식 1.0의 구조에 포함된다.

<121>

화학식 1.0의 화합물은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 아민(2.0)으로부터 제조할 수 있다.

<122>

[반응식 1]



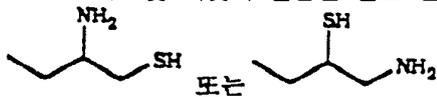
<124>

R<sup>1</sup> 및 이것이 결합된 질소 원자와 함께 아미드를 구성하는 화학식 1.0의 화합물의 경우[여기서, R<sup>1</sup>은 -C(O)-CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>이다], 아민 (2.0)은 DEC, CDI 또는 DCC와 같은 커플링제의 존재하에서 화학식 R<sup>20</sup>-C(O)-OH[여기서, R<sup>20</sup>-C(O)-는 R<sup>1</sup>이다]의 카복실산과 반응한다. 이 반응은 -10°C 내지 100°C, 바람직하게는 0 내지 50°C 및 가장 바람직하게는 실온에서 DMF, THF 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>와 같은 적합한 유기 용매중에서 수행한다. 커플링제가 DCC 또는 DEC인 경우, 이 반응은 바람직하게는 HOBT 및 N-메틸모르폴린의 존재하에서 수행한

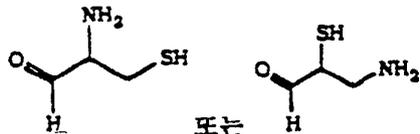
다.

<125> 또는, 아민(2.0)을 화학식  $R^1-L$  [여기서,  $R^1$ 은 상기 정의한 바와 같고  $L$ 은 Cl, Br, I,  $-O-C(O)-R^{40}$  (여기서,  $R^{40}$ 은  $C_1-C_6$  알킬 또는 페닐이다)과 같은 이탈기 또는 화학식  $-OSO_2-R^{20}$  (여기서,  $R^{20}$ 은  $C_1-C_6$  알킬, 페닐,  $CF_3$ , 톨릴 및 *p*-브로모헨닐중에서 선택된다)의 설포네이트 그룹이다]의 화합물과 반응시켜 화학식 1.0의 화합물을 형성할 수 있다. 이 반응은 염기, 바람직하게는 Et<sub>3</sub>N, DMAP, 피리딘 또는 휴니크 염기와 같은 3급 아민 염기의 존재하에 수행한다.

<126>  $R^1$  및 이것이 결합된 질소 원자와 함께 아민을 구성하는, 즉  $R^1$ 이 화학식

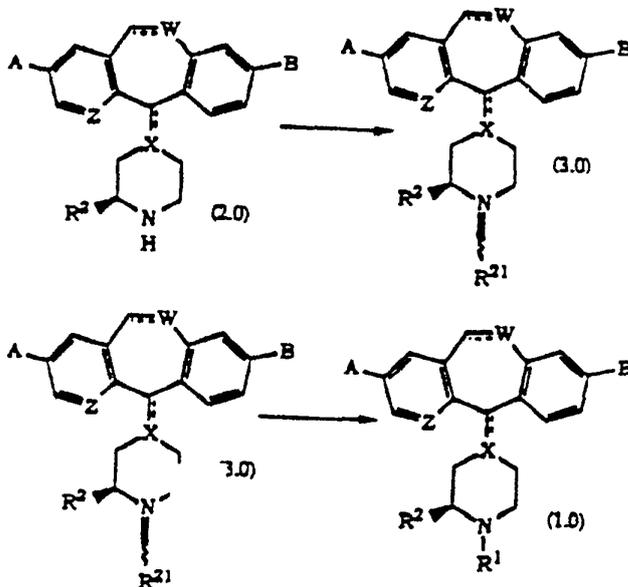


의 그룹인 화학식 1.0의 화합물을 제조하기 위해서는, 반응식 2에 나타난 바와 같이 아민(2.0)을 화학식  $R^1-CHO$ 의 알데하이드(여기서,  $R^1$ 은  $R^1$ 이  $R^1-CH_2$ -에 상응하도록 선택된다. 즉, 화학식



의 알데하이드가 선택된다)와 반응시켜 화합물 (3.0) (여기서,  $R^{21}$ 은 상기 정의한 바와 같다)을 형성시킨다. 이러한 알데하이드의  $-NH_2$  및  $-SH$  그룹은 통상적으로 N-Boc 및 S-Tr 그룹과 같이 각각 보호된다. 이민(3.0)을 화학식 1.0의 화합물을 형성하기에 적합한 반응 조건하에 환원시킨다. 바람직하게는 환원은 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 NaCNBH<sub>3</sub>와 같은 하이드라이드 환원제를 사용하여, 바람직하게는 분자체의 존재하에 수행한다.

<127> [반응식 2]



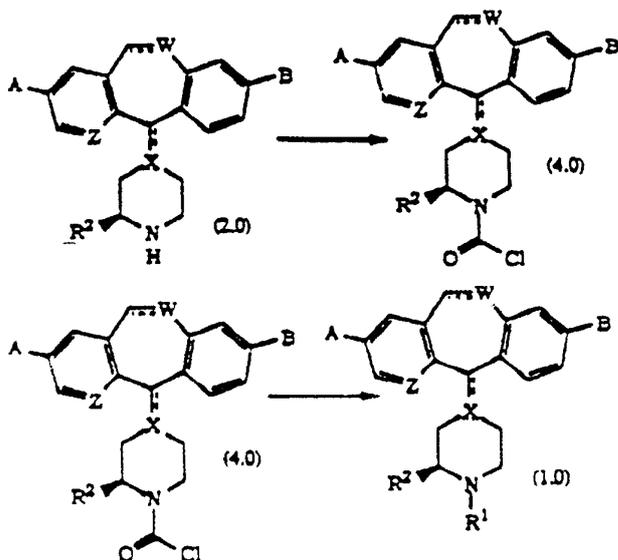
<130> 상술한 반응을 수행할 경우,  $R^1$ 이 아민 티올 그룹과 같은 화학적으로 반응성인 그룹을 포함하는 경우에, 이러한 그룹은 일반적으로 적합한 보호 그룹으로 보호한 후에 제거하여 화학식 1.0의 화합물의 합성을 완료한다. 예를 들어, 아민은 바람직하게는 Boc 보호 그룹으로 보호할 수 있고, 티올은 트리틸(예: 트리페닐메틸) 보호 그룹으로 보호할 수 있다. 탈보호, 즉 이러한 보호 그룹의 제거는 일반적으로 이러한 화학식 1.0의 화합물의 합성중 최종 단계에서 수행한다.

<131>  $R^1$ 이  $-C(O)-NH-R^5$ 인 화학식 1.0의 화합물을 제조하기 위해서는, 화합물(2.0)을 DMF, THF 또는  $CH_2Cl_2$ 와 같은 적합한 용매중에서 당해분야에 공지된 방법을 사용하여 화학식  $R^5-N=C=O$ 의 이소시아네이트와 반응시킨다.

<132> 또는, 아민(2.0)을 포스겐과 반응시켜 반응식 3에서 나타난 바와 같이 화학식(4.0)의 클로로포르메이트 중간체를 형성시킨다. 클로로포르메이트(4.0)는 일반적으로 분리되지 않으며 화학식  $R^5-NH_2$  (여기서,  $R^5$ 은 상술한 바와 같다)의 아민과 반응하여  $R^1$ 이  $-C(O)-NH-R^5$ 인 화학식 1.0의 화합물을 형성한다.

<133>

[반응식 3]



<136>

R<sup>1</sup>이 -C(O)-O-R<sup>5</sup>인 화학식 1.0의 화합물은 3급 아민 염기와 같은 염기의 존재하에 화합물(2.0)을 화학식 R<sup>5</sup>-O-C(O)Cl(여기서, R<sup>5</sup>은 상술한 바와 같다)의 클로로포름에이트와 반응시켜 화학식 1.0의 화합물을 형성시킴으로써 제조할 수 있다. 또는, 화학식 1.0의 화합물[여기서, R<sup>1</sup>은 -C(O)-O-R<sup>5</sup>이다]을 화합물(4.0)과 화학식 R<sup>5</sup>-OH의 알콜과 반응시킴에 의해 제조할 수 있다.

<137>

화학식 1.0의 특정 화합물은 표준 반응 조건을 사용하여 화학식 1.0의 다른 화합물로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, R<sup>2</sup>가 -CO<sub>2</sub>H인 [즉, R<sup>2</sup>가 -C(O)OR<sup>6</sup>이고 R<sup>6</sup>이 H인] 화학식 1.0의 화합물은 R<sup>2</sup>가 CH<sub>2</sub>=CH인 화학식 1.0의 화합물을 가오존분해한 후 수득되는 알데하이드를 산화시켜 제조할 수 있다.

<138>

R<sup>2</sup>가 -C(O)OR<sup>6</sup>(여기서, R<sup>6</sup>은 수소 이외의 것이다)인 화합물은 화학식 1.0의 화합물(여기서, R<sup>2</sup>은 -CO<sub>2</sub>H이다)을 SOCl<sub>2</sub> 또는 옥살릴 클로라이드를 처리한 후, 화학식 R<sup>6</sup>OH(여기서, R<sup>6</sup>은 상술한 바와 같다)의 알콜로 처리하여 제조할 수 있다. 유사하게, R<sup>2</sup>가 -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>인 화학식 1.0의 화합물은 R<sup>2</sup>가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 1.0의 화합물로부터 알콜 R<sup>6</sup>OH 대신에 화학식 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>NH의 아민을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 제조할 수 있다. 또는, R<sup>2</sup>가 -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>인 화학식 1.0의 화합물은 R<sup>2</sup>가 -CO<sub>2</sub>H인 화학식 1.0의 화합물을 DCC 또는 DEC와 같은 커플링제의 존재하에 화학식 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>NH의 아민과 반응시킴에 의해 제조할 수 있다.

<139>

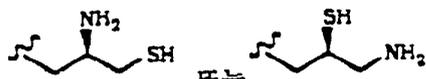
유사한 방식으로, R<sup>2</sup>가 화학식 -C(O)OR<sup>6</sup> 또는 -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>의 그룹에 의해 치환된 알킬인 화학식 1.0의 화합물은 R<sup>2</sup>가 CH<sub>2</sub>=CH인 화학식 1.0의 화합물을 적절한 알케닐 그룹[즉, 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH(여기서, p는 1,2,3,4 등이다)의 그룹]으로 대체시킴에 의해 R<sup>2</sup>가 -CO<sub>2</sub>H, -C(O)OR<sup>6</sup> 또는 -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>인 화합물을 제조하는 상기한 공정과 동일한 공정에 의해 제조할 수 있다.

<140>

R<sup>2</sup>가 화학식 -S(O)<sub>t</sub>R<sup>6</sup>(여기서, t는 1 또는 2이다)의 치환체를 포함하는 화학식 1.0의 화합물은 R<sup>2</sup>가 화학식 -S(O)<sub>t</sub>R<sup>6</sup>(여기서, t는 0이다)의 치환체를 포함하는 화학식 1.0의 유사한 화합물을 과산, 바람직하게는 MCPBA와 같은 적합한 산화제를 사용하여 산화시킴에 의해 제조할 수 있다.

<141>

당해 분야의 숙련가들은 R<sup>1</sup>이 화학식

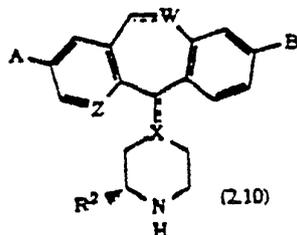


<142>

의 그룹인 경우와 같은 몇몇 경우에 상기 한 바와 같은 전환을 위해서는 화학식 1.0의 화합물로 R<sup>1</sup> 그룹을 도입시키기 전에 산화가 수행되어야 함을 인지할 것이다.

<143>

아민(2.0)은 적절한 키랄 출발 물질을 사용하여 광학 활성 형태로 제조하거나 또는 라세믹 출발 화합물을 사용하여 입체이성체 화합물의 혼합물을 수득한 다음 이를 분할 또는 키랄 HPLC에 의해 분리하여 목적한 화합물(2.0)을 수득할 수 있다. 예를 들어, 화합물(2.0) 및 (2.10)은 키랄 산과 같은 적합한 분할제를 사용하는 전통적인 분할법에 의해 분리될 수 있는 입체이성체성 아민이다. 키랄 산 분할제는 당해 분야에 공지되어 있으며 D- 또는 L-말산, D- 또는 L-타르타르산, 디-p-톨루오일-D-타르타르산, 디-p-톨루오일-L-타르타르산, 디-벤조일-D-타르타르산 및 디-벤조일-L-타르타르산과 같은 화합물을

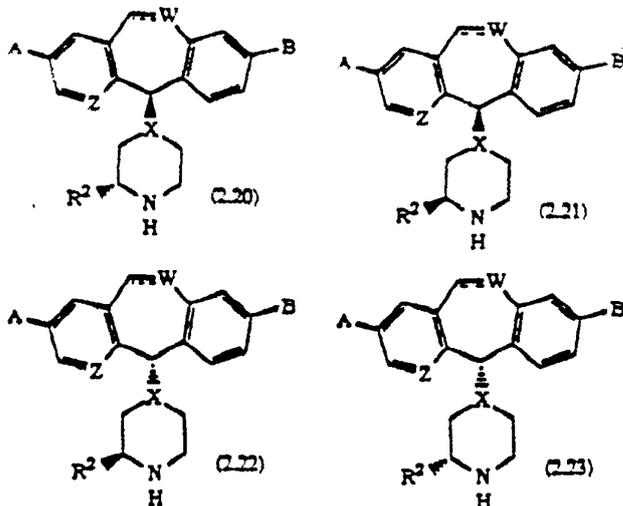


포함한다. 또는, 입체이성체성 아민(2.0) 및 사용하여 분리할 수 있다.

은 표준 방법을 통한 키랄 HPLC를

<144>

예를 들어, X가 N 또는 CH인 화합물(2.0) 및 (2.10)의 경우에, 상기 화합물의 4개 이상의 화합물의 입체이성체 즉, 화합물(2.20), (2.21), (2.22) 및 (2.23)가 존재할 수 있다.



<147>

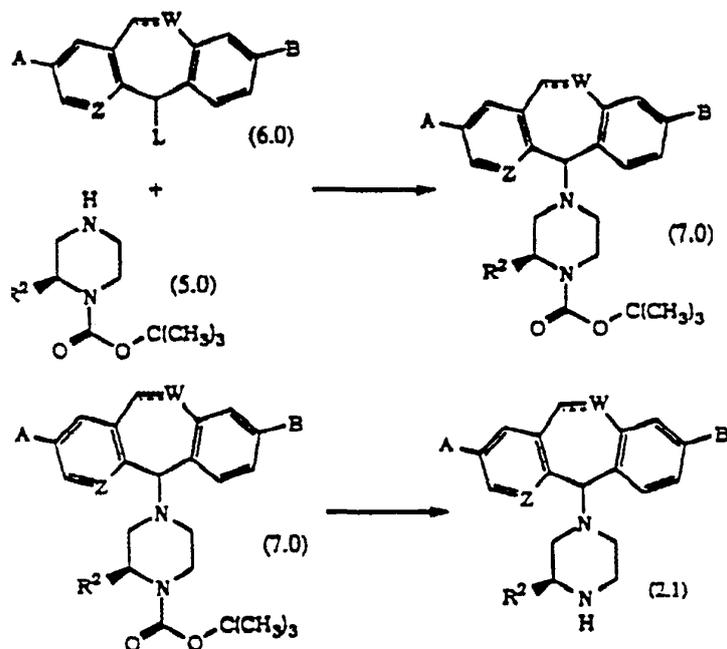
화합물(2.20) 및 (2.22), 또는 (2.21) 및 (2.23)과 같은 부분입체이성체는 통상적으로 크로마토그래피와 같은 통상의 방법을 사용하여 분리할 수 있다. 분할방법은 화합물(2.20) 및 (2.21), 또는 (2.22) 및 (2.23)과 같은 에난티오머의 분리에 필요하다.

<148>

화합물(2.1)의 아민, 즉 X가 N인 화학식(2.0)의 아민은 R<sup>2</sup>가 상술한 바와 같은 화합물(5.0)의 피페라진 유도체 및 L이 상술한 바와 같은 이탈기이고 A, B, W 및 Z가 상술한 바와 같은 화학식(6.0)의 화합물로부터 반응식 4에 나타낸 방법을 경유하여 제조할 수 있다.

<149>

[반응식 4]



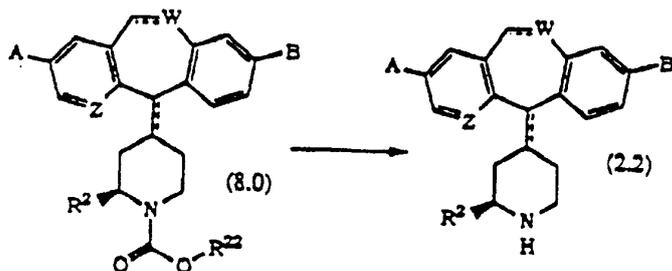
<152>

반응식 4의 방법에서, 피페라진(5.0)은 3급 아민 염기와 같은 염기의 존재하에 화합물(6.0)과 반응시켜 화합물(7.0)을 형성시킨다. 다음 화합물(7.0)을 적합한 산(예: TFA, HCl 또는 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)을 사용하여 디옥산 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>과 같은 용매중에서 가수분해시켜 아민 (2.1)을 수득한다.

<153>

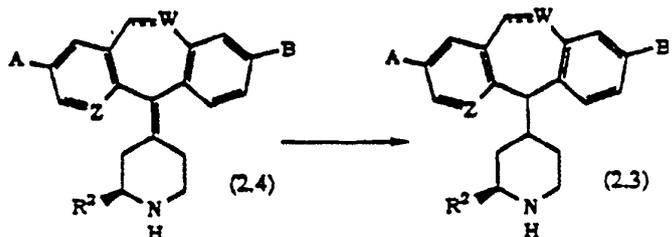
화학식(2.2)의 아민, 즉 X가 C 또는 CH인 아민(2.0)은 화학식(8.0)(여기서, R<sup>22</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 바

람직하게는 에틸 또는 t-부틸이고, R<sup>2</sup>, A, W 및 Z는 상술한 바와 같다)의 카바메이트 화합물을 가수분해함에 의해 제조할 수 있다. 이 가수분해는 적합한 산(예: HCl)을 사용하여, 디옥산과 같은 용매중에서 수행한다.



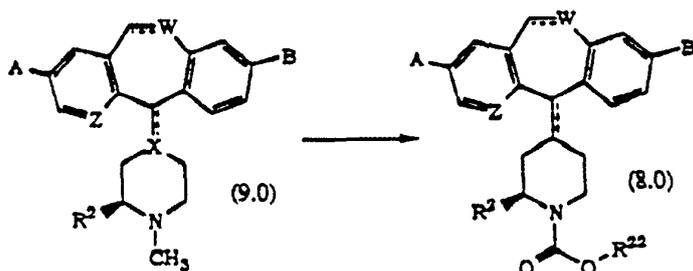
&lt;155&gt;

화학식(2.3)의 아민, 즉 X가 CH인 화학식(2.0)의 아민은 화학식(2.4)의 아민, 즉 X가 C인 화학식(2.0)의 아민을 환원시켜 제조할 수 있다. 환원은 통상적으로 적합한 환원제(예: DIBAL-H 또는 LiAlH<sub>4</sub>)를 사용하여 THF 또는 톨루엔과 같은 용매중, 바람직하게는 30 내지 100°C의 온도에서 수행한다.



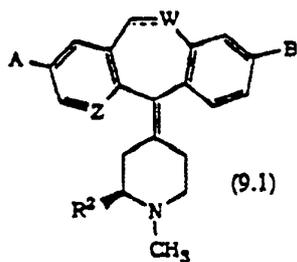
&lt;157&gt;

카바메이트 (8.0)는 X가 C 또는 CH이고, A, B, W 및 Z가 상술한 바와 같은 N-메틸 화합물(9.0)을 화학식 R<sup>22</sup>OC(O)Cl의 알킬 클로로포름에이트(여기서, R<sup>22</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 바람직하게는 에틸이다)와 반응시킨 후 미국 특허 제4,282,233호 및 제 4,335,036호에 기술된 바와 실질적으로 동일한 방법으로 제조할 수 있다.



&lt;159&gt;

화합물



&lt;160&gt;

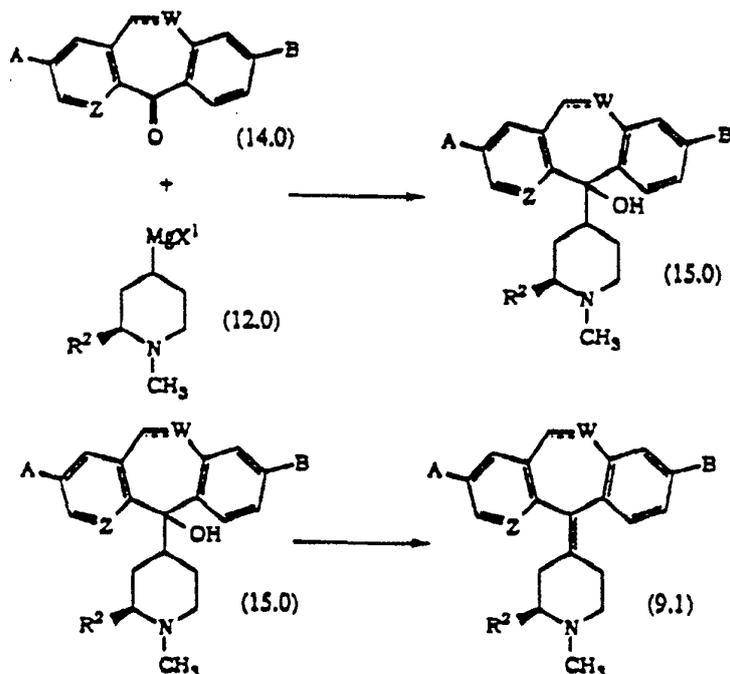
즉 X가 C인 화합물(9.0)은 미국 특허 제 3,326,924호 및 PCT 국제 공보 제W0/92/20681호 및 제W093/02081호에 기술된 방법을 통해 제조할 수 있다.

&lt;161&gt;

화합물(9.1)은 화합물(12.0)의 그리나드 시약 및 케톤(14.0)(여기서, A, B, W 및 Z는 상술한 바와 같다)으로부터 반응식 5에 나타난 방법을 통해 제조할 수 있다.

&lt;162&gt;

[반응식 5]



&lt;164&gt;

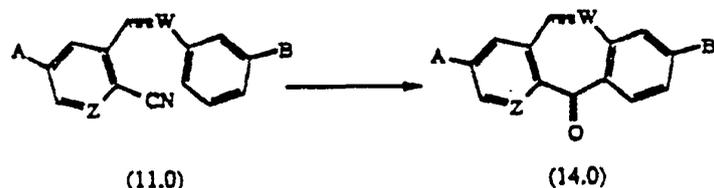
반응식 5의 방법에서, 그리나드 시약(12.0)을 케톤(14.0)과 반응시켜 화합물 (15.0)을 형성한다. 이 반응은 일반적으로 무수 조건하, THF, Et<sub>2</sub>O 또는 톨루엔과 같은 불활성 용매중에서 0 내지 75°C의 온도에서, 수득되는 중간체를 통상적으로 수성산(즉 수성 HCl)을 사용하여 가수분해하여 알콜(15.0)을 형성시킴으로써 수행한다. 또는, 기타 유기금속성 시약을 유기리튬 시약 [즉, MgX<sup>1</sup>가 Li로 대체된 화합물(12.0)]과 같은 그리나드 시약 대신에 사용할 수 있다.

&lt;165&gt;

화합물(15.0)은 H<sup>2</sup>SO<sup>4</sup>와 같은 산으로 처리함으로써 탈수시켜 화합물(9.1)을 형성시킨다.

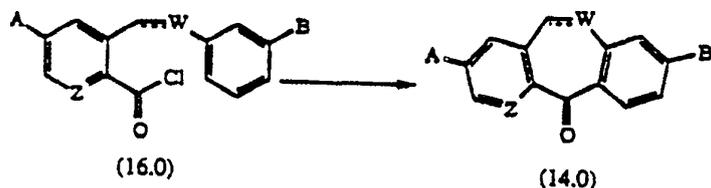
&lt;166&gt;

케톤(14.0)은 문헌[참조: J. Med. Chem. 4238(1992)], 미국 특허 제 5,089,496호 및 국제 공보 제W092/20681호 및 제W093/02081호에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 후술한 바와 같은 CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H와 같은 강산을 사용하여 -15 내지 100°C에서 니트릴(11.0)을 폐환시켜 이민 중간체를 형성시키고 이를 물 또는 수성산으로 가수분해하여 케톤(14.0)을 형성시킨다.



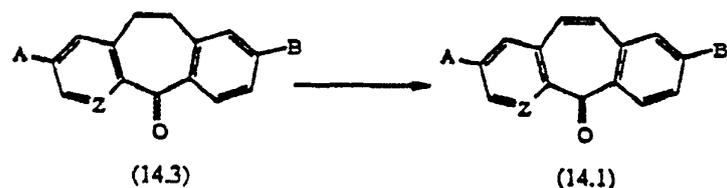
&lt;168&gt;

또는, 산 클로라이드(16.0)를 분자내 프리델-크라프츠 아실화하여 목적하는 케톤(14.0)을 제공할 수도 있다. 반응은 불활성 용매 중에서 및 루이스 산[예: 염화알루미늄]의 존재하에서 통상적인 프리델-크라프츠 조건하에 수행할 수 있다.



&lt;170&gt;

케톤(14.1), 즉 W가 CH인 화합물(14.1)은 화합물(14.3), 즉 W가 CH<sub>2</sub>인 화합물(14.0)을 아세트산 중에서 SeO<sub>2</sub>와 함께 가열함으로써 제조할 수 있다.



&lt;172&gt;

산 클로라이드(16.0)은 화합물(11.0)을 상응하는 카복실산으로 가수분해시키고 수성 산[예: 수성 HCl]과 함께 가열한 다음, 산을 당해 분야에 공지된 표준 조건[예를 들면, SOCl<sub>2</sub> 또는 옥살릴 클로라이드

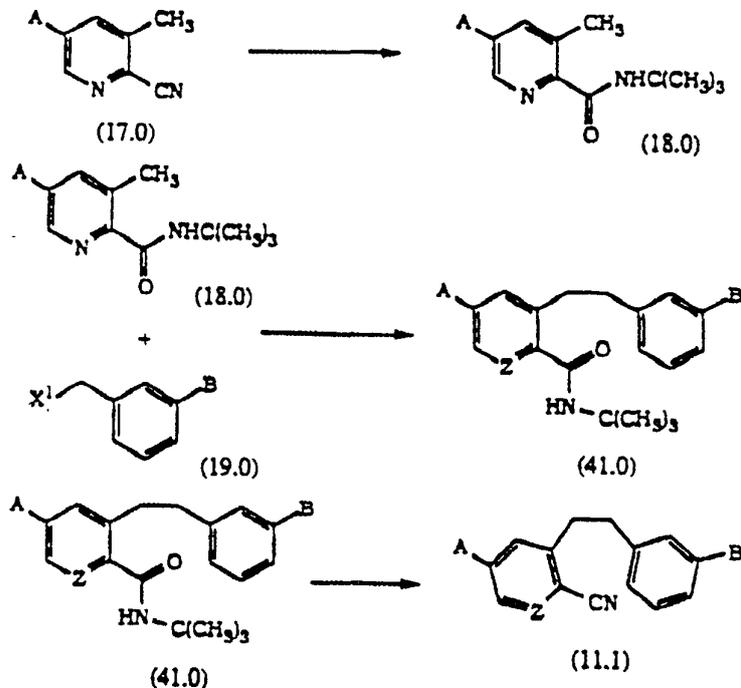
로 처리함]하에 산 클로라이드(16.0)로 전환시킴으로써 수득할 수 있다.

<173>

화합물(11.1), 즉 W가 CH<sub>2</sub>인 화합물(11.0)은 공지되어 있거나 일반적으로 반응식 6에 기재된 방법으로 제조할 수 있다. 반응식 6의 방법에 따라, t-부탄올 중의 A가 상기한 바와 같은 화합물(17.0)의 용액을 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>의 존재하에 가열하여 t-부틸아미드(18.0)를 형성시킨다. t-부틸아미드(18.0)를 -100℃ 내지 0℃, 바람직하게는 -60 내지 -20℃에서 n-부틸리튬과 같은 알킬리튬 시약과 반응시킨 다음, NaBr 및 벤질 할라이드(19.0)[여기서, X<sup>1</sup>은 Cl, Br 또는 I이고 B는 상기한 바와 같다]와 반응시켜 화합물(41.0)을 형성시킨다. 화합물(41.0)을 적합한 용매[예: 톨루엔]중에서 30 내지 120℃에서, 바람직하게는 환류시켜 POCl<sub>3</sub>와 처리하여 화합물(11.1)을 형성시킨다.

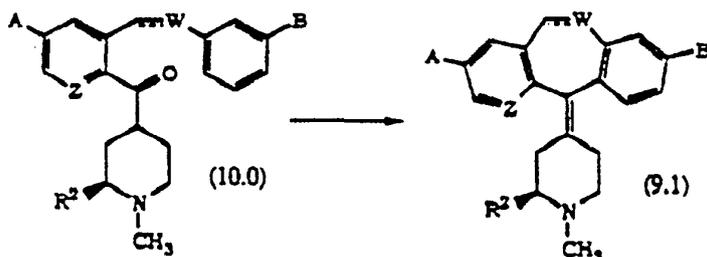
<174>

[반응식 6]



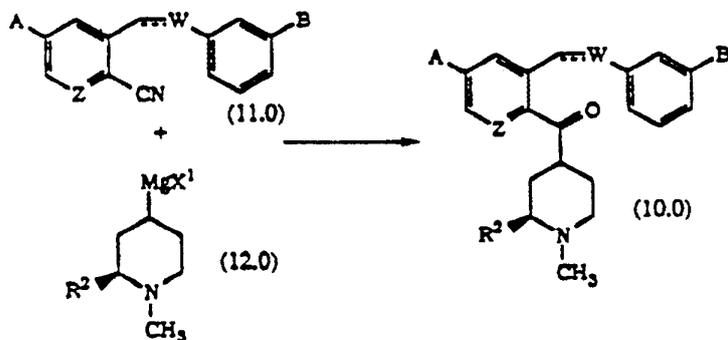
<176>

화합물(9.1)은 또한 R<sup>2</sup>, A, B, Z 및 W가 상기한 바와 같은 케톤(10.0)을 폐환시켜 제조할 수 있다. 폐환은 화합물(10.0)을 상기한 산, 예를 들면, HF/BF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>와 같은 슈퍼산으로 처리함으로써 수행한다. 반응은 순수하게 수행할 수 있거나 적합한 용매[예: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]의 존재하에 수행할 수 있다. 폐환에 HF/BF<sub>3</sub>가 사용되는 경우, 반응은 일반적으로 -60 내지 10℃, 바람직하게는 -50 내지 5℃에서 수행하고, 반응 시간은 생성물(9.1)과 HF를 반응시킴으로써 유발되는 부반응을 최소화시키도록 조절한다. 슈퍼산이 CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H인 경우, 반응은 전형적으로 25 내지 150℃, 바람직하게는 40 내지 120℃에서 수행한다. 전형적으로 1.5 내지 30 당량의 과량의 슈퍼산이 일반적으로 사용된다.



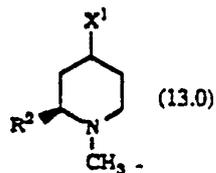
<178>

화합물(10.0)은 A, B, Z 및 W가 상기한 바와 같은 화합물(11.0)을 X<sup>1</sup>이 Cl, Br 및 I이고 R<sup>2</sup>가 상기한 바와 같은 그리나드 시약(12.0)과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응은 일반적으로 불활성 용매[예: THF, Et<sub>2</sub>O 또는 톨루엔]중에서 무수 조건하에 전형적으로 수성 산[예: HCl]을 사용하여 생성된 중간체를 가수분해하여 0 내지 75℃의 온도에서 수행하여 케톤(10.0)을 형성시킨다. 또한, 또 다른 유기 금속성 시약을 그리나드 시약[예: 유기 리튬 시약] 대신 사용할 수 있다.



&lt;180&gt;

그리나드 시약(12.0)은 당해 분야에 공지된 표준 방법을 통한 Mg 금속을 사용하여  $X^1$ 이 Cl, Br 및 I이고  $R^2$ 가 상기한 바와 같은 상응하는 할로 화합물(13.0)로부터 제조할 수 있다. 유사하게, 동족체 유기 리튬 화합물은, 알킬리튬 화합물, 예를 들면, t-부틸리튬을 사용하여, 표준 방법, 예를 들면, 금속 전환반응을 통해 할라이드(13.0)로부터 제조할 수 있다.



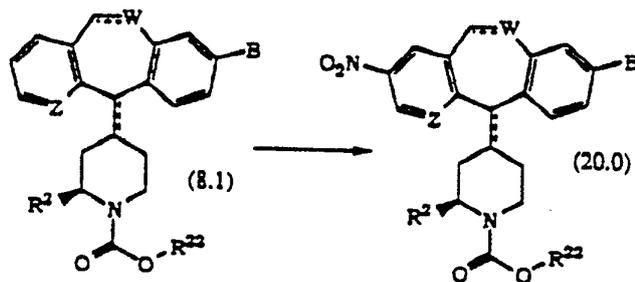
&lt;182&gt;

$X^2$ 가 Br 또는 I인 아민(2.5)[즉, A가 Br 또는 I이고, X가 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 또는 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>인 아민 (2.0)]은 반응식 7에 나타낸 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

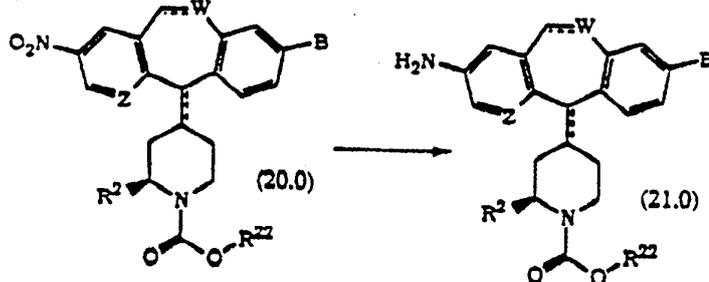
&lt;183&gt;

[반응식 7]

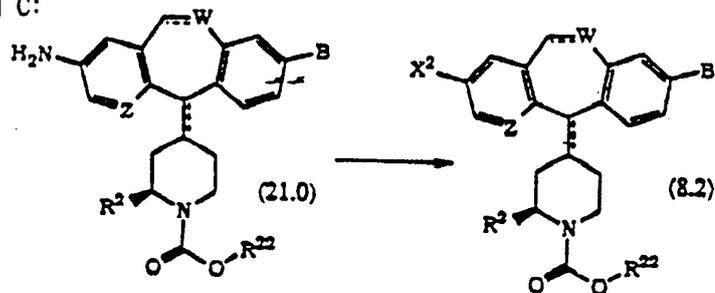
단계 A:



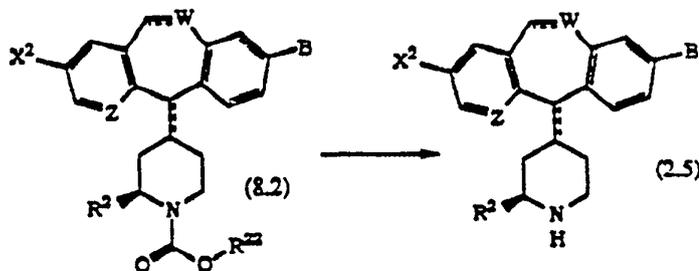
단계 B:



단계 C:



단계 D:



<188> 반응식 7의 단계 A에서, 화합물(8.1), 즉 A가 H인 화합물(8.0)을  $-30$  내지  $20^{\circ}\text{C}$ , 바람직하게는 약  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 테트라부틸암모늄 니트레이트, 및 적합한 용매[예:  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ] 중의 TFAA와 반응시켜  $\text{R}^{22}$ , B, W, Z 및  $\text{R}^2$ 가 상기한 바와 같은 화합물(20.0)을 형성시킨다.

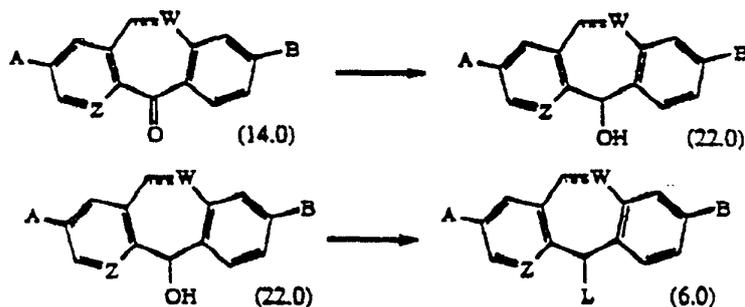
<189> 단계 B에서, 화합물(20.0)을 극성 용매[예:  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콜, 바람직하게는 EtOH] 중에서  $40$  내지  $100^{\circ}\text{C}$ , 바람직하게는  $50$  내지  $80^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 적합한 환원제, 예를 들면, Fe와  $\text{CaCl}_2$ 의 혼합물과 함께 가열하여  $\text{R}^{22}$ , W, Z 및  $\text{R}^2$ 가 상기한 바와 같은 화합물(21.0)을 형성시킨다.

<190> 단계 C에서, 화합물(21.0)을  $\text{X}^2$ 가 Br 또는 I이고,  $\text{R}^{22}$ , B, W, Z 및  $\text{R}^2$ 가 상기한 바와 같은 할라이드(8.2)로 전환시킨다.  $\text{X}^2$ 가 Br인 화합물(8.2)을 형성시키기 위하여, 화합물(21.0)을  $-30$  내지  $15^{\circ}\text{C}$ , 바람직하게는  $-10$  내지  $10^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서  $\text{Br}_2$  및 HBr로 처리하여 브로마이드[즉,  $\text{X}^2$ 가 Br인 화합물(8.2)]를 형성시킨다.  $\text{X}^2$ 가 I인 화합물(8.2)을 제조하기 위하여, 화합물(21.0)을  $30$  내지  $100^{\circ}\text{C}$ , 바람직하게는  $50$  내지  $70^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 적합한 용매[예: 벤젠]중에서  $\text{I}_2$ 로 처리하여 요오다이드[즉,  $\text{X}^2$ 가 I인 화합물(8.2)]를 형성시킨다.

<191> 단계 D에서, 아민(8.2)을 화합물(8.0) 및 (7.0)에 대하여 상기한 바와 실질적으로 동일한 방법으로 가수분해하여 아민(2.5)을 수득한다.

<192> 화합물(6.0)을 반응식 8에 나타난 방법으로 케톤(14.0)으로부터 제조할 수 있다.

<193> [반응식 8]



<195> 반응식 8의 방법에서, 케톤(14.0)을 적합한 용매, 예를 들면, THF,  $\text{Et}_2\text{O}$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  알콜중에서 하이드라이드 환원제, 바람직하게는  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$  또는  $\text{NaCNBH}_3$ 를 사용하여 사용된 특별한 환원제에 따라 선택되는 온도 및 용매로 환원시켜 알콜(22.0)을 형성시킨다. 일반적으로, 수소화붕소, 예를 들면,  $\text{NaBH}_4$  및  $\text{NaCNBH}_3$ 를  $0$  내지  $50^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 알콜 용매와 함께 사용하면, 보다 반응성인 수소화알루미늄, 예를 들면,  $\text{LiAlH}_4$ 를  $-40$  내지  $60^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 용매, 예를 들면, THF 또는  $\text{Et}_2\text{O}$  중에서 사용한다.

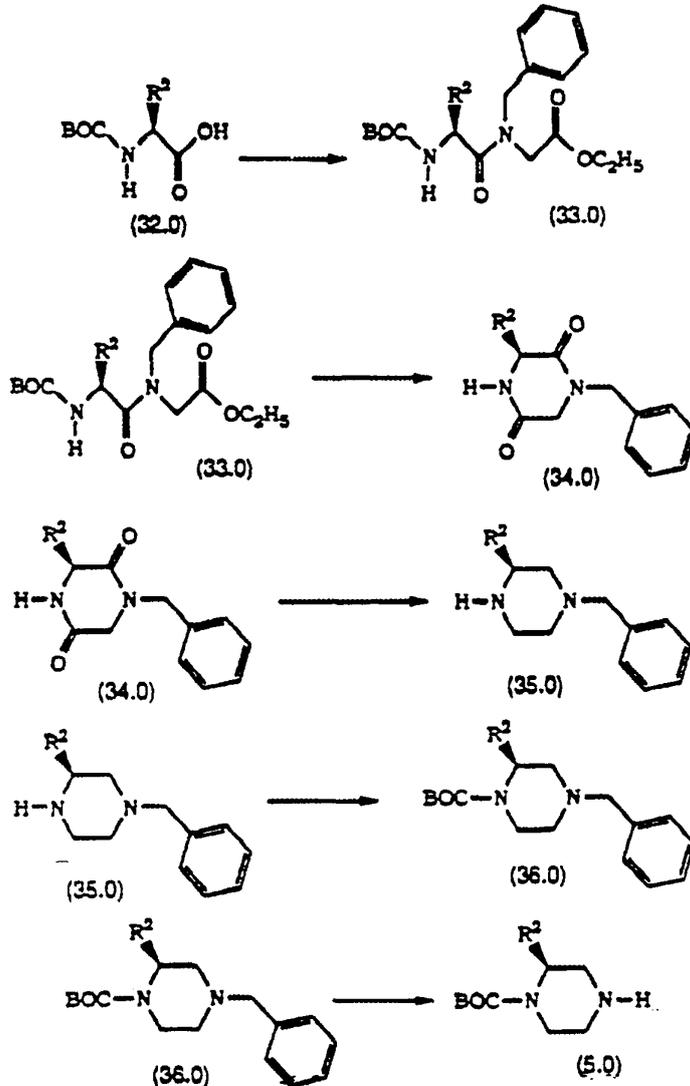
<196> 알콜(22.0)을 화합물(6.0)으로 전환시킨다. L이 할로인 화합물(6.0)을 제조하기 위하여, 알콜(22.0)을 할로겐화제, 예를 들면,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{SOBr}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{PBr}_5$ , 또는  $\text{Ph}_3\text{P}$ 와  $\text{I}_2$  또는  $\text{Br}_2$ 의 혼합물과 반응시킨다. L이 그룹  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{40}$  또는  $-\text{O}(\text{S})_2\text{R}^{22}$ 인 화합물(6.0)을 제조하기 위하여, 알콜

(22.0)을 염기, 바람직하게는 3급 아민 염기의 존재하에 산 클로라이드  $R^{40}C(O)Cl$  또는 무수물  $R^{40}C(O)OC(O)R^{40}$ 과 각각 반응시킨다.

<197> 화합물(5.0)을 국제공개공보 제W095/00497호에 기술된 바와 실질적으로 동일한 방법으로 제조할 수 있다.

<198> 반응식 12는  $R^2$ 가 H, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐인 2-치환된 피페라진의 합성뿐만 아니라,  $R^2$ 가 알킬, 알케닐, 또는 치환 그룹 1), 2), 3), 5), 6) 및 4)로 치환된 알킬닐인 2-치환된 피페라진(여기서, t는 0이다)의 합성을 기재하고 있으며, 단  $R^6$  및  $R^7$ 은  $-C(O)R^{14}$  또는  $-SOR^{14}$ 에 의해 치환된 그룹일 수 없다.

<199> [반응식 12]



<202> 반응식 12에서, BOC 보호된 아미노산(32.0)은 시판되거나 당해 분야에 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 아미노산(32.0)을 적합한 용매[예: DMF,  $CHCl_3$  또는  $CH_2Cl_2$ ] 중에서 커플링제, 예를 들면, DCC 또는 DEC를 사용하여 N-벤질글리신 에틸 에스테르와 커플링시켜 화합물(33.0)을 생성한다. 일반적으로, 이러한 반응은 0 내지 35°C, 바람직하게는 약 25°C에서 수행한다.

<203> 화합물(33.0)의 BOC 보호 그룹을 표준 방법, 예를 들면, 산, 바람직하게는 TFA 또는 HCl을 사용하여,  $CHCl_3$  또는 디옥산과 같은 적합한 용매중에서 0°C 내지 50°C, 바람직하게는 25°C에서 처리함에 의해 가수분해하고, 탈보호된 디펩타이드를 염기로 처리함으로써 폐환시켜 화합물(34.0)을 생성한다.

<204> 화합물(34.0)은 환류하는  $Et_2O$  또는 THF중에서 하이드라이드 환원제, 바람직하게는  $LiAlH_4$ 를 사용하여 환원시켜 화합물(35.0)을 수득한다. 이 피페라진 (35.0)을 당해 분야에 공지된 방법에 의해 BOC 그룹으로 보호시켜 화합물(36.0)을 수득한다.

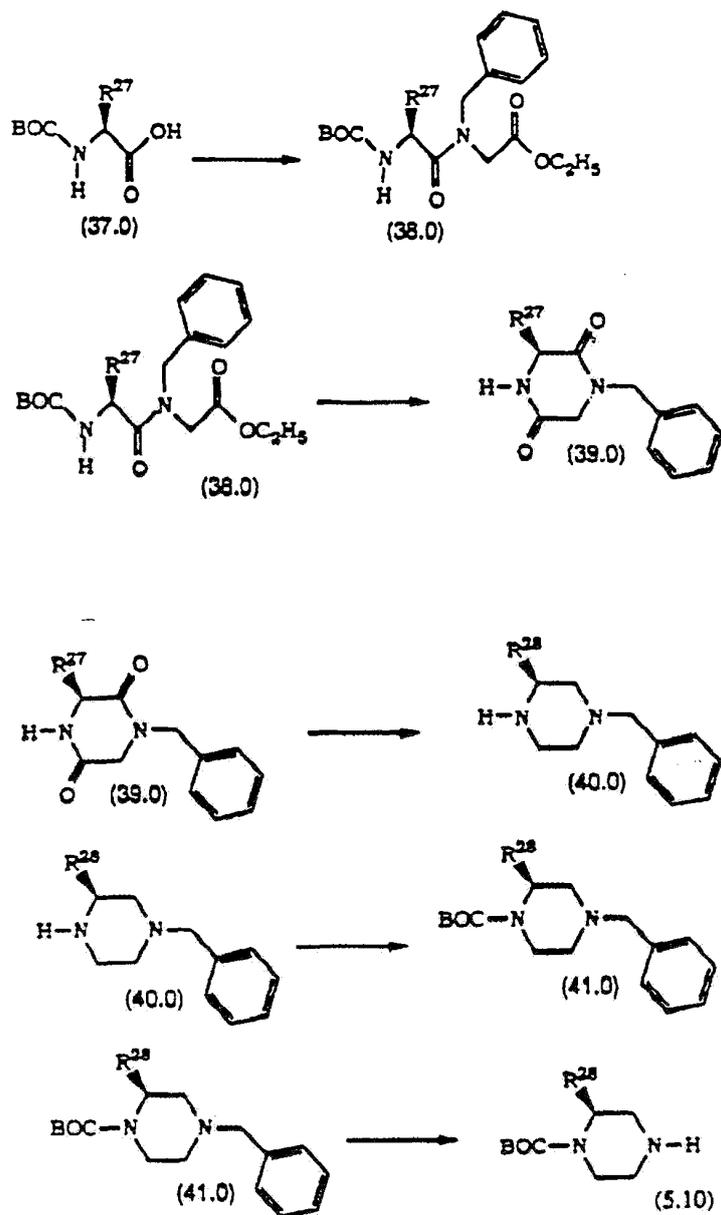
<205> 화합물(36.0)의 N-벤질 그룹은 촉매적 수소화(즉, 1 내지 100psi, 바람직하게는 약 60psi의 압력에 Pd/C 및 수소를 사용함)시켜 화합물(5.0)을 수득한다.

<206>  $R^2$ 가 그룹 1), 3) 5) 또는 4)로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이고, t가 0이며,  $R^6$  또는  $R^7$ 이  $-C(O)R^{14}$  또는  $-S(O)_2R^{14}$ 로 치환된 화합물(5.0)은 반응식 13에 따른 방법에 의해 제조한다.  $R^2$ 가  $-C(O)NR^{6,7}$

또는  $-C(O)OR^6$ 이거나,  $R^2$ 가 그룹 6), 7), 8), 9), 10), 11), 12), 13) 또는 4)로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이고,  $t$ 가 1 또는 2인, 상기 정의한 바와 같은 화합물(5.0)은 또한 반응식 2의 방법에 따라 제조한다.

&lt;207&gt;

[반응식 13]



&lt;210&gt;

반응식 13에서,  $R^{27}$ 이  $-OH$  그룹 또는  $-COOH$  그룹에 의해 치환된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 그룹인 화합물(37.0)의 출발 아미노산(또는 이의 상응하는 에스테르)은 시판되거나 당해 분야에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물(37.0)을 반응식 12의 처음 4개의 단계에서 기술한 방법에 따라 반응시켜  $R^{28}$ 이 하이드록시 치환된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 그룹인 화합물(40.0)을 수득한다.

&lt;211&gt;

다음 화합물(40.0)은 BOC그룹으로 보호한 후 반응식 12의 단계 5 및 6에 기술한 방법에 따라 탈벤질화시켜 화합물(5.10), 즉  $R^2$ 가 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 그룹인 화합물(5.0)을 수득한다.

&lt;212&gt;

$R^{28}$ 이  $-CH_2$  아인 화합물(5.10)을 산화시켜  $R^2$ 가  $-COOH$ 인 상응하는 카복실 그룹을 수득한다. 이후에, 카복실 그룹을 에스테르화시켜  $R^2$ 가  $-C(O)OR^6$ 인 화합물을 수득하거나, 당해 분야에 공지된 방법에 의해 아미드로 전환시켜  $R^2$ 가  $-C(O)NR^6R^7$ 인 화합물을 수득한다.

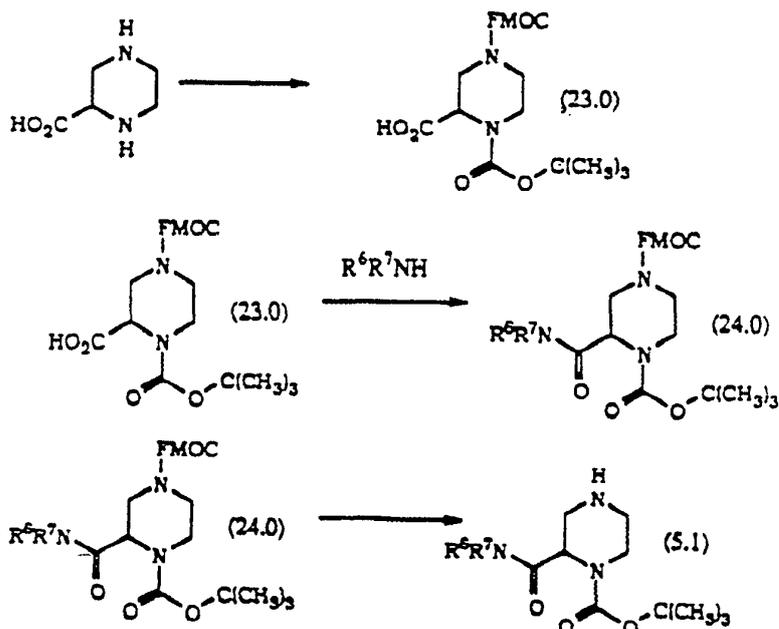
&lt;213&gt;

화합물(5.10)의  $R^{28}$ 의 하이드록실 그룹은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 클로로, 메실옥시 또는 토실옥시와 같은 이탈기로 전환시킬 수 있다. 이후에, 이탈기를 각종 친핵체로 대체하여 화합물(5.0)의 다른 화합물을 수득한다: 예를 들면 유기금속 시약과 반응시켜  $R^2$ 가 치환체 1)로 치환된 화합물을 수득하거나; 티올과 반응시켜  $R^2$ 가 4)로 치환된  $t$ 가 0인 화합물을 수득하거나; 설페닐 시약과 반응시켜  $R^2$ 가 4)로 치환된  $t$ 가 1인 화합물을 수득하거나; 설페닐 시약과 반응시켜  $R^2$ 가 4) 또는 10)으로 치환된  $t$ 가 2인 화합물을 수득하거나; 또는 아민과 반응시켜  $R^2$ 가 5)로 치환된 화합물을 수득하거나, 알콜과 반응시켜  $R^2$

가 3)으로 치환된 화합물을 수득한다. 화합물(5.10)의 R<sup>28</sup>상의 하이드록시 그룹은 또는 예를 들면, 적합한 클로로포르메이트 화합물로 아실화시켜 R<sup>2</sup>가 8) 또는 9)로 치환된 화합물(5.0)을 수득하거나; 또는 알킬화시켜 R<sup>2</sup>가 3)으로 치환된 화합물(5.0)을 수득한다. R28이 하나 이상의 탄소원자를 갖는 알킬이거나 알케닐 또는 알키닐인 경우, 하이드록시 그룹은 상술한 바와 같이 산화시켜 R<sup>6</sup>이 H인 상응하는 카복실 그룹(즉, 치환체 13)을 수득한다. 이 카복실 그룹은 에스테르화하여 치환체 13)이 -C(O)OR<sup>6</sup> (여기서, R<sup>6</sup>은 H이외의 것이다)인 화합물을 수득하거나, 당해 분야에 공지된 방법에 의해 아미드로 전환시켜 12)치환체를 갖는 R<sup>2</sup>를 수득한다. 이 탈기가 아민(즉 HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)에 의해 대체되어, 하나 이상의 R<sup>6</sup> 또는 R<sup>7</sup>이 H인 치환체에 대해 상술한 바와 같은 치환체 5)를 수득하는 경우, 수득되는 아민 치환체 5)를 연속적으로 6), 7) 또는 11)에 의해 치환된 R<sup>2</sup>로 당해 분야에 공지된 방법으로 아실 할라이드, 카바밀 할라이드 또는 설포닐 할라이드와 각각 반응시킴에 의해 전환시킬 수 있다.

<214> 화합물(5.1)[즉, R<sup>2</sup>가 -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>인 화합물(5.0)의 라세미체]는 반응식 9의 방법을 통해 2-피페라진카복실산으로부터 제조할 수 있다.

<215> [반응식 9]



<218> 반응식 9에서, 2-피페라진카복실산은 수산화물 염기, 바람직하게는 NaOH 또는 KOH의 존재하에, 디옥산 및 물의 혼합물과 같은 적합한 용매중에서 FMOC-Cl로 처리한 후 동일한 조건하에서 BOC-ON으로 처리하여 차등적으로 보호된 화합물 (23.0)을 수득한다.

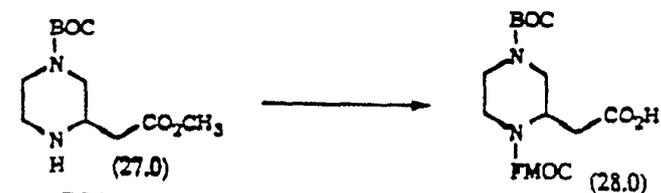
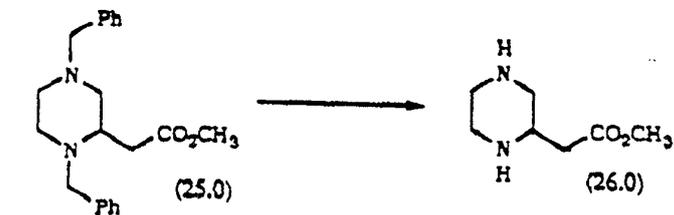
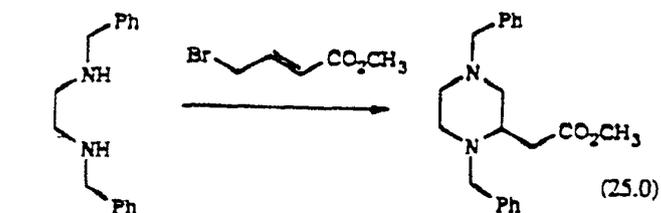
<219> 화합물(23.0)을 DEC 또는 DCC의 존재하에 DMF 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 같은 적합한 용매중에서 화학식 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>NH(여기서, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 상술한 바와 같다)의 아민과 반응시킨다.

<220> 화합물(24.0)은 DMF와 같은 적합한 용매중에서 TBAF 또는 피페리딘으로 처리함으로써 선택적으로 탈보호하여 화합물(5.1)을 수득한다.

<221> E가 -OR<sup>6</sup> 또는 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>인 화합물(5.2)[즉, R<sup>2</sup>가 화학식 -C(O)OR<sup>6</sup> 또는 -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>의 그룹으로 치환된 메틸 그룹인 화합물(5.0)의 라세미체]은 반응식 10의 방법에 의해 제조할 수 있다.

&lt;222&gt;

[반응식 10]



&lt;224&gt;

반응식 10에서, N,N'-디벤질에틸렌디아민은 톨루엔과 같은 적합한 용매중에서 메틸 4-브로모크로 토네이트 및 Et<sub>3</sub>N과 같은 3급 아민 염기와 반응시켜 N,N'-디벤질피페라진 유도체(25.0)를 수득한다.

&lt;225&gt;

화합물(25.0)을 Pd/C와 같은 촉매상에서 수소화하여 피페라진 유도체(26.0)을 수득한다. 다음 화 합물(26.0)의 4-아미노 그룹을 BOC 그룹과 같은 적합한 아민 보호 그룹으로 보호하여 화합물(27.0)을 수 득한다.

&lt;226&gt;

화합물(27.0)은 NaOH 또는 KOH와 같은 수산화물 염기로 가수분해하고, 유리 아미노 그룹은 FMOC-Cl을 사용하는 FMOC 유도체로 보호하여 화합물(28.0)을 수득한다.

&lt;227&gt;

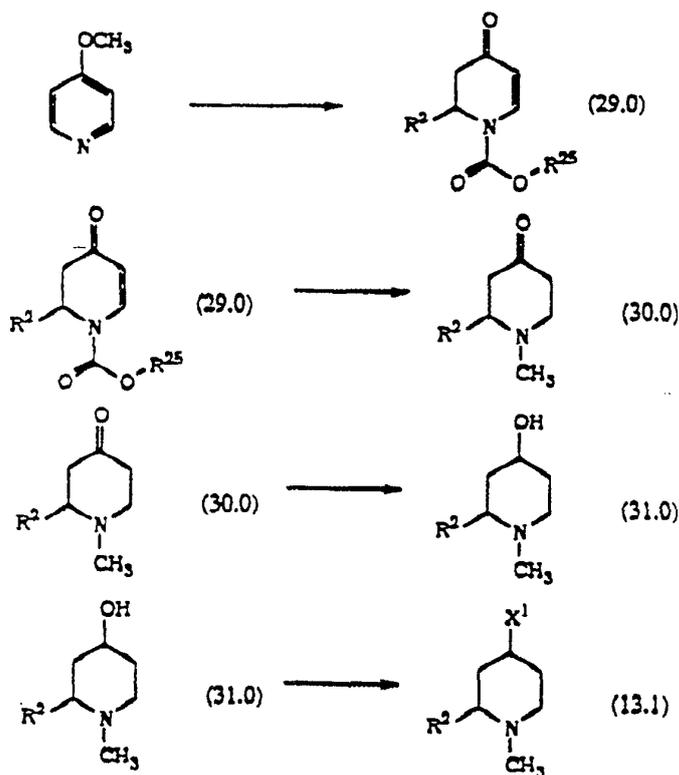
화합물(28.0)은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 또는 DMF와 같은 적합한 용매중 DEC와 같은 커플링제를 사용하여 화학식 R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>NH의 아민과 반응시킨 후, DMF중 TBAF로 탈보호하여 E가 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>인 화합물(5.2)를 수득한다. 또는, 화합 물(28.0)을 3급 아민 염기의 존재하에 시아누릭 플루오라이드와 반응시킴에 의해 에스테르화하여 산 플루 오라이드를 수득하고 이를 화학식 R<sup>6</sup>OH의 알콜과 반응시킨 후 DMF중 TBAF 또는 피페리딘으로 처리함으로써 탈보호하여 E가 -OR<sup>6</sup>인 화합물(5.2)를 수득한다.

&lt;228&gt;

할라리드 화합물(13.0)은 X<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 상기 정의한 바와 같은 라세미체 (13.1)[단, R<sup>2</sup>가 6), 7), 8), 9), 10), 11), 12), 13) 또는 4)중에서 선택된 치환체로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, t가 1 또는 2인 화합물]로서, 반응식 11의 방법에 의해 제조할 수 있다.

&lt;229&gt;

[반응식 11]



&lt;231&gt;

반응식 11에서, 4-메톡시피리딘은 화학식  $R^2MgX^1$  (여기서,  $R^2$  및  $X^1$  는 상술한 바와 같다)의 그리나드 시약과 반응시키거나, 또는 화학식  $R^2Li$  (여기서,  $R^2$  는 상술한 바와 같다)과 반응시키거나, 화학식  $R^{25}OC(O)Cl$  (여기서,  $R^{25}$  는 페닐 또는 벤질이다)의 클로로포르메이트와 반응시켜  $R^2$  및  $R^{25}$  가 상기 정의한 바와 같은 화합물 (29.0)을 수득한다. 이 반응은 문헌[참조: Comins, et al., Tet. Lett., 27, (38) 4549-4552(1986)]에 기술된 바와 실질적으로 동일한 방법으로 수행한다.

&lt;232&gt;

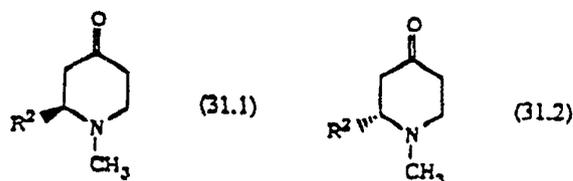
화합물(29.0)은 화합물(30.0)으로 전환시킨다.  $R^{25}$  가 벤질인 화합물(29.0)의 경우, 이 전환은 Pd/C와 같은 적합한 촉매를 사용하여 화합물(29.0)을 수소화시킨 후에, 메틸 요오다이드와 같은 적합한 메틸화제를 사용하여, NaH와 같은 염기의 존재하에 N-메틸화시킴에 의해 화합물(30.0)을 수득함을 포함한다.  $R^{25}$  가 페닐인 화합물(29.0)은 수성 산 또는 염기를 사용한 페닐카바메이트의 가수분해에 의해 전환시켜 유리 아민을 수득하고, 이를 예를 들면, 메틸 요오다이드 및 NaH를 사용하여 메틸화시킨 다음, 예를 들면 Pd/C와 같은 적합한 촉매를 사용하여 수소화시킴에 의해 환원시켜 화합물(30.0)을 수득한다.

&lt;233&gt;

화합물(30.0)을  $NaBH_4$  또는  $NaCNBH_3$ 와 같은 하이드라이드 환원제로 환원시켜 알콜(31.0)을 수득한다. 이 알콜(31.0)은  $PCl_3$ ,  $PCl_5$ ,  $POCl_3$ ,  $SOCl_2$ ,  $SOBr_2$ ,  $I_2$ ,  $PBr_3$ ,  $FBr_5$  또는  $Ph_3P$ 와  $I_2$  또는  $Br_2$ 의 배합물과 같은 할로겐화제로 처리함에 의해 할라이드(31.1)로 전환시킨다.

&lt;234&gt;

광학 활성 화합물(13.0)은 공정중 적합한 중간 단계에서 분리 단계를 수행함에 의해 화합물(13.1)에 대해 상술한 바와 동일한 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 키랄산과 같은 적합한 분할제를 사용한 화합물(30.0)의 분할에 의해  $R^2$ 가 상술한 바와 같은 화합물(31.1) 및 (32.2)을 수득한다. 다음 화합물(31.1)로 반응식 11의 나머지 단계를 수행하여 화합물(13.0)을 수득한다.



&lt;236&gt;

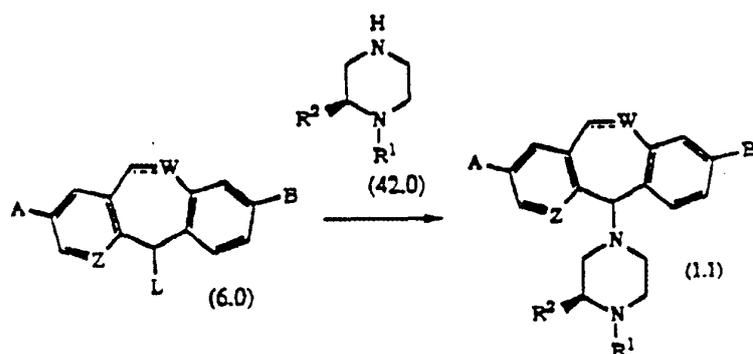
화합물(17.0) 및 (19.0)은 당해 분야에 공지되어 있거나, 표준 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

&lt;237&gt;

화합물(1.1), 즉 X가 N인 화합물(1.0)을 제조하는 다른 방법은 반응식 14에 나타낸다.

&lt;238&gt;

[반응식 14]



&lt;240&gt;

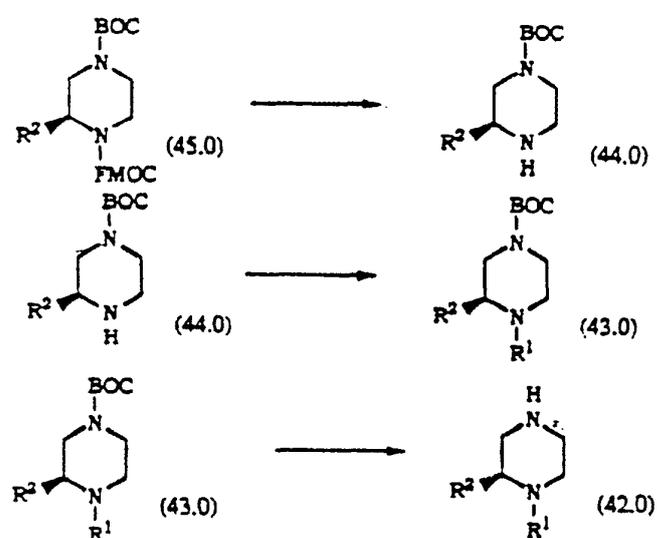
반응식 14에서, 화합물(6.0)을 3급 아민 염기 또는 DBU(DBU가 바람직하다)의 존재하에 THF와 같은 적합한 용매중에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 화학식 1.0의 화합물에 대해 정의한 바와 같은 화합물(42.0)과 반응시켜 화합물(1.1)을 수득한다.

&lt;241&gt;

화합물(42.0)은 반응식 15에 나타낸 바와 같이 제조한다.

&lt;242&gt;

[반응식 15]



&lt;244&gt;

반응식 15에서, R<sup>2</sup>가 화학식 1.0의 화합물에서 정의한 바와 같은 화합물 (45.0)의 FMOC 보호 그룹을 DMF와 같은 적합한 용매중 TBAF 또는 피페리딘과의 반응에 의해 선택적으로 탈보호하여 화합물 (44.0)을 수득한 후, 이를 화학식(2.0)의 화학식 1.0의 화합물로의 전환에 대해 상술한 바와 동일한 방법을 통해 화합물(43.0)으로 전환시킨다. 다음 화합물(43.0)은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 같은 적합한 용매중 TFA와 같은 산과 반응시킴에 의해 탈보호하여 화합물(42.0)을 수득한다.

&lt;245&gt;

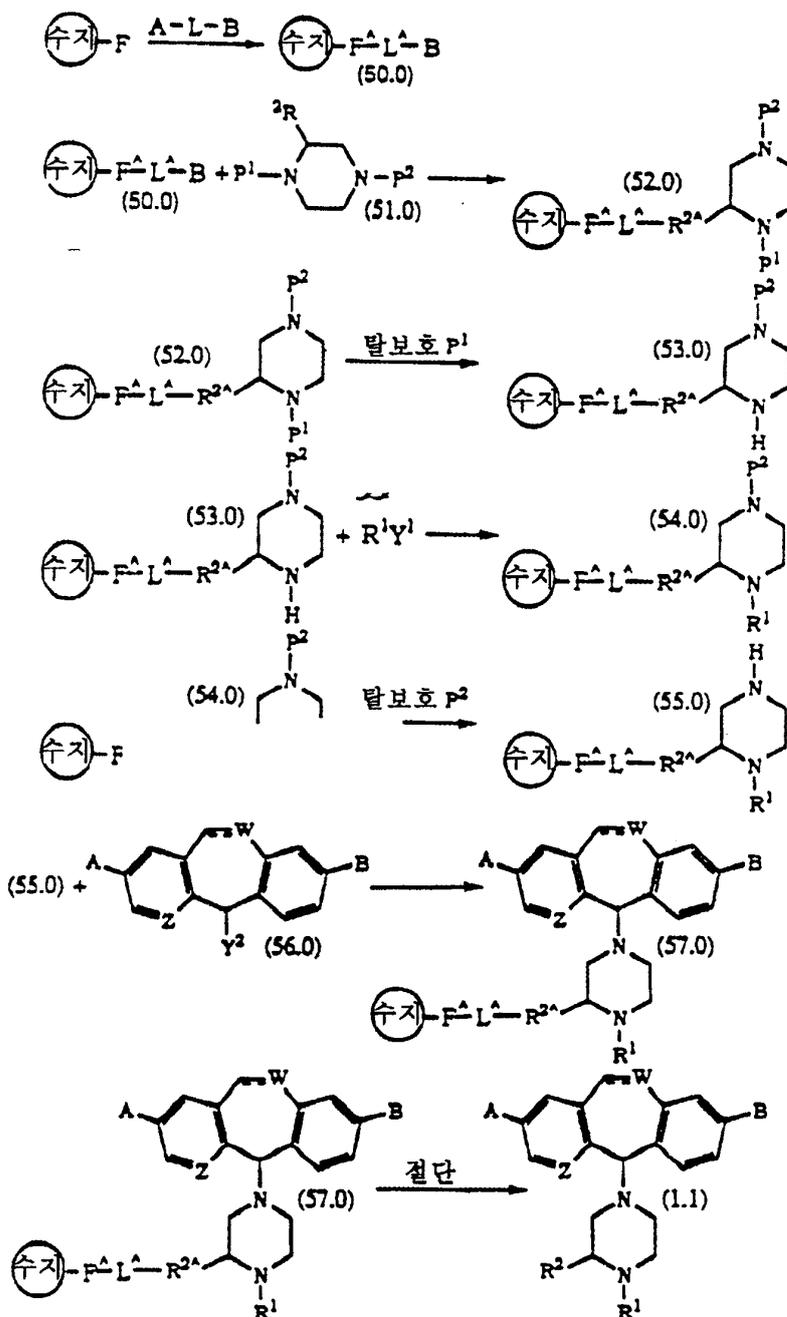
화합물(45.0)은 보호 그룹 BOC 또는 FMOC을 제공하는 순서를 바꾸어 화합물 (24.0) 및 (28.0)의 제조에 대해 상술한 바와 동일한 방법으로 제조하거나, 경우에 따라 추가의 보호/탈보호 단계를 적용시켜 화합물(5.0)을 제조하기 위한 상술한 방법과 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다.

&lt;246&gt;

X가 N이고 R<sup>2</sup>가 적합한 작용성 그룹인 화학식 1.0의 화합물의 암호화된 조합적 라이브러리는 제 W094/08051호(1994년 4월 14일 공개)에 기술된 고체상에 대한 조합 방법에 의해 제조할 수 있고 하기 반응식 16에 기술한 바와 같이 제조할 수 있다.

&lt;247&gt;

[반응식 16]



&lt;249&gt;

반응식 16에서, 작용 그룹(-F)을 포함하고 적당한 링커(A-L-B)와 공유결합을 형성하여 연결될 수 있는 수지, 예를 들어(수지)-F를 선택한다. 적당한 작용 그룹(-F)은 1급 및 2급 아민, 하이드록시, 티올, 카복실산, 할라이드 등을 포함한다. 링커(A-L-B)는 (수지)-F와 공유결합을 형성하여 연결될 수 있는 상보적인 작용 그룹 "A-"(예: 아민, 하이드록시, 티올, 카복실산, 할라이드등); (b) 치환된 N-보호 피페라진(51.0)의 R<sup>2</sup>의 적당한 작용 그룹과 공유결합을 형성할 수 있는 작용 그룹 "-B"(예: 하이드록시, 1급 또는 2급 아민, 티올, 카복실산등) 및 작용 그룹 "A" 및 "B"와 결합할 수 있는 유기 또는 무기 잔기 "L"을 갖는 화합물일 수 있다. 대표적인 링커는 4-(브로모메틸)-3-니트로벤조산 및 4-(하이드록시메틸)페놀을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 링커는 적당한 용매(예: DCM 또는 메탄올), 경우에 따라 특정 연결 반응에 적합한 촉매의 존재하에 (수지)-F와 연결될 수 있다.

&lt;250&gt;

화합물을 보호하고 탈보호하기 위한 시약 및 반응 조건은 예를 들어 문헌[참조: T.W. Greene and P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., Wiley Interscience, N.Y. 1991, 473page s]에 기술된 바와 같이 공지되어 있다. R<sup>2</sup> 그룹에 적당한 작용 그룹을 갖는 것 외에도 피페라진(51.0)은 서로간에 직접 연결되어 링커와 결합된 보호그룹 P<sup>1</sup> 및 P<sup>2</sup>를 갖는다. 적당한 보호 그룹은 BOC, FMOC, CBZ, 알콕시카보닐(ALLOC), 벤질, o-니트로페닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 수지/링커(50.0)는 적당한 유기 용매, 경우에 따라 특정 연결 반응에 적합한 촉매의 존재하에 N-보호된 피페라진(51.0)과 연결되어 연결된 피페라진(52.0)을 수득할 수 있다. R<sup>2A</sup>, F<sup>A</sup> 및 L<sup>A</sup>에서와 같은 "A"는 상기 잔기에 하나 이상의 작용 그룹이 또 다른 작용 그룹과 공유적으로 결합된다는 것을 의미한다.

&lt;251&gt;

보호 그룹 P<sup>1</sup>은 TFA, 피페리딘, 하이드로게노라이시스, 광분해 등을 포함하지만 이에 제한되지

않는 적당한 탈보호제 또는 방법으로 처리함으로써 제거하여 부분적으로 탈보호된 피페라진(53.0)을 수득한다. 피페라진(53.0)을 적당한 용매, 경우에 따라 특정 반응에 적합한 촉매의 존재하에 화합물  $R^1Y^1$ (여기서,  $R^1$ 은 상기 정의한 바와 같고  $Y^1$ 은 적당한 이탈 그룹이다)과 반응시켜 부분적으로 보호된 피페라진(54.0)을 수득할 수 있다. 화합물(54.0)은 상기 정의한 바와 같이 탈보호하여 탈보호된 화합물(55.0)을 수득할 수 있다. 화합물(55.0)을 화합물(56.0)(여기서, A,B,W 및 Z는 화학식 1에서 정의한 바와 같고  $Y^2$ 는 적당한 이탈 그룹이다)과 알킬화하여 화합물(57.0)을 수득할 수 있다.

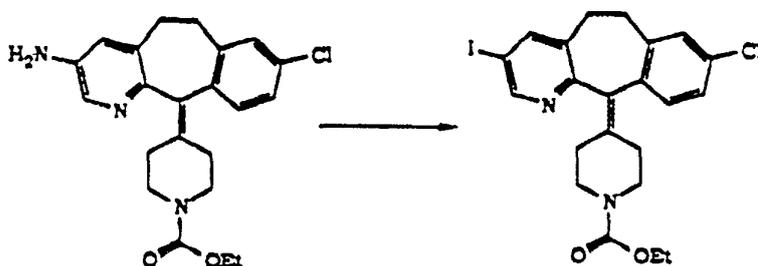
<252> 화합물(1.1)을 특정 결합 연결을 위해 적당한 시약 또는 방법(예: 광분해, 산분해, 가수분해 등)을 사용하여 링커와  $R^2$ 간 연결을 절단함으로써 제조할 수 있다.

<253> 상기 방법에서, 때로는 반응동안에 몇몇  $R^1$  및  $R^2$  그룹을 보호하는 것이 바람직하고/하거나 필요하다. 통상적인 보호 그룹은 문헌[참조: Greene, T.W., "Protective Groups In Organic Synthesis," John Wiley & Sons, New York, 1981]에 기술된 바와 같이 작용할 수 있다. 예를 들어 1995년 4월 20일에 공개된 W095/10516의 60면의 표 1에 열거한 그룹을 참조하라.

<254> 본 발명에 유용한 화합물은 W0 95/10516에 기술된 방법 및 하기 실시예에 기술된 방법에 따라 제조할 수 있다. 하기의 제조 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 말아야한다. 본 발명의 범위내의 또 다른 메커니즘 경로 및 유사한 구조는 당해분야의 기술자에게는 명백할 것이다.

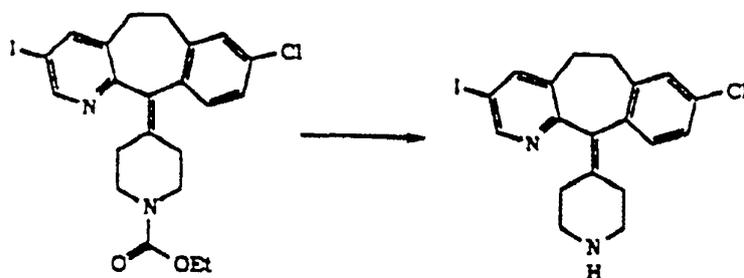
<255> 제조 실시예 1

<256> 단계 A:



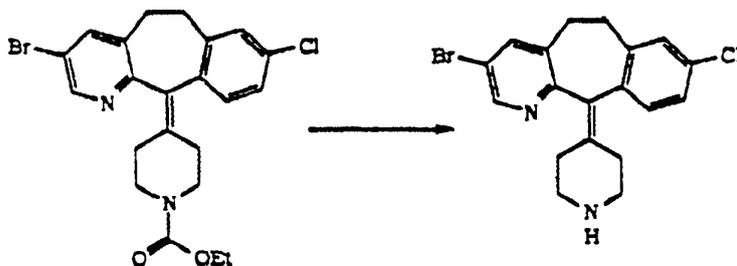
<258> W0 95/10516의 제조 실시예 47B의 표제 화합물 6g(15.11mmol)을 벤젠과 혼합하고 요오드 2.3g(9.06mmol)을 첨가한다. 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켜 냉각하고 이어서 50ml의  $CH_2Cl_2$ 를 사용하여 희석시킨다. 유기상을 5%  $NaHCO_3$ (수용액)(3 × 0ml)에 이어서 1M  $NaOH$ (수용액)(2 × 80ml)을 사용하여 세척하고  $MgSO_4$ 로 건조시킨다. 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOAc/hexanes)하여 잔사를 농축하여 생성물 요오드 화합물 3.2g(42%수율)을 수득한다. MS,  $MH^+$ =509.

<259> 단계 B:



<261> 단계 A의 생성물을 W0 95/10516의 실시예 358, 단계 A에 기술된 바와 상당히 동일한 방법을 사용하여 가수분해한 다음, 89%의 수율로 요오드아민 생성물을 수득한다.

<262> 제조 실시예 2

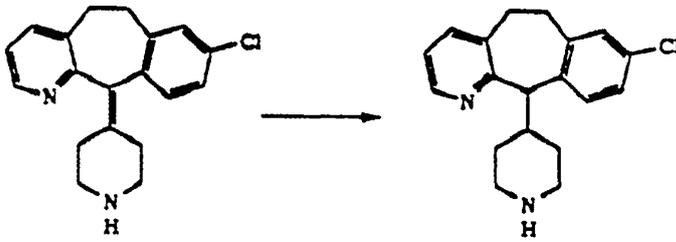


<264> W0 95/10516의 제조 실시예 47, 단계 C의 생성물을 실시예 358, 단계 A에 기술된 바와 상당히 동일한 방법을 사용하여 가수분해한 다음, 브로모아민 생성물 1.39g(69% 수율)을 수득한다.

<265> 제조 실시예 3

&lt;266&gt;

단계 A:

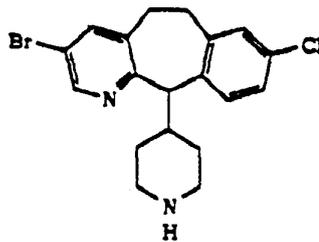


&lt;268&gt;

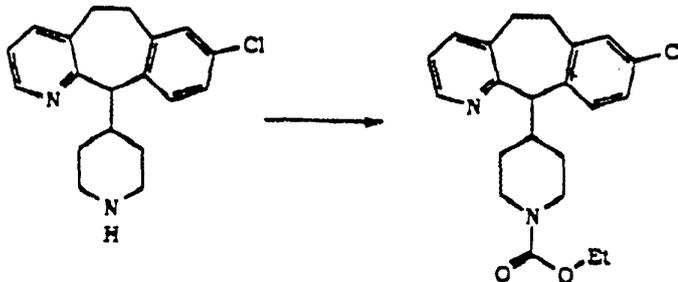
WO 95/10506의 제조 실시예 1, 단계 G의 생성물 82.0g(0.26몰)을 1L의 톨루엔과 혼합하고 20.06g의  $\text{LiAlH}_4$ (0.53몰)를 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 가열하여 환류시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1L의  $\text{Et}_2\text{O}$ 를 첨가함에 이어서 침전물이 형성될 때까지 포화된  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ (수용액)를 적가한다. 30분 동안  $\text{MgSO}_4$ 상에서 여과물을 여과하고 교반시킨 후에, 진공농축시켜 83%의 수율로 생성물을 수득한다. 질량 스펙트럼:  $\text{MH}^+=313$ .

&lt;269&gt;

제조 실시예 4



단계 A:

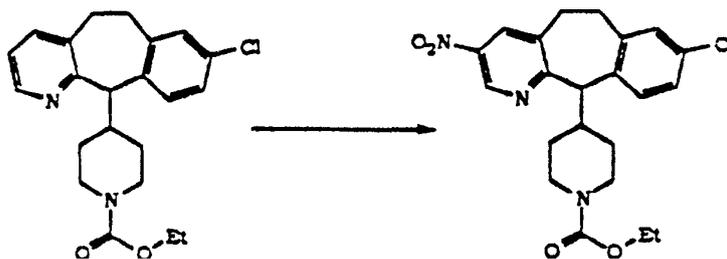


&lt;271&gt;

제조 실시예 3, 단계 A의 생성물 24.32g(74.9몰)을 500ml의 톨루엔, 83ml의  $\text{Et}_3\text{N}$  및 65.9ml의 에틸 클로로포르메이트와 혼합하고 혼합물을 가열하여 환류시킨다. 25°C로 냉각하고 200ml의 물에 부으며  $\text{EtOAc}$ 로 추출한다. 추출물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 잔사를 진공농축하며 크로마토그래피(실리카 겔, 50%  $\text{EtOAc}$ /헥산)하여 15g의 생성물을 수득한다. MS:  $\text{MH}^+=385$ .

&lt;272&gt;

단계 B:



&lt;274&gt;

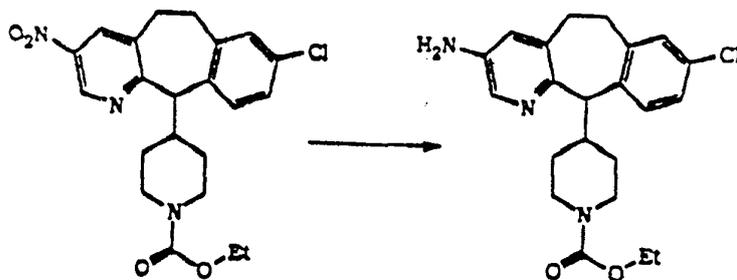
25ml의  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  중에 3급-n-부틸암모늄 니트레이트 3.2g을 용해시키고 TFAA 2.2g(10.51mmol, 1.5ml)을 첨가한다. 0°C로 냉각하고 혼합물을(캐놀라를 통하여) 0°C에서 50ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에 단계 A의 생성물 3.68g(9.56mmol) 용액에 첨가함에 이어서 3시간 동안 0°C에서 교반시킨다. 혼합물을 25°C로 가온하면서 밤새 교반시킨 다음, 포화된  $\text{NaHCO}_3$ (수용액)로 추출하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 잔사를 진공농축하여 크로마토그래피(실리카 겔, 30%  $\text{EtOAc}$ /헥산)하여 1.2g의 생성물을 수득한다.

&lt;275&gt;

MS:  $\text{MH}^+=430$ .

&lt;276&gt;

단계 C:

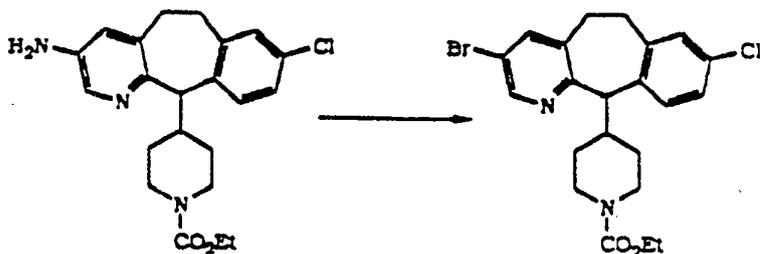


&lt;278&gt;

단계 B의 생성물 2.0g(4.7mmol) 및 150ml의 85% EtOH(수용액)를 혼합하고 Fe 2.4g(42mmol)을 채우고  $\text{CaCl}_2$  0.24g(2.1mmol)을 첨가하며 16시간 동안 가열하여 환류시킨다. 뜨거운 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup> (celite<sup>®</sup>) 베드를 통하여 여과하고 셀라이트<sup>®</sup>를 뜨거운 EtOH로 세척한다. 여과물을 진공농축하여 100% 수율의 생성물을 수득한다. MS:MH<sup>+</sup>=400.

&lt;279&gt;

단계 D:

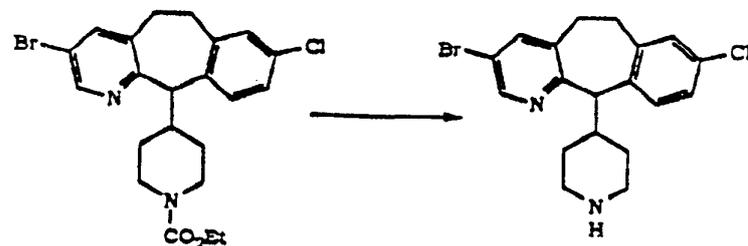


&lt;281&gt;

단계 C의 생성물 2.0g(5.2mmol)과 20ml의 48% HBr을 혼합하고 혼합물을  $-5^\circ\text{C}$ 로 냉각한다.  $-5^\circ\text{C}$ 에서 혼합물을 15분 동안 교반시키고 10ml의 물중에  $\text{NaNO}_2$  1.07g(15.5mmol)의 용액을 서서히 첨가한다. 45분 동안 교반시킨 후에, 50% NaOH(수용액)을 사용하여 pH 10으로 켄칭한다. EtOAc를 사용하여 추출하고 혼합된 추출물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 진공농축시켜 생성물을 수득한다. MS:MH<sup>+</sup>=465.

&lt;282&gt;

단계 E:



&lt;284&gt;

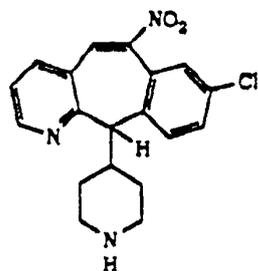
WO 95/10516의 실시예 358, 단계 A에서 기술한 것과 상당히 동일한 방법을 사용하여 단계 D의 생성물 4.0g을 가수분해시켜 생성물 1.39g을 수득한다.

&lt;285&gt;

MS:MH<sup>+</sup>=392.

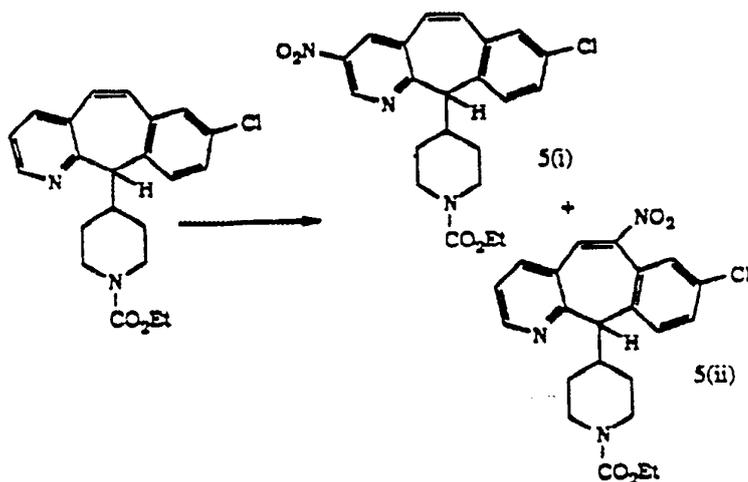
&lt;286&gt;

제조 실시예 5



&lt;288&gt;

단계 A:



&lt;290&gt;

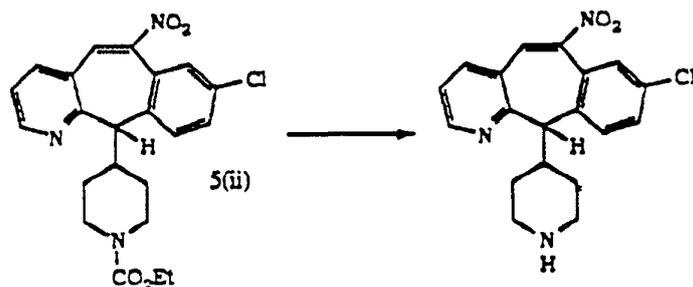
WO 95/10516의 제조 실시예 34A의 생성물 14.95g(39mmol) 및 150ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  를 혼합하고  $(n\text{Bu})_4\text{NO}_3$  의 13.07(42.9mmol)을 첨가하고 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨다. 20ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중에 TFAA 6.09ml (42.9mmol)의 용액을 1.5시간 이상 서서히 적가한다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 방해 유지시킨 후에, 포화된  $\text{NaHCO}_3$  (수용액), 물 및 염수를 사용하여 연속적으로 세척한다. 유기 용액을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키며 잔사를 진공농축시키고 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산 농도 구배)하여 각각 2개의 생성물 5(i) 및 5(ii) 4.32g 및 1.09g을 수득한다.

&lt;291&gt;

MS(5(i)):MH<sup>+</sup>=428.2;MS(5(ii)):MH<sup>+</sup>=428.3.

&lt;292&gt;

단계 B:

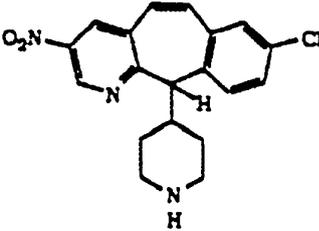
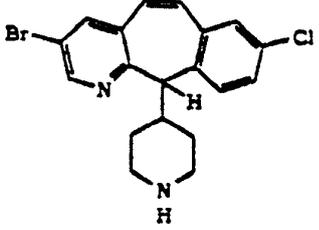


&lt;294&gt;

단계 A의 화합물 5(ii)를 WO 95/10516의 실시예 358, 단계 A에서 기술한 것과 상당히 동일한 방법을 통하여 가수분해하고 생성물 0.16g을 수득한다.

&lt;295&gt;

지적한 출발 화합물 및 제조 실시예 5, 단계 B에 기술한 것과 상당히 동일한 방법을 사용하여 하기의 생성물을 제조한다.

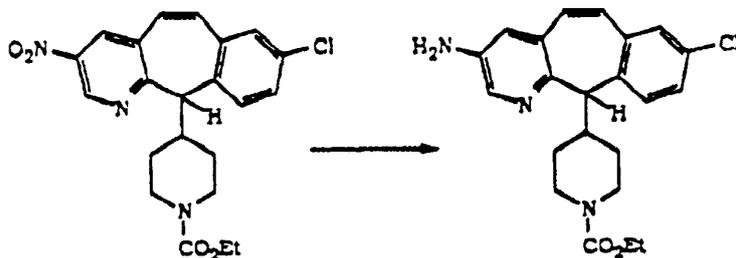
출발화합물	화합물	분석 데이터
제조실시예 5 단계 A, 화합물 5(i)	 <p>제조 실시예 5A</p>	---
제조실시예 6 단계 B, 화합물 6(i)	 <p>제조 실시예 5C</p>	MS:MH <sup>+</sup> = 466.9

&lt;297&gt;

제조 실시예 6

&lt;298&gt;

단계 A:

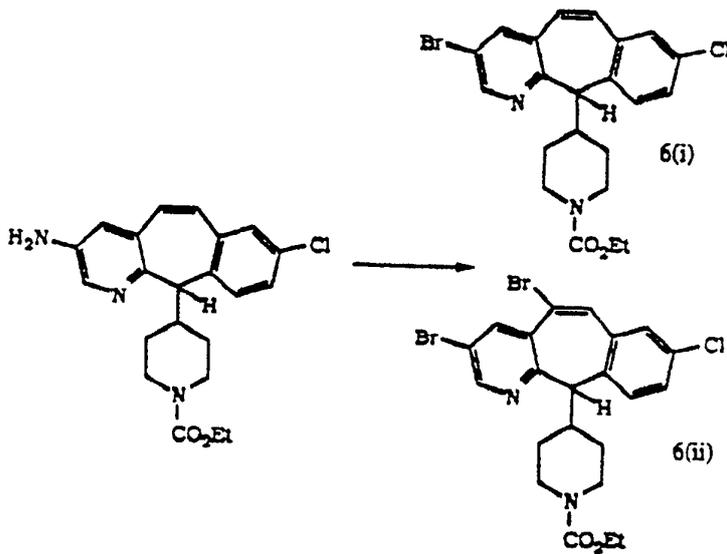


&lt;300&gt;

제조 실시예 5, 단계 A의 생성물 5(i) 22.0g(51.4mmol), 150ml의 85% EtOH(수용액), Fe 분말 25.85g(0.463몰) 및 CaCl<sub>2</sub> 2.42g(21.8mmol)을 혼합하고 밤새 가열하여 환류시킨다. Fe 분말 12.4g(0.222mmol) 및 CaCl<sub>2</sub> 1.2g(10.8mmol)을 첨가하고 2시간 이상 가열하여 환류시킨다. 뜨거운 혼합물을 셀라이트<sup>®</sup>를 통하여 여과시키고 50ml의 뜨거운 EtOH를 사용하여 셀라이트<sup>®</sup>를 세척시키고 여과물을 진공 농축하여 잔사를 수득한다. 100ml의 무수 EtOH를 첨가하고 잔사로 농축하여 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 농도 구배)하여 생성물 16.74g을 수득한다.

&lt;301&gt;

단계 B:



&lt;303&gt;

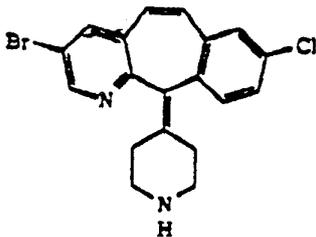
제조 실시예 6, 단계 A의 생성물 16.74g(41.4mmol) 및 150ml의 45% HBr(수용액)을 혼합하고  $-3^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨다. 18ml의 브롬을 서서히 적가한 후에, 85ml의 물중에  $\text{NaNO}_3$  8.55g(0.124몰)의 용액을 서서히 적가한다.  $-3^{\circ}\text{C}$  내지  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 45분 동안 교반시킨 후에, 50% NaOH(수용액)을 첨가함으로써 pH 10으로 조정한다. EtOAc로 추출하고 추출물을 염수로 세척하며 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨다. 잔사로 농축시키고 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산 농도 구배)하여 각각 2개의 생성물 6(i) 및 6(ii)의 10.6g 및 3.28g을 수득한다.

&lt;304&gt;

MS(6(i)):MH<sup>+</sup>=461.2; MS(6(ii)):MH<sup>+</sup>=539.

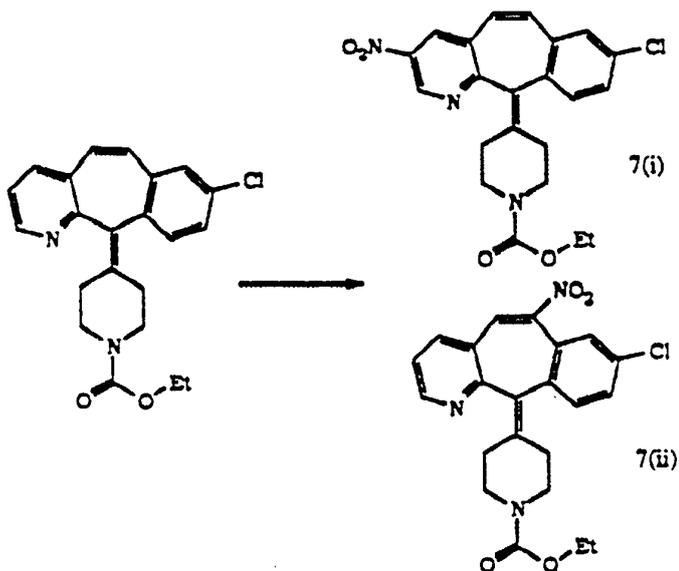
&lt;305&gt;

제조 실시예 7



&lt;307&gt;

단계 A:



&lt;309&gt;

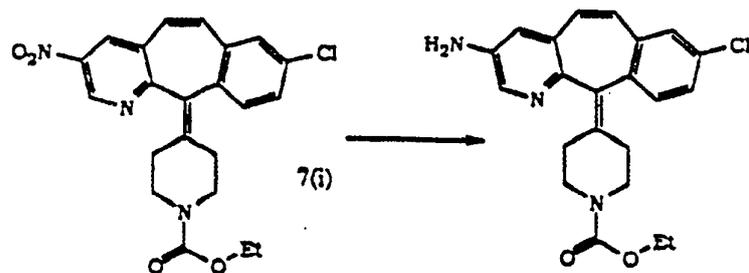
테트라부틸암모늄 니트레이트 1.07g(3.52mmol), 4ml의 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  및 TFAA 0.743g(3.52mmol)을 혼합하고 수득한 혼합물을 실온에서 8ml의 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에서, W095/10516의 제조 실시예 37의 표제 화합물 1.22g(3.20mmol)용액에 첨가한다. 실온에서 밤새 교반시킨 후에 20ml의 포화된  $\text{NaHCO}_3$ (수용액) 및 20ml의 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨다. 수득한 잔사를 진공농축하고 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/헥산)하여 생성물 7(i) 0.216g 및 7(ii) 0.27g을 수득한다.

&lt;310&gt;

MS: (7(i))MH<sup>+</sup>=426, 융점. (7(i)) 97.5-99.2°C.

&lt;311&gt;

단계 B:

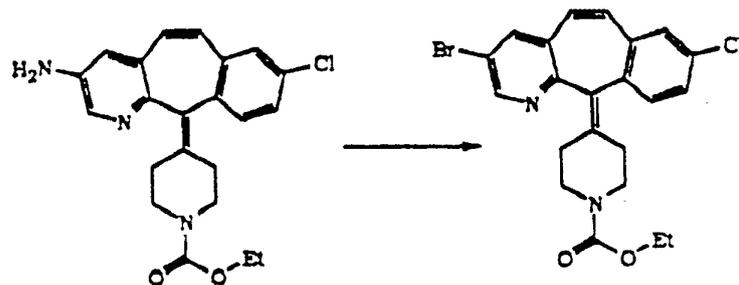


&lt;313&gt;

WO 95/10516의 제조 실시예 47, 단계 B에 기술된 것과 상당히 동일한 방법을 사용하여 단계 A의 생성물 7(i)을 환원시켜 생성물을 수득한다. MS:MH<sup>+</sup>=396.

&lt;314&gt;

단계 C:

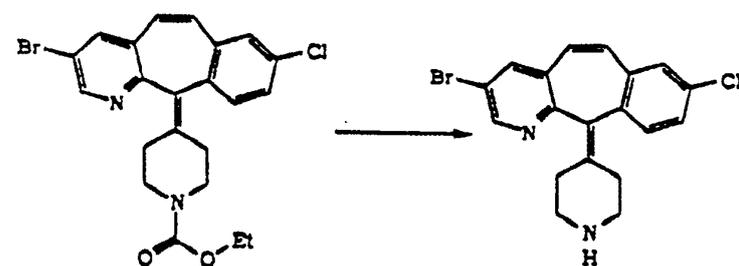


&lt;316&gt;

WO 95/10516의 제조 실시예 47, 단계 C에 기술된 것과 상당히 동일한 방법을 사용하여 단계 B에서의 생성물을 HBr 및 Br<sub>2</sub>와 반응시켜 생성물을 수득한다. MS:MH<sup>+</sup>=459.

&lt;317&gt;

단계 D:

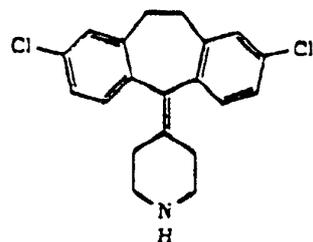


&lt;319&gt;

생성물을 무수 EtOH 및 농축된 HCl과 혼합함으로써 단계 C의 생성물 0.83g을 가수분해하고 환류시키면서 교반시킨다. 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각하고 KOH를 첨가하여 염기성화한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키며 진공농축하여 생성물 0.56g을 수득한다. MS:MH<sup>+</sup>=387.

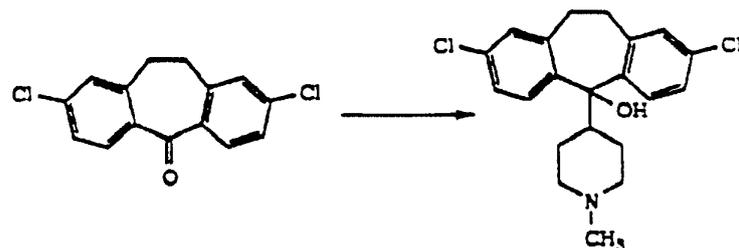
&lt;320&gt;

제조 실시예 8



&lt;322&gt;

단계 A:

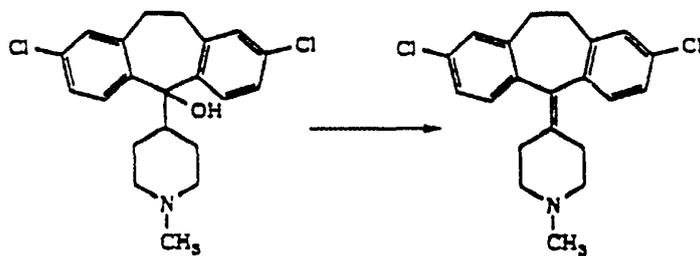


&lt;324&gt;

출발 케톤(참조: J. Med. Chem., 4238(1992)) 7.3g 및 230ml의 THF를 혼합하고 0°C에서 냉각시킨다. 26ml의 THF중에서 32.2mmol의 N-메틸-피페리딘-4-마그네슘 브로마이드 용액을 첨가하고 4시간 동안 0°C 내지 5°C에서 교반시킨다. 400ml의 EtOAc을 첨가하고 포화된 NH<sub>4</sub>Cl(수용액)으로 세척하며 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 잔사를 진공농축시키고 200ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 첨가하고 0.5시간 동안 교반시킨다. 여과하여 수득한 고체를 수거하고 여과물을 100ml 용적으로 농축하며 18시간 동안 5°C에서 방치한다. 고체를 여과하고 혼합하여 전체 7g의 생성물(19.4mmol)을 수득한다. 용점=153.7 내지 158°C; MS:(Cl)MH<sup>+</sup>=376.

&lt;325&gt;

단계 B:

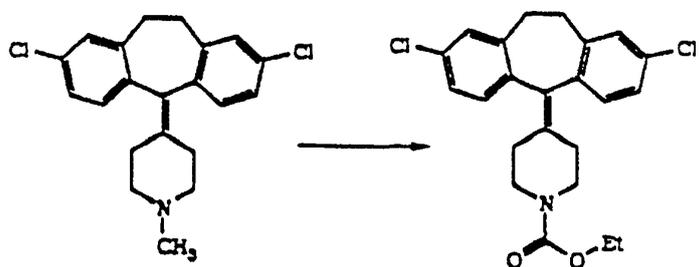


&lt;327&gt;

주위온도에서 단계 A의 생성물 5g 및 30ml의 TFA를 혼합하고 1시간 동안 교반시킨다. 잔사를 진공농축하고 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중에 용해시키며 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(수용액)로 세척한다. 진공농축하여 4.64g의 생성물을 수득한다. 용점=136.7°C 내지 138°C; MS:(FAB)MH<sup>+</sup>=358.1.

&lt;328&gt;

단계 C:

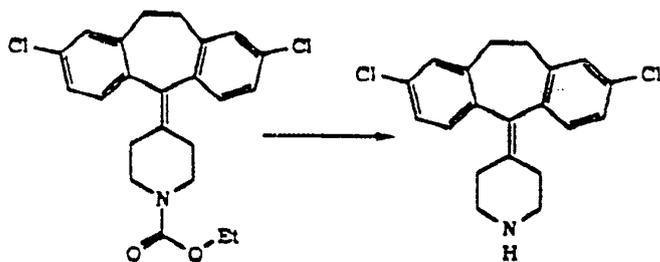


&lt;330&gt;

단계 B의 생성물 0.6g(1.75mmol) 및 25ml의 톨루엔을 혼합하고 Et<sub>3</sub>N 0.73ml(5.27mmol) 및 ClCO<sub>2</sub>Et 1.34ml(14mmol)을 첨가하고 2시간 동안 80°C로 가열한다. 0.7ml이상의 ClCO<sub>2</sub>Et를 첨가하고 1시간 이상 가열함에 이어서 25°C로 냉각하고 잔사를 진공농축시킨다. 잔사를 EtOAc중에 용해시키고 1N NaOH(수용액)에 이어서 염수로 세척한다. MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 잔사를 진공농축시키며 크로마토그래피(실리카 겔, 10% EtOAc/헥산)하여 생성물 0.55g을 수득한다. MS:(FAB)MH<sup>+</sup>=416.2.

&lt;331&gt;

단계 D:

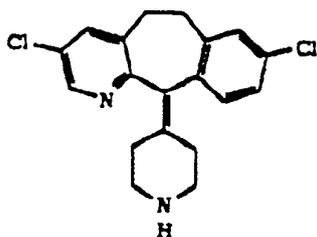


&lt;333&gt;

30% HBr중의 단계 C의 생성물 5g(12.5mmol)을 HOAc중에 용해시키고 24시간 동안 40°C로 가열한 후에, 주의깊게 혼합물을 냉각된 25% NaOH(수용액)에 첨가한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 100ml)로 추출하고 추출물을 잔사로 농축하며 크로마토그래피(실리카 겔, 5% 내지 30% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 생성물 2.18g을 수득한다. 용점=159.5 내지 160.8°C; MS:(FAB)MH<sup>+</sup>=344.1.

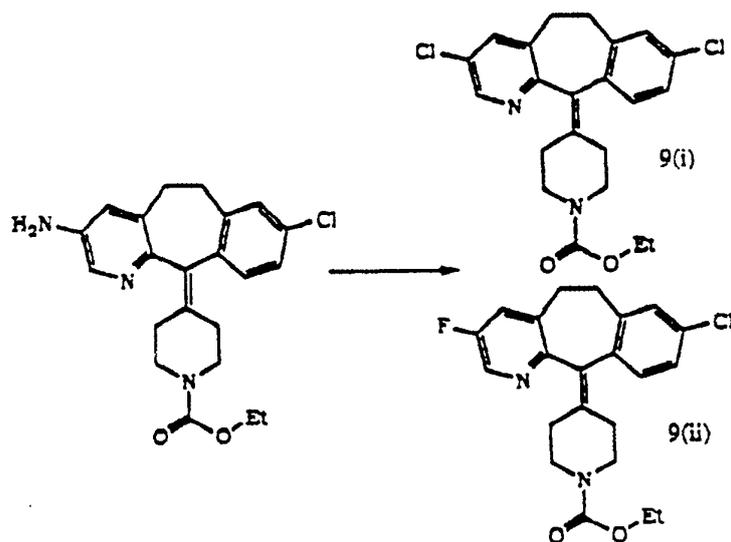
&lt;334&gt;

제조 실시예 9



&lt;336&gt;

단계 A:



&lt;338&gt;

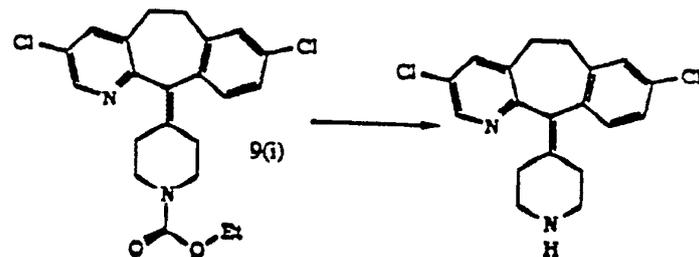
WO 95/10516의 제조 실시예 47, 단계 B의 생성물 16.25g(40.83mmol) 및 100ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에  $\text{NOBF}_4$  7.14g(61.11mmol)의 슬러리를 혼합하고 혼합물을 3시간 동안 교반시킨다. 100ml의 *o*-디클로로벤젠을 첨가하고 5시간 동안 가열시키며 혼합물에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 증류시킨다. 잔사를 진공농축시키고 200ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 첨가하고 물(2 × 200ml)로 세척한다.  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 잔사를 진공농축하며 크로마토그래피(실리카 겔, 20% EtOAc/헥산)하여 생성물 9(i) 4.1g 및 9(ii) 4.01을 수득한다.

&lt;339&gt;

MS(9(i)):MH<sup>+</sup>=418, MS(9(ii)):MH<sup>+</sup>=401.

&lt;340&gt;

단계 B:

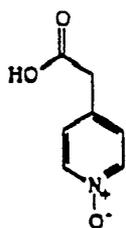


&lt;342&gt;

WO 95/10516의 실시예 358, 단계 A에서 기술한 것과 동일한 방법을 사용하여 단계 A의 생성물 9(i)를 가수분해하여 생성물을 수득한다. MS:MH<sup>+</sup>=346.

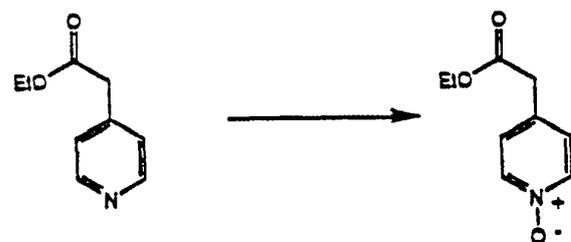
&lt;343&gt;

제조 실시예 10



&lt;345&gt;

단계 A:



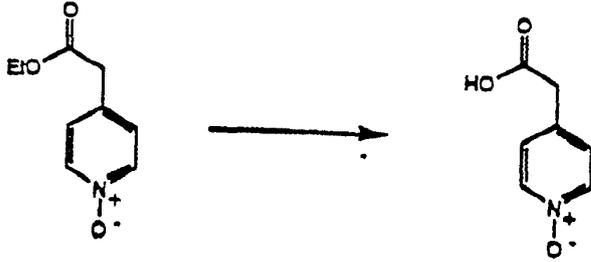
&lt;347&gt;

-20°C에서 에틸 4-피리딜아세테이트 10g(60.5mmol) 및 120ml의 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 혼합하고 MCPBA 10.45g(60.5mmol)을 첨가하며 -20°C에서 1시간 동안 교반시킨 후에, 67시간 동안 25°C에서 교반시킨다. MCPBA 3.48g(20.2mmol)을 추가로 첨가하고 24시간 동안 25°C에서 교반시킨다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석하고 포화된  $\text{NaOHCO}_3$ (수용액)에 이어서 물로 세척한다.  $\text{MgSO}_4$ 를 사용하여 잔사를 건조시키며 진공농축하고 크로마토그

래피(실리카 겔, 2% 내지 5.5%(MeOH중의 10% NH<sub>4</sub>OH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 생성물 8.12g을 수득한다. MS:MH<sup>+</sup>=182.15.

&lt;348&gt;

단계 B:

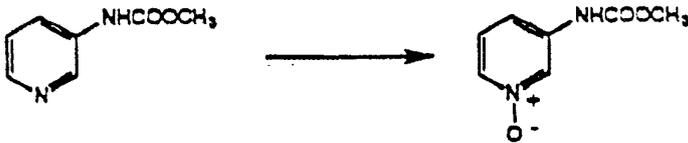


&lt;350&gt;

단계 A의 생성물 3.5g(19.3mmol), 17.5ml의 EtOH 및 96.6ml의 10% NaOH(수용액)를 혼합하고 혼합물을 2시간 동안 67°C에서 가열시킨다. 2N HCl(수용액)를 첨가하여 pH=2.37로 조정하고 잔사를 진공농축시킨다. 200ml의 무수 EtOH를 첨가하고 셀라이트<sup>®</sup>를 통하여 여과하며 필터 케이크를 무수 EtOH(2×50ml)로 세척한다. 혼합된 여과물을 진공농축하여 2.43g의 표제 화합물을 수득한다.

&lt;351&gt;

제조 실시예 11

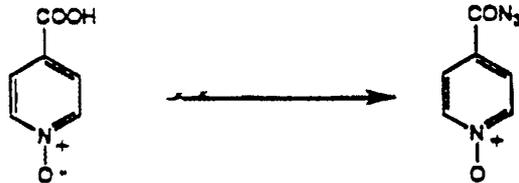


&lt;353&gt;

3-메톡시카보닐아미노피리딘 10g(65.7mmol) 및 150ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 혼합하고 0°C로 냉각하며 1시간 이상 0°C에서 120ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중에 MCPBA 13.61g(78.84mmol)의 용액을 서서히 적가한다. 혼합물을 5일동안 25°C에서 교반시킨 후에, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> (수용액)에 이어서 물로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 잔사를 진공농축하고 크로마토그래피(실리카 겔, 2% 내지 5%(MeOH중의 10% NH<sub>4</sub>OH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 생성물을 수득한다. MS:MH<sup>+</sup>=169.

&lt;354&gt;

제조 실시예 12

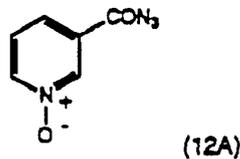


&lt;356&gt;

이소니코틴산 1-N-옥사이드 5g(36.0mmol) 및 150ml의 무수 DMF를 혼합하고 Et<sub>3</sub>N 5.5ml(39.6mmol)을 첨가하고 0.5시간 동안 0°C에서 교반시킨다. 10분 이상 0°C에서 디페닐포스포릴 아지드 8.5ml(39.6mmol)를 서서히 적가하고 1시간 동안 0°C에서 교반시키며 이어서 24시간 동안 25°C에서 교반시킨다(참조: Paria, et al., Journal of Medicinal Chemistry, 33, 854-861(1990)). 잔사를 진공농축하고 크로마토그래피(실리카 겔, 0.5% 내지 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 생성물 5.9g을 수득한다.

&lt;357&gt;

니코틴산 1-N-옥사이드 및 제조 실시예 12에서 기술한 것과 상당히 동일한 방법을 사용하여 하기의 화합물을 제조한다:

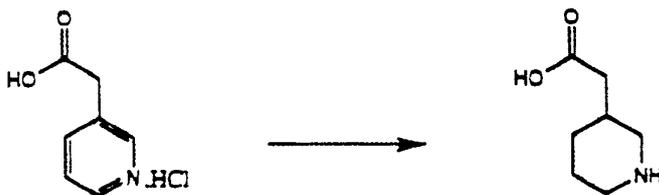


&lt;359&gt;

제조 실시예 13

&lt;360&gt;

단계 A:



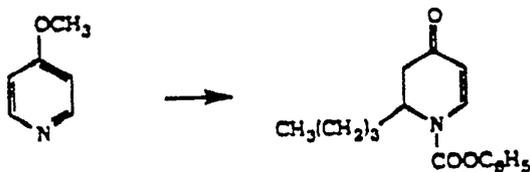
&lt;362&gt;

3-피리딜아세트산 하이드로클로라이드 25g(144mmol)을 W0 95/10516의 제조 실시예 15에 기술한 방법을 사용하여 144시간 동안 수소화시켜 생성물 20g을 수득한다. MS:MH<sup>+</sup>=144.



&lt;377&gt;

단계 A:

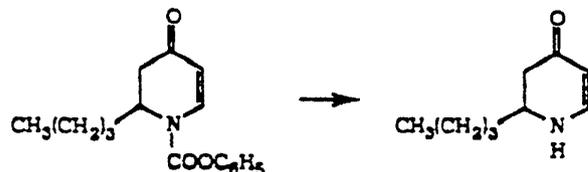


&lt;379&gt;

문헌[참조: Comins, et al., Tet. Lett., 27, (38) 4549-4552(1986)]에 기술된 것과 상당히 동일한 방법을 사용하여 4-메톡시피리딘을 n-부틸 그리나드 및 페닐클로로포름에이트와 반응시켜 목적하는 불포화된 케토피페리딘 생성물을 수득한다.

&lt;380&gt;

단계 B:

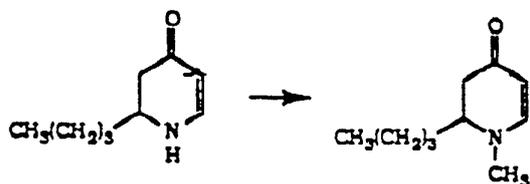


&lt;382&gt;

단계 A의 생성물을 W0 95/10516의 제조 실시예 34C에 기술된 것과 상당히 동일한 방법을 사용하여 가수분해시켜 아민 생성물을 수득한다.

&lt;383&gt;

단계 C:

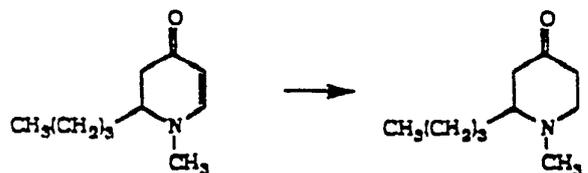


&lt;385&gt;

단계 B의 생성물을 실온에서 메틸 요오드 및 NaH와 반응시켜 메틸화하여 N-메틸 생성물을 형성한다.

&lt;386&gt;

단계 D:

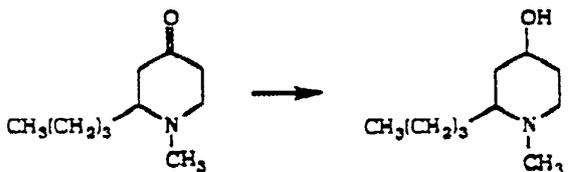


&lt;388&gt;

단계 C의 생성물을 10% Pd/C를 사용하여 수소화시켜 생성물을 수득한다.

&lt;389&gt;

단계 E:

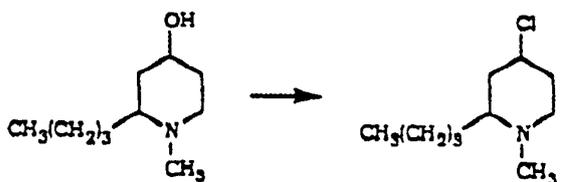


&lt;391&gt;

단계 D의 생성물을 실온에서 EtOH중의 NaBH<sub>4</sub>와 반응시켜 알콜 생성물을 수득한다.

&lt;392&gt;

단계 F:

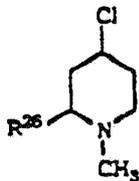


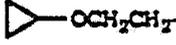
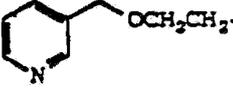
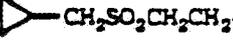
&lt;394&gt;

단계 E의 생성물을 피리딘중의 과량의 SOCl<sub>2</sub>로 처리하여 4-클로로피페리딘을 수득한다.

&lt;395&gt;

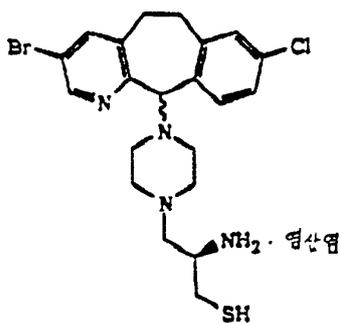
제조 실시예 17, 단계 A 내지 F에서 기술한 것과 상당히 동일한 방법에 따라 n-부틸 그리나드를 대신하여 적당한 그리나드 시약을 사용하여 하기의 화합물을 제조할 수 있다.



제조 실시예 번호	R <sup>26</sup>
18	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -
19	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
20	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
21	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
22	CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
23	 -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
24	 -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
25	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
26	 -CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
27	CH <sub>3</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -

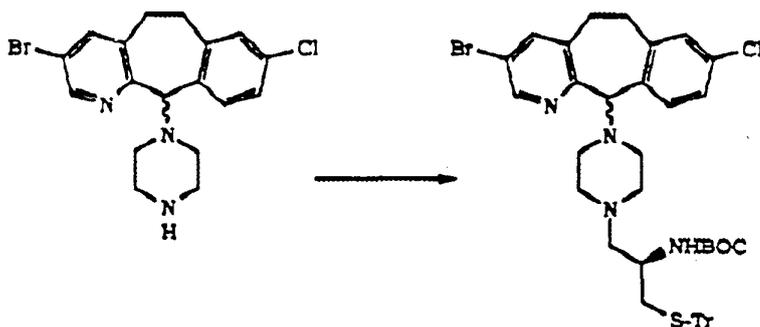
&lt;397&gt;

실시예 1



&lt;399&gt;

단계 A:



&lt;401&gt;

무수 메틸렌 클로라이드(11.85ml)중에 W0 95/10516의 제조 실시예 40의 표제 화합물(1당량)(1.0g)을 트리플루오로아세트산(30.5 당량)(5.92ml)으로 처리하고 용액을 0.5시간 동안 25°C에서 교반시킨다. 혼합물을 건조 증류하고 이어서 건조 재증류하여 트리플루오로아세트산염을 수득한다. 트리플루오로아세트산염을 무수 DMF(15ml)중에 용해시키고 pH가 6.2에 도달할 때까지 트리에틸아민을 적가한다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드리드(1.81 당량)(0.98g) 및 파쇄되고 활성화된 4Å 분자체 (1.48g)를 첨가하고 혼합물을 0°C에서 아르곤하에 교반시킨다. 무수 DMF(8ml)중의 2(R)-N-3급-부톡시카보닐아미노-3-트리페닐메틸-프로판(0.91당량)(1.037g)을 40분 이상 적가한다. 혼합물을 2시간 이상 동안 실온으로 가온시킨다. 혼합물을 여과하고 건조 증류하며 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 포화된 중탄산 나트륨용액으로 세척한다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고 여과하며 증발 건조시킨다. 잔사를 용출제로서 0.5 내지 4%(메탄올중의 10% 농축된 수산화암모늄) 메틸렌 클로라이드를 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 잔사를 크로마토그래피하여 이성체 A 및 이성체 B의 부분입체이성질체 혼합물을 수득한다. 수율: 0.9073g., MH<sup>+</sup> 852.2.

&lt;402&gt;

출발 반응물의 N-포르밀 유도체를 또한 분리한다(수율: 0.4945g). DMF 대신에 상기 반응중에 용

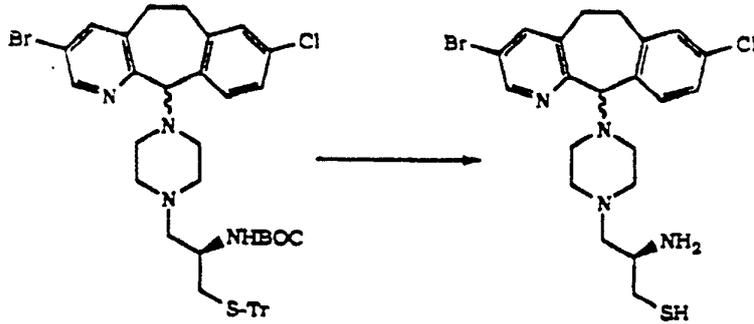
매로서 디클로로에탄을 사용하여 N-포르밀 유도체의 형성을 피한다.

<403>

입체이성질체 A 및 B(0.683g)의 혼합물을 용출제로서 메틸렌 클로라이드 중의 5% 아세톤을 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 분리하여 2개의 이성체의 중복되는 혼합물(384.1mg)과 함께 이성체 A(89.2mg) 및 B(66.4mg)의 순수한 샘플을 수득한다.

<404>

단계 B:



<406>

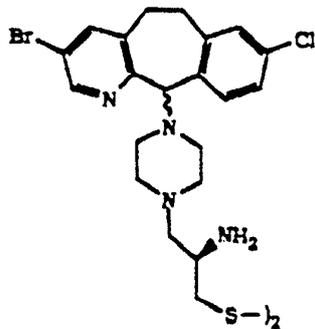
실시에 21, 단계 B에서 기술한 것과 상당히 동일한 방법을 사용하여 상기 단계 A(1당량)의 표제 화합물(이성체 A 및 B)을 트리에틸실란(0.089m<sup>l</sup>) 및 메틸렌 클로라이드(10.24m<sup>l</sup>)중에 트리플루오로아세트산(1.043m<sup>l</sup>)과 반응시켜 염화수소염으로서 표제 화합물을 수득한다.

<407>

수율: 0.5303; MH<sup>+</sup> 483.0. PMR 데이터(D<sub>2</sub>O); 방향족 양성자 시그널: 7.28, 7.37 (2H), 8.23, 8.68.

<408>

실시에 2

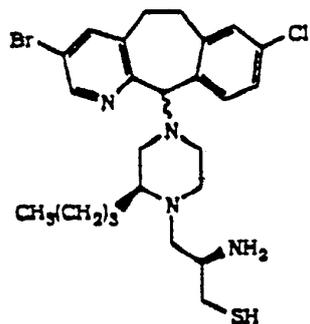


<410>

실시에 1B에서의 표제 화합물(자유 염기로서)을 요오드를 포함하는 MeOH중에 용해시키고 30분 동안 25°C에서 교반시킨다. 용액을 증류 건조시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중에 용해시키고 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 수용액에 이어서 염수로 세척한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과 증발 건조시켜 표제 화합물을 수득한다. 표제 화합물을 3% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(메탄올 중의 10%의 진한 NH<sub>4</sub>OH)을 사용하는 실리카 겔 칼럼상에 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

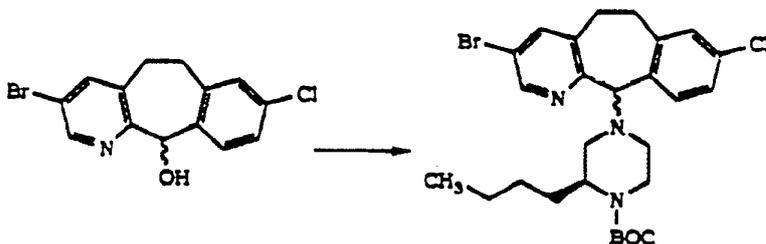
<411>

실시에 3



<413>

단계 A:

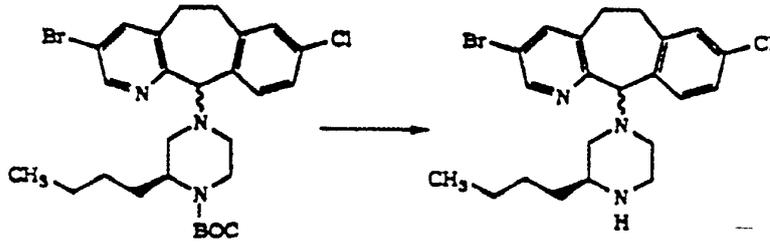


&lt;415&gt;

WO 95/10516의 제조 실시예 40에서 제조된 11-하이드록시 중간체(1당량)(1g)를 WO 95/10516의 제조 실시예 7B에서 기술한 바와 같이 반응시켜 11-클로로 중간체를 수득한다. 11-클로로 중간체를 WO 95/10516의 제조 실시예 7C에서 기술한 것과 상당히 동일한 방법으로 PCT 국제 공개 공보 제W095/00497호에 기술한 바와 같이 제조된 1-3급-부톡시카보닐-2(S)-n-부틸피페라진(1.1당량)(1.1314g)과 반응시켜 표제 화합물을 수득한다. 수율: 1.7862g; MH<sup>+</sup> 550.

&lt;416&gt;

단계 B:

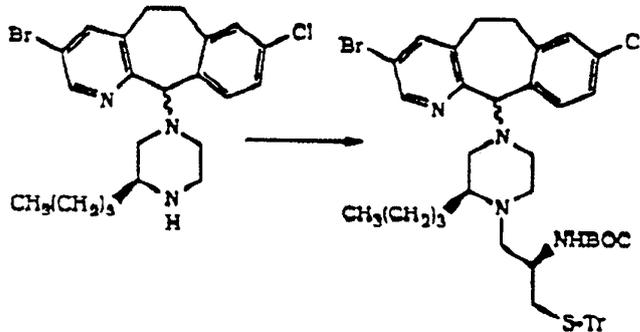


&lt;418&gt;

메탄올(16.4ml)중에 상기 단계 A(1.6406g)의 표제 화합물을 디옥산(41ml)중에 10%(v/v)의 진한 황산으로 처리하고 혼합물을 4시간 동안 25°C에서 교반시킨다. 용액을 바이오래드 AG1X8(OH<sup>-</sup>)수지로 중성화하고 여과시킨다. 수지를 메탄올 및 메틸렌 클로라이드로 세척하고 혼합된 여과물을 증발 건조시킨다. 잔사를 용출제로서 1% 메틸렌 클로라이드(메탄올 중의 10%의 진한 수산화암모늄)를 사용한 실리카 겔 칼럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 1.245g, MH<sup>+</sup> 450.

&lt;419&gt;

단계 C:

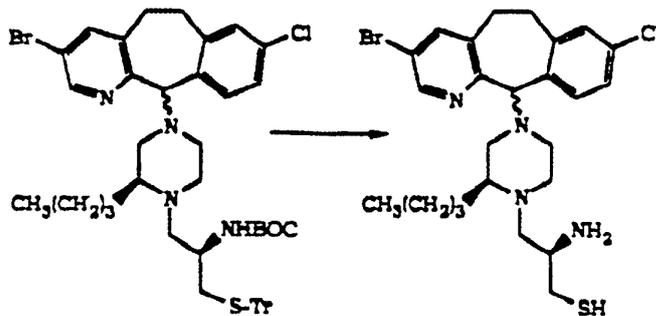


&lt;421&gt;

단계 B의 표제 화합물을 상기 실시예 1A에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다. 표제 화합물을 0.5% 내지 1% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(메탄올 중의 10%의 진한 NH<sub>4</sub>OH)를 사용한 실리카 겔 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

&lt;422&gt;

단계 D:

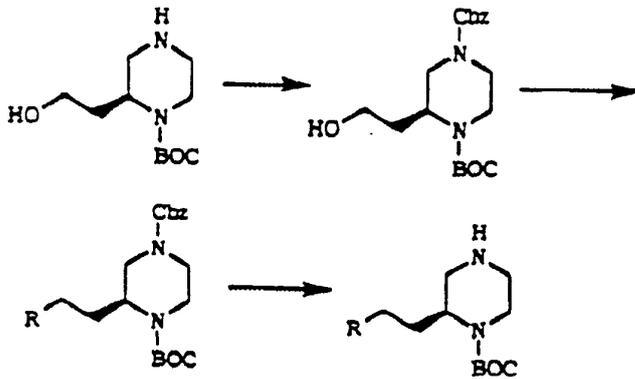


&lt;424&gt;

상기 단계 C의 표제 화합물을 상기 실시예 1B에서 기술한 바와 같이 반응시켜 HCl염으로서 표제 화합물을 수득한다.

&lt;425&gt;

실시예 4 내지 8

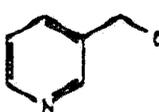
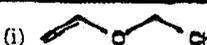


&lt;427&gt;

WO 95/00497의 실시예 13A의 표제 화합물을 당해 분야의 기술자에게 공지된 표준 조건하에서 벤질옥시카보닐 클로라이드와 반응시켜 상기 나타난 N-Cbz 보호 알콜을 수득한다. 통상적인 방법으로 정제한 후에 N-Cbz-보호 알콜을 표 1의 칼럼 1에 나타난 다양한 시약과 반응시켜 상응하는 N-Cbz 보호 중간체 (여기서, R은 표 1의 2란에서 정의된 바와 같다)를 수득할 수 있다. 통상적인 방법으로 정제한 후에 N-Cbz 보호 중간체를 당해 분야의 공지된 온화한 촉매 수소화 방법을 사용하여 탈보호시켜 적당히 정제한 후에 표 1의 2란에 나타난 최종 목적하는 중간체를 수득한다.

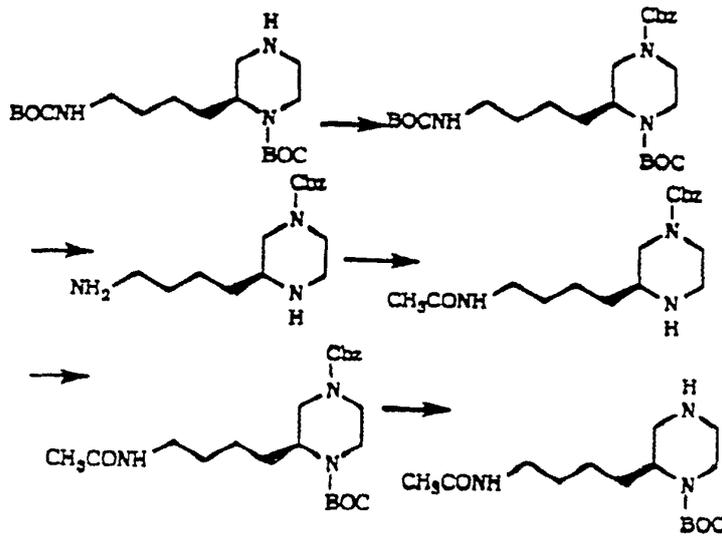
&lt;428&gt;

[표 1]

칼럼 1	칼럼 2
 및 NaH	 WO 95/00497의 실시예 14A에 기술된 바와 같이 제조 실시예 4.
$C_6H_5SSC_6H_5 + (n-Bu)_3P$	 WO 95/00497의 실시예 20B 및 20C에 기술된 바와 같이 제조 실시예 5.
(i)  $Hg(OAc)_2$ $CH_3COOH$ (ii) $CH_2I_2 + Et_2Zn$	 WO 95/00497의 실시예 26A 및 26B에 기술된 바와 같이 제조 실시예 6.
(i) $EtOCON=NCOEt$ $(C_6H_5)_3P$ $CH_3COSH$ (ii) $NH_3 + CH_3OH$ $CH_2Br$ (iii) Mg 모노퍼프탈산 $CH_3OH$	 WO 95/00497의 실시예 29A, 29B 및 29C에 기술된 바와 같이 제조 실시예 7.
$n-C_3H_7I + NaH$	$R = n-C_3H_7O-$ WO 95/00497의 실시예 13C에 기술된 바와 같이 제조 실시예 8.

&lt;430&gt;

실시예 9



&lt;432&gt;

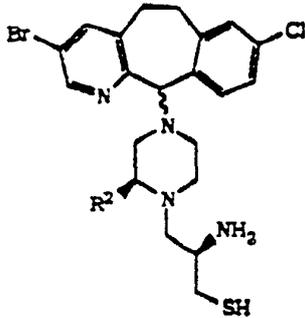
WO 95/00497의 실시예 27D의 표제 화합물을 당해 분야의 기술자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 상기 반응식에서 나타낸 바와 같이 1-BOC-2(S)-(4-아세틸아미노부틸)-피페라진으로 전환시킨다.

&lt;433&gt;

실시예 10 내지 19

&lt;434&gt;

1-BOC-2(S)-n-부틸피페라진을 대신하여 표 2의 1란(하기)에 기술한 화합물을 사용하여 상기 실시예 3에 기술한 바와 동일한 방법을 사용하여 하기 화학식의 화합물을 수득할 수 있다.

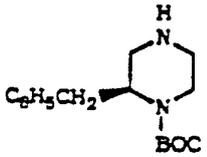
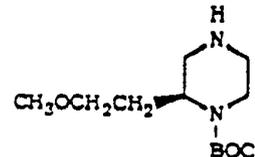
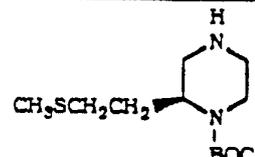
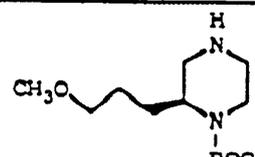
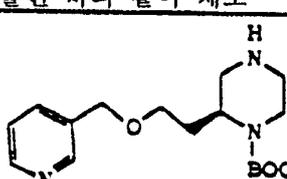
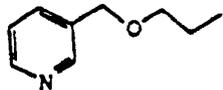


&lt;436&gt;

상기 식에서 R<sup>2</sup>는 표 2의 칼럼 2에 열거된 바와 같다.

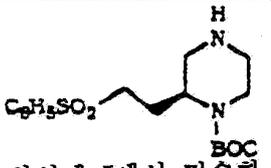
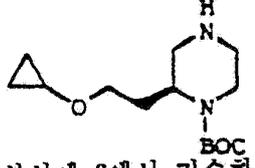
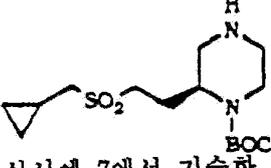
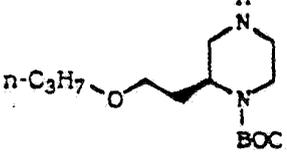
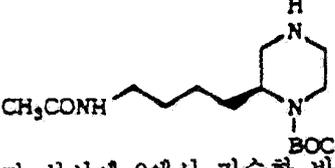
&lt;437&gt;

[표 2a]

칼럼 1	칼럼 2
 <p>W095/00497의 실시예 6C에 기술된 바와 같이 제조</p>	$R^2 = C_6H_5CH_2.$  실시예 10
 <p>W095/00497의 실시예 7D에 기술된 바와 같이 제조</p>	$R^2 = CH_3OCH_2CH_2.$  실시예 11
 <p>W095/00497의 실시예 8C에 기술된 바와 같이 제조</p>	$R^2 = CH_3SCH_2CH_2.$  실시예 12
 <p>W095/00497의 실시예 18D에 기술된 바와 같이 제조</p>	$R^2 = CH_3O(CH_2)_3.$  실시예 13
 <p>상기 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조</p>	$R^2 =$   실시예 14

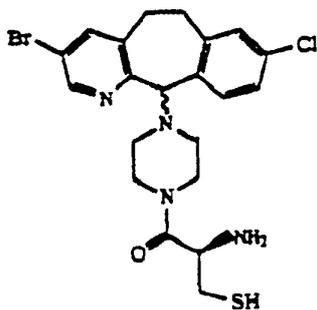
&lt;439&gt;

[표 2b]

 <p>상기 실시예 5에서 기술한 바와 같이 제조</p>	$R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 실시예 15
 <p>상기 실시예 6에서 기술한 바와 같이 제조</p>	$R^2 = \text{epoxypropyl}$ 실시예 16
 <p>상기 실시예 7에서 기술한 바와 같이 제조</p>	$R^2 = \text{epoxypropyl-SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 실시예 17
 <p>상기 실시예 8에서 기술한 바와 같이 제조</p>	$R^2 = n\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ 실시예 18
 <p>상기 실시예 9에서 기술한 바와 같이 제조</p>	$R^2 = \text{CH}_3\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{-}$ 실시예 19

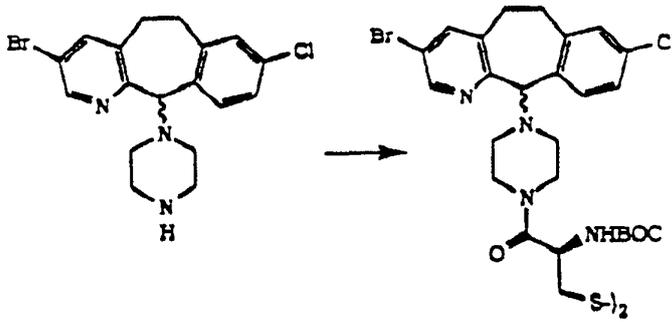
&lt;441&gt;

실시예 20



&lt;443&gt;

단계 A:

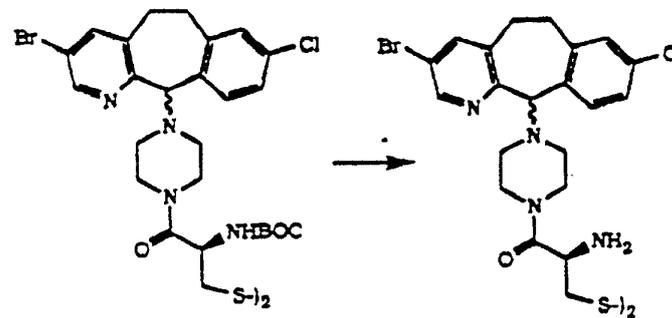


&lt;445&gt;

WO 95/10516의 제조 실시예 40의 표제 화합물(1당량)(1g), N,N'-비스-Boc-L-시스틴의(0.45당량)(0.501g), DEC(0.9당량)(0.4366g), HOBt(0.9당량)(0.3078g) 및 N-메틸모르폴린(0.9당량)(0.2304g)을 무수 DMF(25ml)중에 용해시키고 혼합물을 68시간 동안 아르곤하에서 25°C에서 교반시킨다. 혼합물을 증류 건조시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에 용해시키며 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 수용액에 이어서 물로 세척한다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조 여과시키고 증류 건조시킨다. 잔사를 0.5% 내지  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (메탄올 중의 10%의 진한  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 사용하여 실리카 겔 칼럼(60 × 2.5cm)상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 1.09g,  $\text{MH}^+$  1189.7.

&lt;446&gt;

단계 B:



&lt;448&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물(1당량)(0.944g)을 MeOH(10ml)중에 첨가한다. 디옥산 용액(20ml)중에 10%(v/v) 진한 황산을 첨가하고 용액을 2시간 동안 아르곤하에 25°C에서 교반시킨다. 혼합물을 바이오래드 AG1X8(OH<sup>-</sup>)수지로 중성화시킨다. 수지를 여과하고 MeOH 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 세척한다. 혼합된 여과물을 증류 건조시키고 잔사를 5%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (메탄올 중의 10%의 진한  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 사용하는 실리카 겔 칼럼(110 × 2.5cm)상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다.

&lt;449&gt;

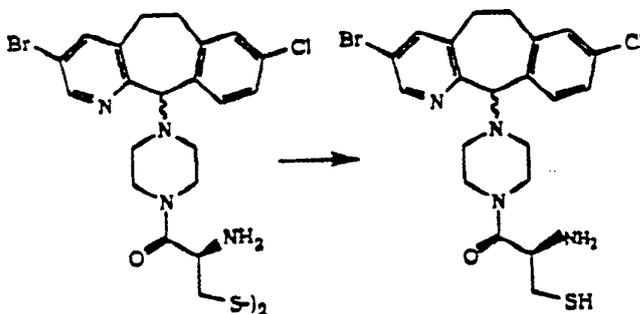
수율: 0.6879g,  $\text{MH}^+$  989.

&lt;450&gt;

단계 B의 생성물에 대한 CMR 데이터( $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ )는 (1) 트리사이클릭산: (a)  $\text{CH}_2$ : 31.3, 31.4, (b) CH: 147.9, 142.1, 133.3, 127.1, 131.4, 79.7, 및 (c) C: 120.9, 141.7, 135.0, 136.1, 137.6, 156.3; (2) 피페라진: (a)  $\text{CH}_2$ : 46.2, 52.6, 52.0, 43.0 및 (3) 피페라진 N-치환체: (a)  $\text{CH}_2$ : 45.0, (b) CH: 51.0, 및 C: 172.2.

&lt;451&gt;

단계 C:



&lt;453&gt;

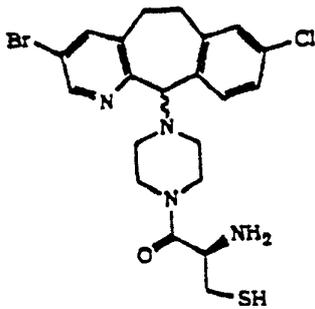
상기 단계 B의 표제 화합물을 무수 MeOH 및 THF의 혼합물중에 용해시키고  $\text{NaBH}_4$ 를 첨가하며 혼합물을 2시간 동안 25°C에서 아르곤하에서 교반시킨다. 용액을 증류 건조시키고 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에 용해시키며 물로 세척한다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 여과하며 증류 건조시켜 잔사를 수득하고 W095/00497의 실시예 1E서 기술된 것과 상당히 동일한 방법으로 정제하여 표제 화합물을 HCl염으로서 수득한다.

&lt;454&gt;

이와는 달리, 상기 환원에 효과적인 아연 덩어리 및 1.0N HCl을  $\text{NaBH}_4$ 를 대신하여 사용할 수 있다.

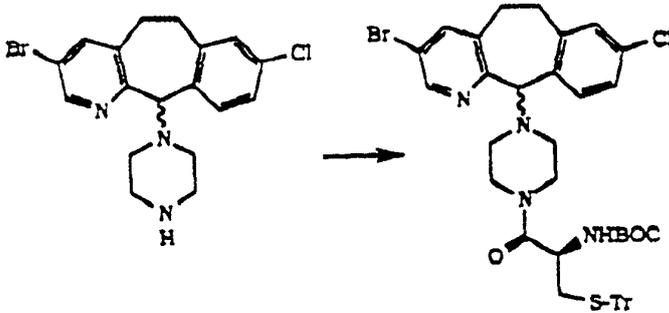
&lt;455&gt;

실시예 21



&lt;457&gt;

단계 A:

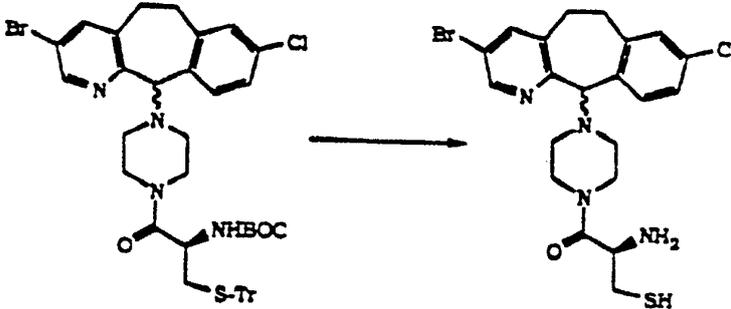


&lt;459&gt;

W095/10516의 제조 실시예 40의 표제 화합물(1당량)(1g), N-BOC-S-트리틸-L-시스테인(1.34당량)(1.584g), DEC(1.34 당량)(1.5g), HOBt(1.34당량)(0.4618) 및 N-메틸모르폴린(1.34 당량)(0.1048g)(0.114ml)을 무수 DMF(25ml)중에 용해시키고 혼합물을 68시간 동안 25°C에서 아르곤하에서 교반시킨다. 용액을 증류 건조시키고 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중에 용해시키며 포화된  $\text{NaHCO}_3$  수용액에 이어서 물로 세척한다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 여과한 다음, 증류 건조시킨 후에, 잔사를 0.5%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (메탄올 중의 10%의 진한  $\text{NH}_4\text{OH}$ )를 사용하는 실리카 겔 칼럼(60 × 2.5cm)상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 2.04g,  $\text{MH}^{\dagger}$  837.6.

&lt;460&gt;

단계 B:

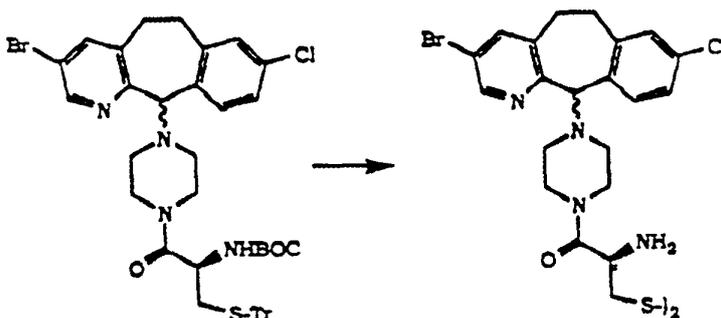


&lt;462&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물(1당량)(0.5g)을 무수 메틸렌 클로라이드(5ml)중에 용해시키고 트리에틸실란(4.07 당량)(282.1mg)(0.388ml)을 아르곤 대기하에 첨가한다. 트리플루오로아세트산(2.5ml)을 첨가하고 용액을 1시간 동안 25°C에서 교반시킨다. 용액을 증류 건조시키고 잔사를 물과 헥산사이에 분배시킨다. 수용액층을 분리하고 바이오래드 AG3 × 4( $\text{Cl}^-$ )수지(100ml)상에 통과시키며 수지를 물로 세척한다. 혼합된 용출물 및 세척물을 동결건조시켜 표제 화합물을 염화수소염으로서 수득한다. 수율: 306.9mg.,  $\text{MH}^{\dagger}$  497.2. 상기 기술한 방법은 W095/00497의 실시예 1E에 기술한 바와 같다.

&lt;463&gt;

단계 C:



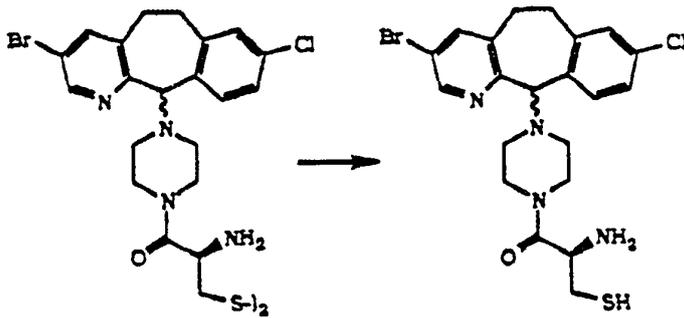
&lt;465&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물(1당량)(30mg)을 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1ml)에 용해시키고 트리에틸실란(4당

량)(16.93mg)(0.0233ml)에 이어서 TFA(1ml)를 첨가한다. 혼합물을 1시간 동안 아르곤하에서 25°C에서 교반시키고 바이오래드 AG1X8(OH<sup>-</sup>)수지로 중성화시킨다. 수지를 여과하고 MeOH 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척한다. 혼합된 여과물을 증류 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;466&gt;

단계 D:

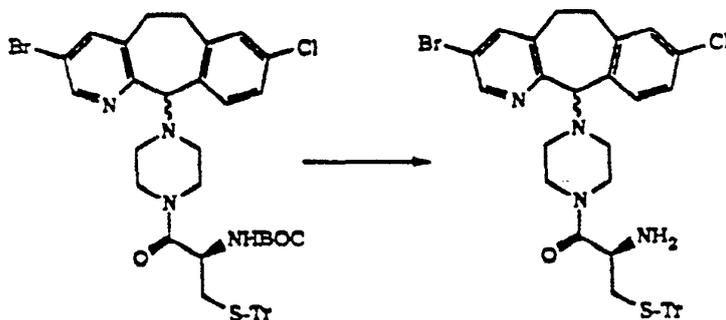


&lt;468&gt;

상기 단계 B의 표제 화합물을 상기 실시예 20의 단계 C에서 기술한 바와 같이 환원시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;469&gt;

단계 E:

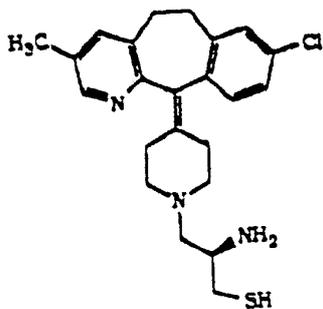


&lt;471&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물(1당량)(1.2g)을 메탄올(10ml)중에 첨가하고 디옥산(v/v)(30ml)중에 10%의 진한 황산을 첨가한다. 혼합물을 2시간 동안 아르곤하 25°C에서 교반시킨다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 및 메탄올로 희석하고 바이오래드 AG1X8(OH<sup>-</sup>) 수지로 중성화한다. 수지를 여과하고 메탄올에 이어서 메틸렌 클로라이드로 세척한다. 혼합된 여과물을 증류 건조시켜 고체 잔사를 수득하고 용출제로서 2% 메틸렌 클로라이드(메탄올 중의 10%의 진한 수산화암모늄)를 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 1.0g., MH<sup>+</sup>739.2.

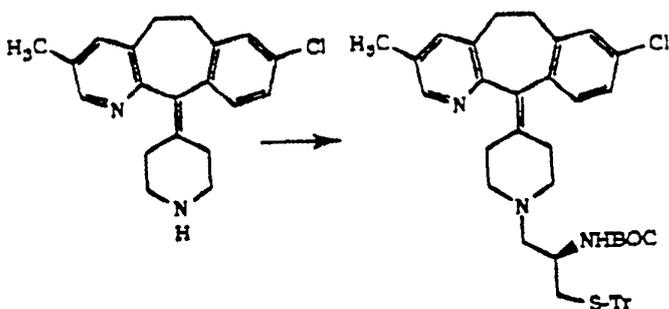
&lt;472&gt;

실시예 22



&lt;474&gt;

단계 A:

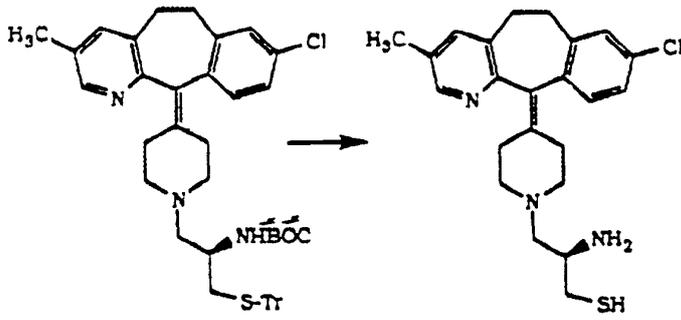


&lt;476&gt;

WO/95/10516의 제조 실시예 3E의 표제 화합물을 상기 실시예 1A에 기술한 것과 동일한 조건하에서 반응시켜 표제 화합물을 수득하고 통상적인 방법으로 정제한다.

&lt;477&gt;

단계 B:

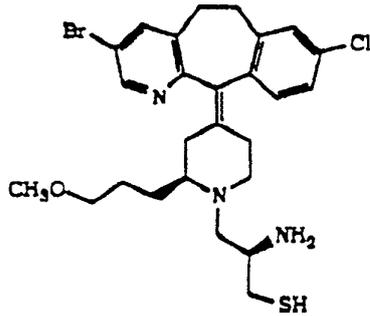


&lt;479&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물을 상기 실시예 1B에서 기술한 것과 유사한 조건으로 표제 화합물을 수득한다.

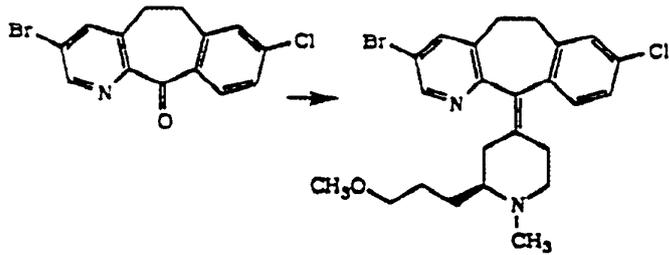
&lt;480&gt;

실시예 24



&lt;482&gt;

단계 A:

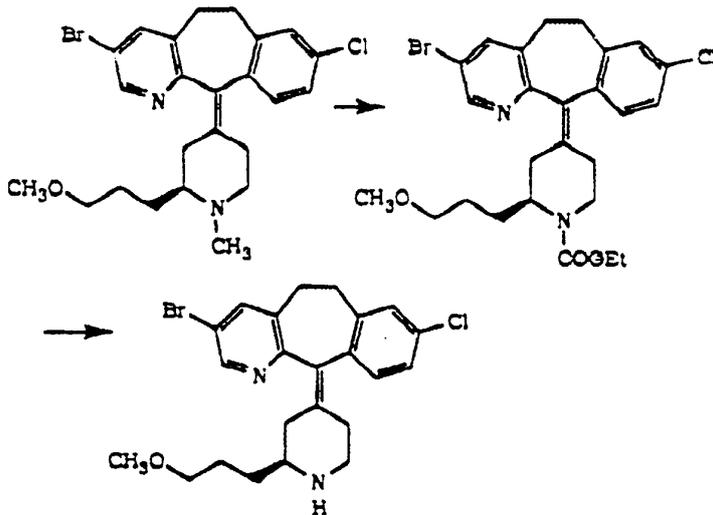


&lt;484&gt;

W095/10516의 제조 실시예 20A의 표제 화합물을 W095/10516의 제조 실시예 2D 및 2E에서 기술한 바와 동일한 조건하에서 상기 실시예 23에서 치환된 그리나드 시약과 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;485&gt;

단계 B:

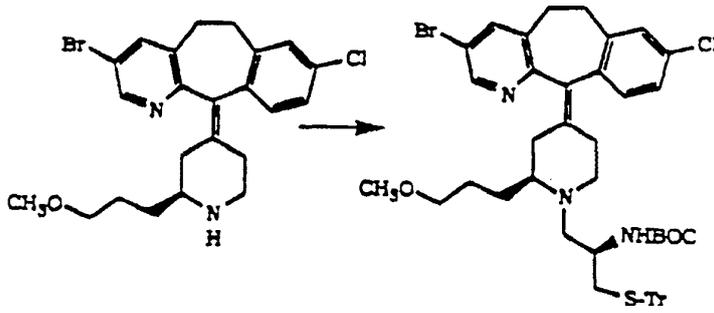


&lt;487&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물을 W095/10516의 제조 실시예 1F 및 1G에서 기술한 것과 동일한 조건하에서 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;488&gt;

단계 C:

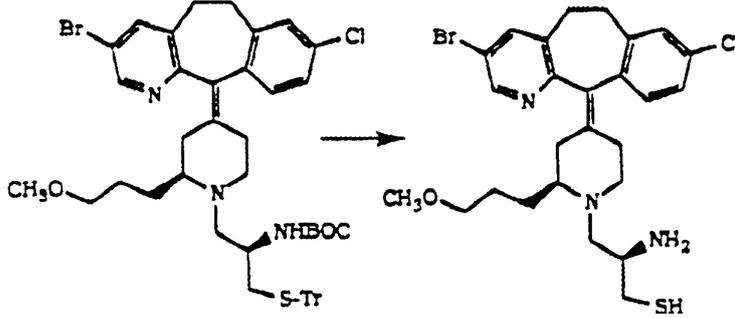


&lt;490&gt;

상기 단계 B의 표제 화합물을 상기 실시예 1A에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;491&gt;

단계 D:

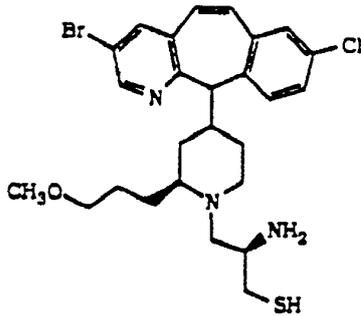


&lt;493&gt;

상기 단계 C의 표제 화합물을 실시예 1B에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

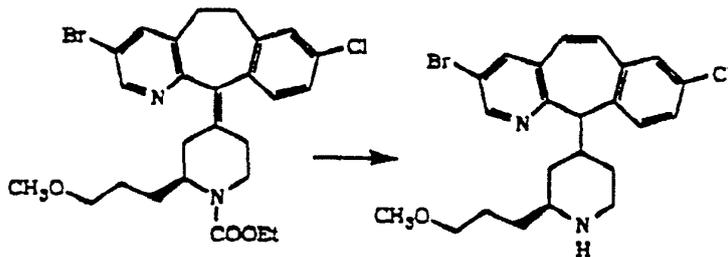
&lt;494&gt;

실시예 25



&lt;496&gt;

단계 A:

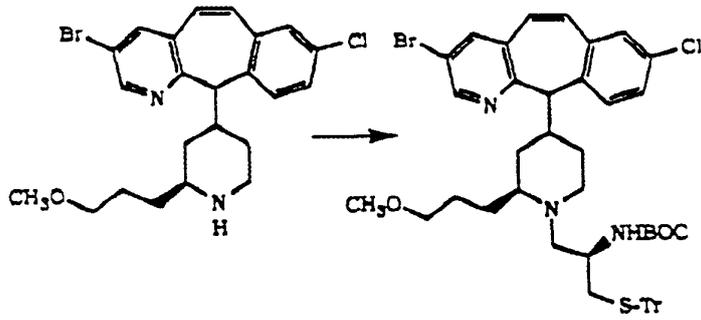


&lt;498&gt;

상기 실시예 24B의 표제 화합물을 W095/10516의 제조 실시예 34A에서 기술한 바와 같이 CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H와 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;499&gt;

단계 B:

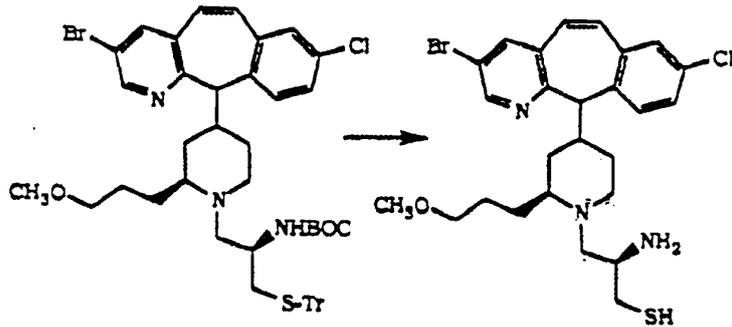


&lt;501&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물을 상기 실시예 1A에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;502&gt;

단계 C:

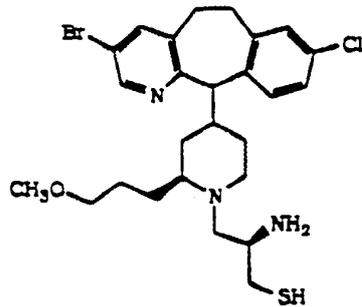


&lt;504&gt;

상기 단계 B의 표제 화합물을 상기 실시예 1B에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

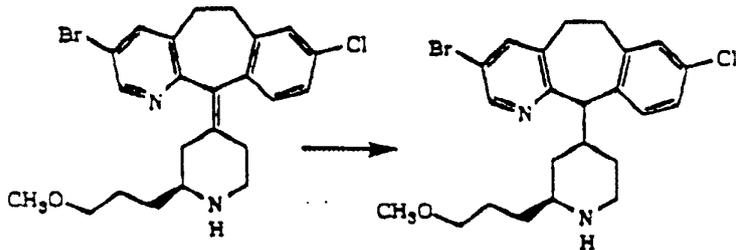
&lt;505&gt;

실시예 26



&lt;507&gt;

단계 A:

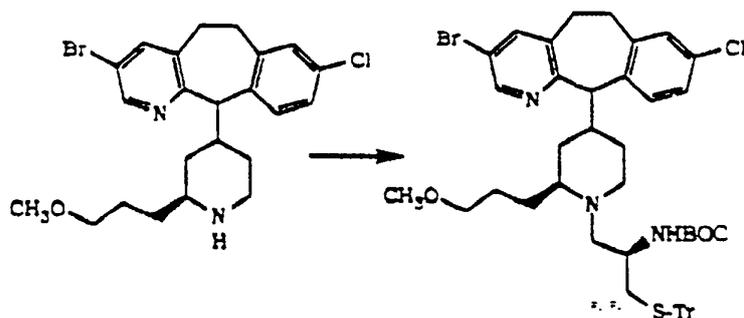


&lt;509&gt;

상기 실시예 24B의 표제 화합물을 환류하는 톨루엔중에  $\text{LiAlH}_4$ 와 반응시키거나 또는 바람직하게 환류하는 톨루엔중의 DIBAL-H와 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;510&gt;

단계 B:

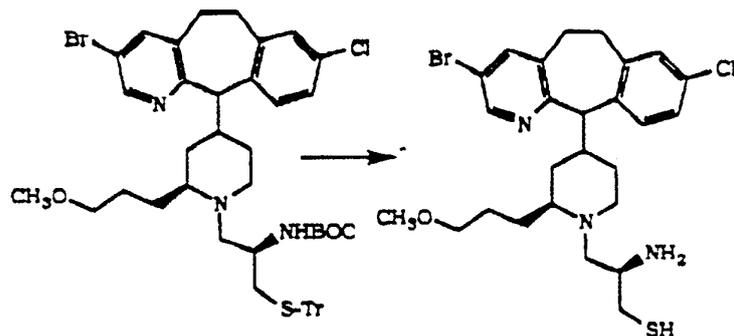


&lt;512&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물을 실시예 1A에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;513&gt;

단계 C:

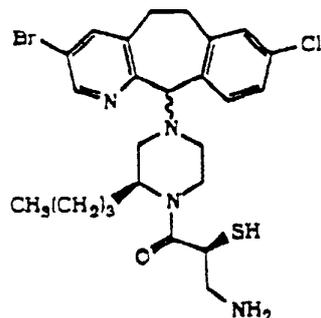


&lt;515&gt;

상기 단계 B의 표제 화합물을 상기 실시예 1B에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

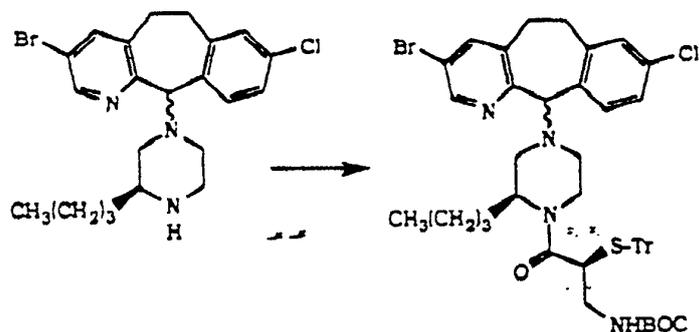
&lt;516&gt;

실시예 27



&lt;518&gt;

단계 A:

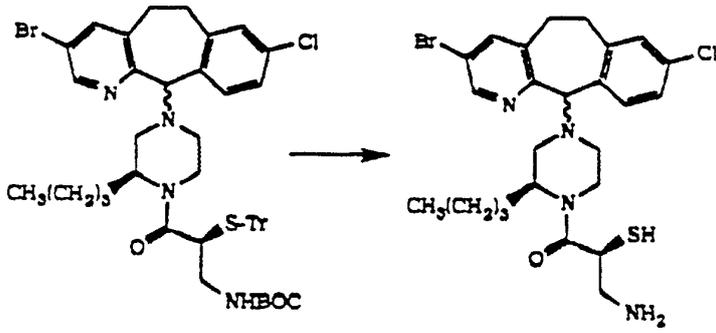


&lt;520&gt;

상기 실시예 3B의 표제 화합물을 상기 실시예 21A에서 기술한 것과 동일한 조건하에서 2-S-트리틸-3-N-BOC-이소-시스테인과 반응시켜 표제 화합물을 수득한다. 보호된 이소-시스테인을 당해 분야의 기술자에게 공지된 방법으로 이소-시스테인으로부터 제조한다(참조: Gustavson, et al., Syn. Comm., 21, (2) 265-270 (1991)).

<521>

단계 B:

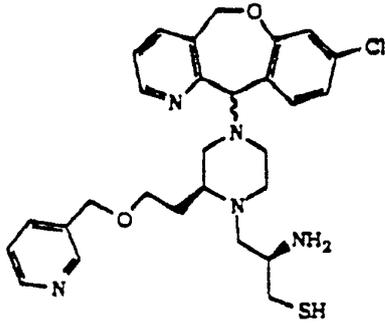


<523>

상기 단계 A의 표제 화합물을 상기 실시예 1B에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

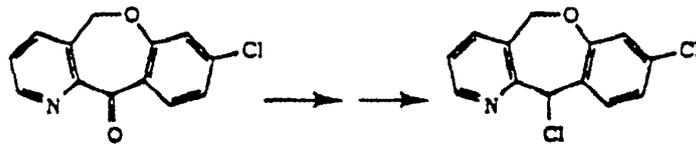
<524>

실시예 28



<526>

단계 A:

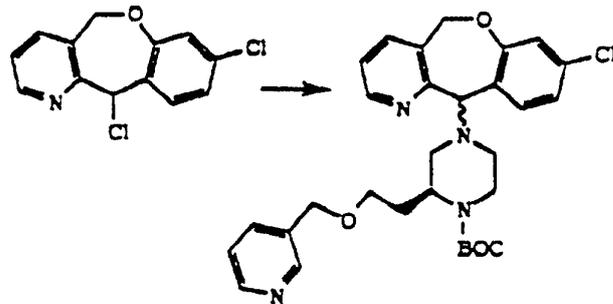


<528>

W0/89/10369의 제조 실시예 4의 표제 화합물을 W089/10369에 기술한 것과 유사한 방법으로 표제 화합물로 전환시킨다.

<529>

단계 B:

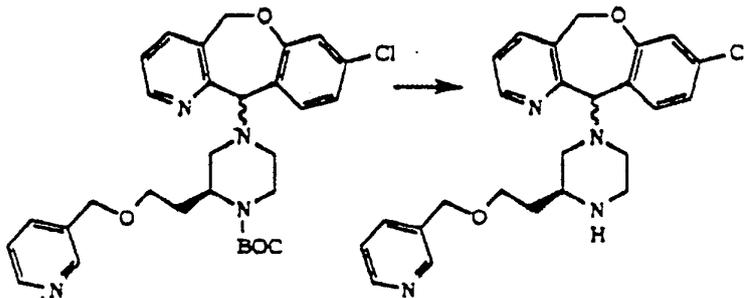


<531>

상기 단계 A의 표제 화합물을 W089/10369에 기술된 것과 유사한 조건하에 실시예 4에서 치환된 피페리딘과 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

<532>

단계 C:



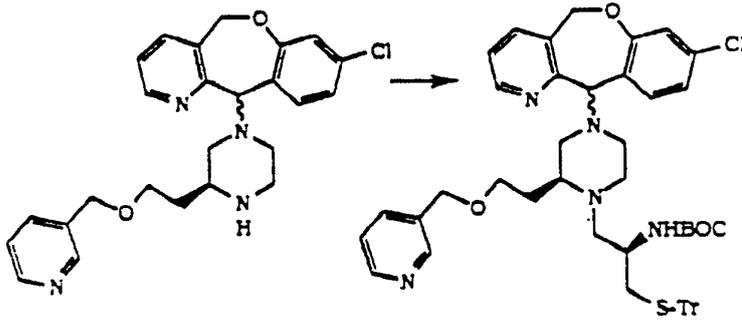
<534>

상기 단계 B의 표제 화합물을 상기 실시예 3B에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수

특한다.

<535>

단계 D:

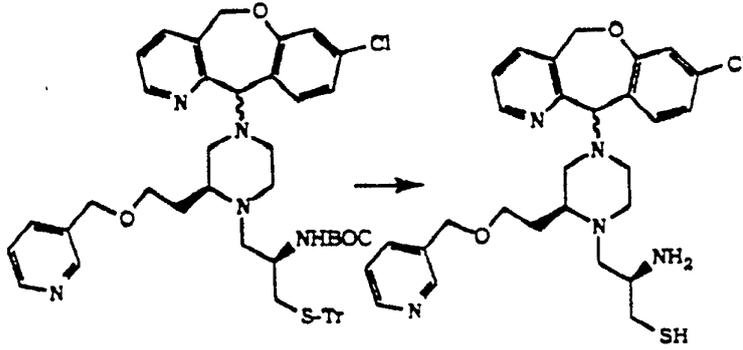


<537>

상기 단계 C의 표제 화합물을 상기 실시예 1A에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

<538>

단계 E:

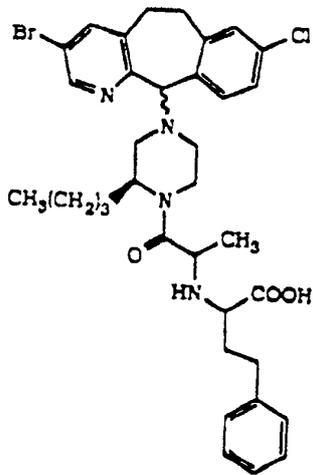


<540>

상기 단계 D의 표제 화합물을 상기 실시예 1B에서 기술한 바와 같이 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

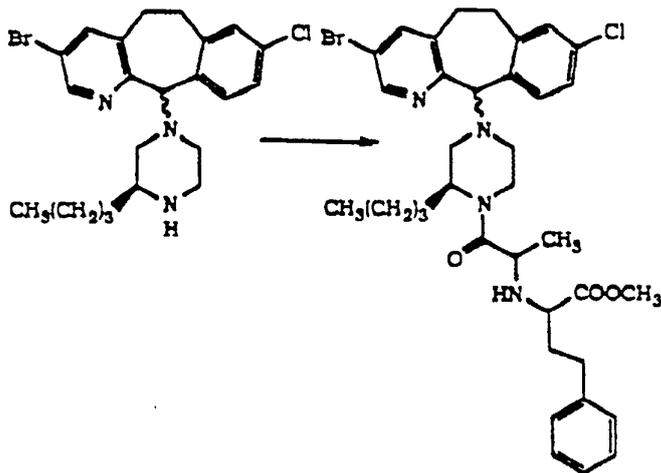
<541>

실시예 29



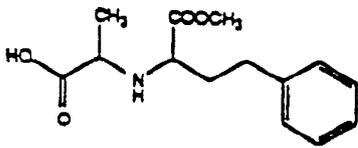
&lt;543&gt;

단계 A:



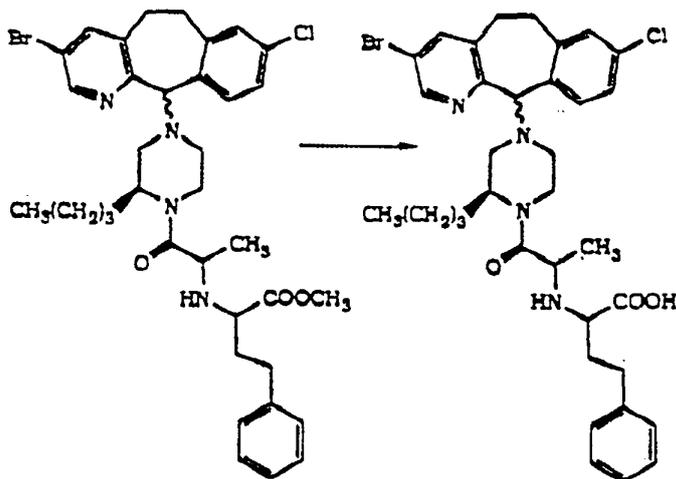
&lt;545&gt;

상기 실시예 3B의 표제 화합물을 실시예 20A에서 기술[US 4,470,972 및 E. M. Smith, et al., J. Med. Chem., 32, 1600(1989)]한 것과 유사한 조건하에서 산과 반응시킨다.



&lt;547&gt;

단계 B:

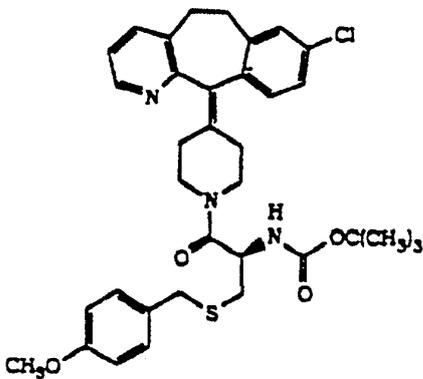


&lt;549&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물을 염기와 반응시켜 표제 화합물을 수득한다.

&lt;550&gt;

실시예 30

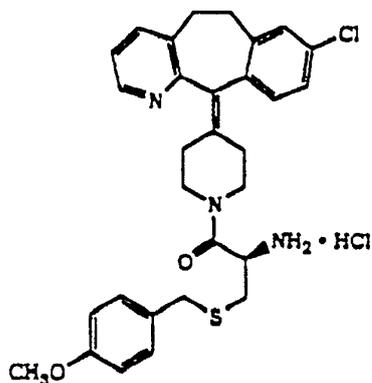


&lt;552&gt;

WO 95/10516의 제조 실시예 1, 단계 G의 생성물 0.5g, N-BOC-S-(p-메톡시벤질)-L-시스테인 0.54g, DEC 0.321g, HOBT 0.226g, N-메틸모르폴린 0.176g 및 15ml의 DMF를 0°C에서 혼합시킨 후에, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반시킨다. 잔사를 진공농축하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중에 용해시키며 포화된  $\text{NaHCO}_3$  (수용액) 및 염수로 연속적으로 세척한다. 유기 용액을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 잔사를 진공농축하며 크로마토그래피 (실리카 겔, 98%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + \text{NH}_4\text{OH}$ )하여 생성물을 수득한다. MS:  $\text{MH}^+ = 634$ .

&lt;553&gt;

실시예 31



&lt;555&gt;

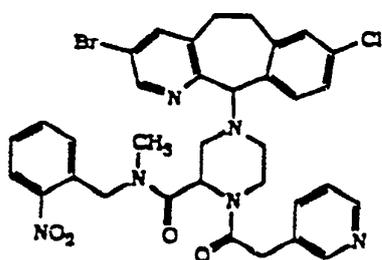
실시예 30의 생성물 0.1g, THF 4ml 및 4N HCl 2ml를 디옥산중에 혼합시키고 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 진공농축하여 생성물 0.06g을 수득한다.

&lt;556&gt;

MS:MH<sup>+</sup>=534.

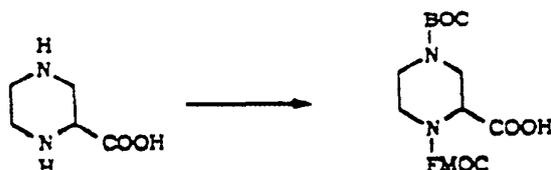
&lt;557&gt;

실시예 32



&lt;559&gt;

단계 A:



&lt;561&gt;

1:1 디옥산/H<sub>2</sub>O 160ml중에 2-피페라진 카복실산 2HCl 5.25g(25.85mmol)을 용해시키고 50% NaOH(수용액)를 사용하여 pH를 11로 조정한다. 1:1 디옥산/H<sub>2</sub>O 40ml중에 BOC-ON 7.21g(29.28mmol)용액을 조금씩 서서히 첨가하면서 첨가 동안에 50% NaOH(수용액)를 사용하여 pH 11로 유지한다. 실온에서 5시간 동안 교반시킨 후에, 0°C로 냉각하며 50% NaOH(수용액)를 사용하여 pH 9.5로 조정한다. 40ml의 디옥산중의 Fmoc-Cl 7.34g(28.37mmol) 용액을 서서히 첨가하면서 50% NaOH(수용액)를 사용하여 첨가 동안에 pH를 9.5로 유지한다. 혼합물을 실온으로 가온하고 20시간 동안 교반시킨다. Et<sub>2</sub>O(3 × 150ml)로 세척하고 6N HCl(수용액)를 사용하여 pH 2내지 3으로 조정하고 톨루엔(3 × 150ml)으로 추출한다. 혼합된 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 150ml의 용적으로 진공농축시킨다. 밤새 -20°C에서 냉각시키고 여과하여 수득한 고체를 수거하며 헥산으로 세척하고 고체를 진공 건조시켜 생성물 5.4g을 수득한다.

&lt;562&gt;

단계 B:

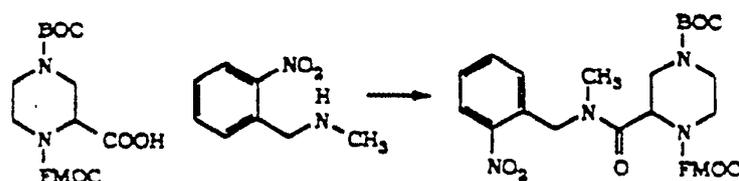


&lt;564&gt;

-2-니트로벤질브롬 2.0g(9.26mmol)을 THF중의 2M의 CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> 37ml에 서서히 첨가함에 이어서 16시간 동안 실온에서 교반시킨다. 200ml의 EtOAc로 희석하고 물(3 × 60ml)로 세척함에 이어서 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키며 진공농축하여 생성물 1.53g을 수득한다.

&lt;565&gt;

단계 C:



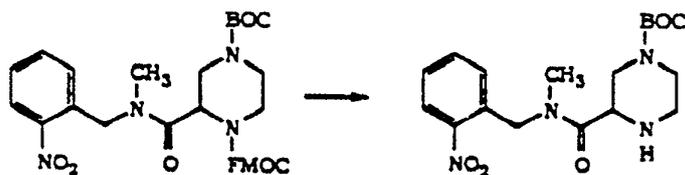
&lt;567&gt;

단계 A의 생성물 2.74g(6.05mmol), 헥시스 염기 4.22ml, HATU 2.76g (7.26mmol) 및 25ml의

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중의 단계 B의 생성물 1.00g(6.05mmol)용액을 혼합하고 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 75ml의 EtOAc로 의석하고 10% HCl(수용액)(2 × 40ml), 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(수용액)(2 × 40ml) 및 40ml의 염수로 세척한다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 잔사를 진공농축시키며 크로마토그래피(실리카 겔, 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 생성물 2.71g을 수득한다.

&lt;568&gt;

단계 D:

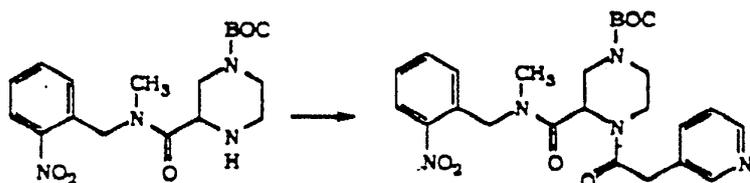


&lt;570&gt;

단계 C의 생성물 1.00g(1.67mmol), DMF 8ml 및 피페리딘 0.18ml(1.83mmol)을 혼합하고 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 잔사를 진공농축하고 크로마토그래피(실리카 겔, 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 0.34g의 생성물을 수득한다.

&lt;571&gt;

단계 E:

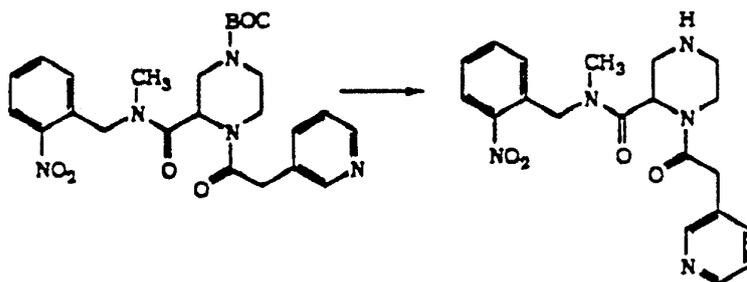


&lt;573&gt;

단계 D의 생성물 0.30g(0.789mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8ml을 혼합함에 이어서 3-피리딜아세트산 HCl 0.164g(0.947mmol), DMAP 0.116g(0.947mmol) 및 DCC의 0.195g (0.947mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 크로마토그래피(실리카 겔, 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 생성물 0.37g을 수득한다.

&lt;574&gt;

단계 F:

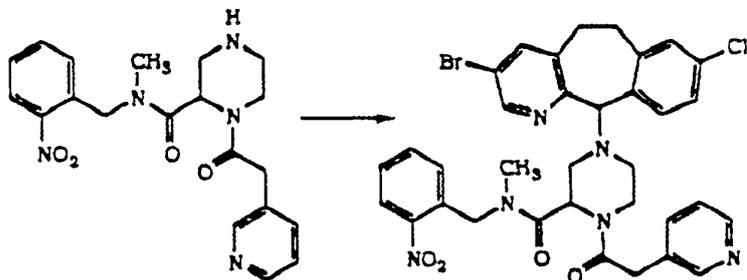


&lt;576&gt;

5ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 단계 E의 생성물 0.25g(0.502mmol) 용액에 0.5ml의 TFA를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 잔사를 진공농축하여 60ml의 EtOAc를 첨가하고 포화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(수용액)(2 × 20ml) 및 30ml의 염수를 사용하여 연속적으로 세척한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공농축하여 생성물 0.170g을 수득한다.

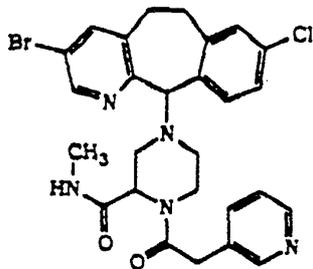
&lt;577&gt;

단계 G:



&lt;579&gt;

단계 F의 생성물 0.096g(0.242mmol), W0 95/10516의 제조 실시예 40, 단계 B의 클로라이드 생성물 0.083g(0.242mmol) 및 1ml의 THF에 이어서 DBU 0.037g (0.242mmol)을 혼합하고 60°C에서 6시간 동안 가열한다. 잔사를 진공농축하고 크로마토그래피(실리카 겔, 2% 내지 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 하기 화학식의 생성물 0.042g과 함께 표제 화합물(실시예 32) 0.035g을 수득한다.



&lt;581&gt;

실시예 32-A

&lt;582&gt;

실시예 32의 분석치:

&lt;583&gt;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.01-3.08 (m, 9H); 3.55-3.86 (m, 4H); 3.90-4.10 (m, 2H); 4.21-4.38 (m, 2H); 5.23-5.39 (m, 2H); 7.09-7.31 (m, 5H); 7.44 (t, 1H); 7.52-7.70 (m, 3H); 8.09 (br. d, 1H); 8.37-8.52 (m, 3H).

&lt;584&gt;

실시예 32-A의 분석치:

&lt;585&gt;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.85-2.21 (m, 3H); 2.44-2.86 (m, 5H); 3.01-3.46 (m, 3H); 3.52-4.50 (m, 5H); 5.01 (br. s, 1H); 5.48-5.68 (m, 1H); 7.07-7.99 (m, 2H); 7.24-7.31 (br. s, 1H); 7.55-7.65 (m, 2H); 8.32-8.57 (m, 3H).

&lt;586&gt;

실시예 32, 단계 A 내지 G에서 기술한 것과 상당히 동일한 방법을 사용하지만 단계 B의  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ 에 대해 지적된 아민 및/또는 지적된 산을 단계 E의 4-피리딜아세트산으로 치환하여 하기의 화합물을 제조한다:

단계 B 및/또는 단계 E에서 사용되는 시약	화합물
단계 B: <i>i</i> -프로필-아민	<p>실시예 32-B</p>
단계 B: <i>i</i> -프로필-아민 단계 E: 4-피리딜-아세트산	<p>실시예 32-C</p>

&lt;588&gt;

실시예 32-B의 분석치:

&lt;589&gt;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.9-1.07 (m, 6H); 1.80-2.23 (m, 2H); 2.36-2.89 (m, 3H); 2.97-3.38 (m, 2H); 3.47-4.10 (m, 5H); 4.08-4.18 (m, 1H); 4.41 (br d, 1H 1개의 부분입체이성질체); 4.90 (br. s, 1H 1개의 부분입체이성질체); 5.17-5.25 및 5.60-5.65(m, 2H); 7.00-7.13 (m, 3H); 7.16-7.23 (br s, 1H); 7.50-7.60 (m, 2H); 8.27-8.49 (m, 3H).

&lt;590&gt;

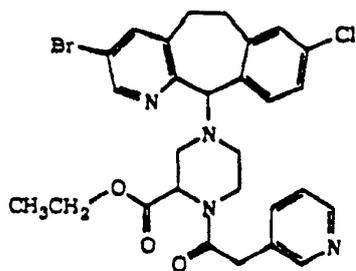
실시예 32-C에 대한 분석치:

&lt;591&gt;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.98-1.11 (m, 6H); 1.82-2.21 (m, 2H); 2.40-2.82 (m, 3H); 3.10 (t, 1H); 3.17-3.40 (m, 1H); 3.50-3.62 (m, 1H); 3.70-4.32 (m, 5H); 4.49 (br d, 1H 1개의 부분입체이성질체); 4.98 (br. s, 1H 1개의 부분입체이성질체); 5.20-5.36 및 5.61-5.69 (m, 2H); 7.05-7.20 (m, 5H); 7.54-7.62 (m, 1H); 8.32-8.38 (m, 1H); 8.52-8.59 (m, 2H).

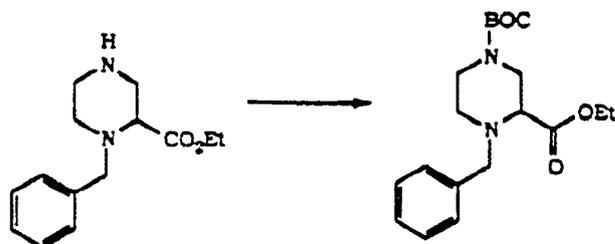
&lt;592&gt;

실시예 33



&lt;594&gt;

단계 A:

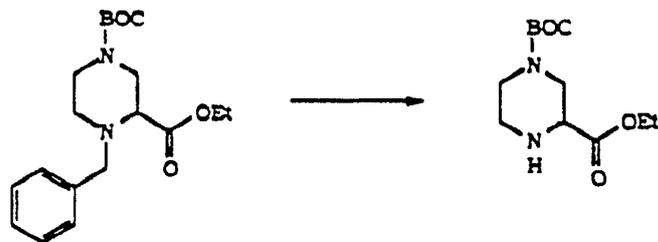


&lt;596&gt;

100ml의 THF중에 1-N-벤질-2-피페라진카복실레이트 12.05g(48.5mmol)을 디-3급-부틸디카보네이트 10.59g(48.5mmol)과 혼합하고 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 진공농축하여 17.17g의 생성물을 수득한다.

&lt;597&gt;

단계 B:

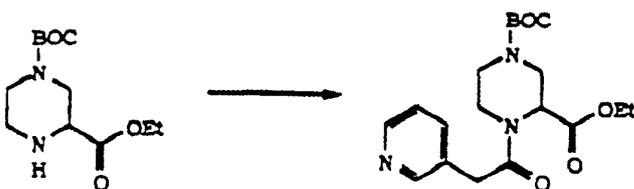


&lt;599&gt;

단계 A의 생성물 17.17g, 150ml의 MeOH, 7.5ml의 HAc 및 10% Pd/C 3.4g을 혼합하고 실온에서 18시간 동안 H<sub>2</sub>(50psi)로 수소화시킨다. 셀라이트<sup>®</sup>를 통하여 여과하고 필터 케이크를 MeOH로 세척하며 여과물을 잔사로 진공농축시킨다. 300ml의 EtOAc중에 잔사를 용해시키고 포화된 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(수용액)(2 × 150ml) 및 100ml의 염수를 사용하여 연속적으로 세척한다. MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공농축하여 생성물 11.54g을 수득한다.

&lt;600&gt;

단계 C:

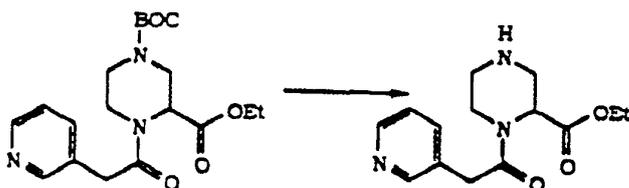


&lt;602&gt;

단계 B의 생성물 0.26g(1mmol), 1ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3-피리딜아세트산 0.174g(1mmol), DMAP 0.174g(1.2mmol) 및 DCC 0.248g(1.2mmol)를 혼합하고 실온에서 40시간 동안 교반시킨다. 잔사로 진공농축시키고 크로마토그래피(실리카 겔, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 0.315g의 생성물을 수득한다.

&lt;603&gt;

단계 D:

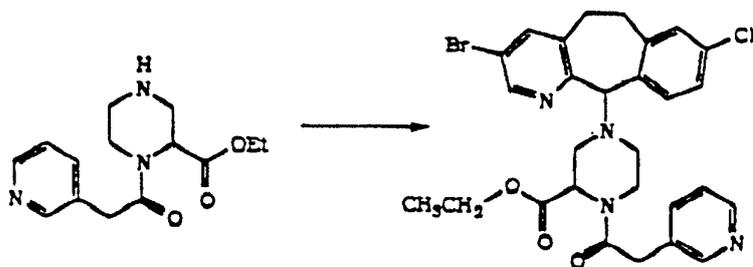


&lt;605&gt;

단계 C의 생성물 0.196g(0.521mmol) 및 TFA 0.5ml을 혼합하고 40시간 동안 실온에서 교반시킨다. 잔사를 진공농축하고 50ml의 EtOAc를 첨가하고 10ml의 1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(수용액)으로 세척한다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공농축시켜 생성물 0.077g을 수득한다.

&lt;606&gt;

단계 E:



&lt;608&gt;

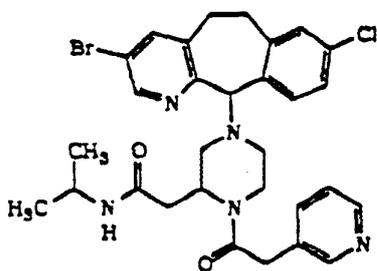
단계 D의 생성물 0.075g(0.272mmol), WO 95/10516의 제조 실시예 40, 단계 B의 클로라이드 생성물 0.091g(0.265mmol), 2ml의 THF 및 DBU 0.40g(0.265mmol)을 혼합하고 24시간 동안 50°C에서 교반시킨다. 25°C로 냉각하고 잔사를 진공농축시키고 크로마토그래피(실리카겔, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)하여 생성물 0.034g을 수득한다.

&lt;609&gt;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.12 및 1.14 (t, 3H); 1.55-1.82 (m, 1H); 1.92-2.50 (m, 2H); 2.53-2.81 (m, 2H); 3.03-3.25 (m, 1H); 3.28-3.45 (m, 1H); 3.53-3.71 (m, 2H); 3.74 (s, 2H); 3.85-4.19 (m, 3H); 4.31 및 4.32 (s, 1H); 5.10-5.18 (m, 3H).

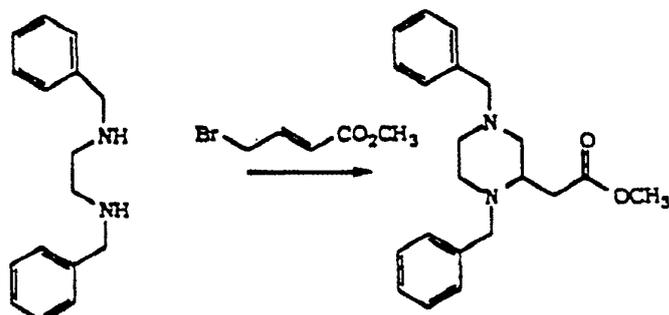
&lt;610&gt;

실시예 34



&lt;612&gt;

단계 A:



&lt;614&gt;

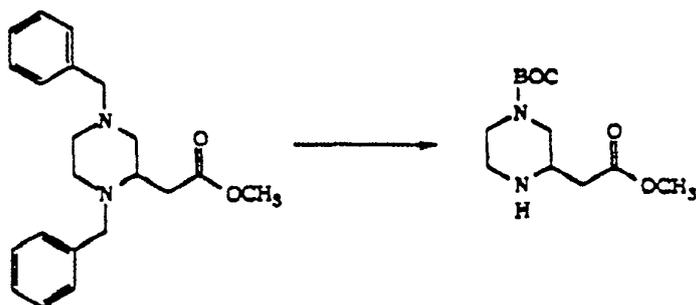
0°C에서 N,N'-디벤질에틸렌디아민 12mL(50mmol), 14mL(100mmol)의 Et<sub>3</sub>N 및 톨루엔 250mL을 혼합하고 7mL(50mmol)의 메틸 4-브로모크로토네이트(7mL, 50mmol)를 첨가하며 실온으로 서서히 가온하고 24시간 동안 교반시킨다. 여과하고 여과물을 진공 여과하여 잔사를 수득하고 10% HCl 수용액(300mL)로 처리한다. 다시 여과하고 여과물을 EtOAc(2 × 100mL)로 세척한다. 여과물을 K<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 염기화시키고 EtOAc(3 × 150 mL)로 추출하며 혼합된 추출물을 염수로 세척하며 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키며 진공농축하여 생성물 13.7g을 수득한다.

&lt;615&gt;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.28-2.50 (m, 4H); 2.5-2.75 (m, 4H); 3.1 (bs, 1H); 3.42 (d, 2H); 3.52 (d, 1H); 3.6 (s, 3H); 3.75 (do, 1H); 7.15-7.35 (m, 10H).

&lt;616&gt;

단계 B:



&lt;618&gt;

단계 A의 생성물 13.7g(40mmol), 150mL의 MeOH, 1N HCl(수용액) 50mL 및 10% Pd/C 3g을 혼합시키

고 24시간 동안 H<sub>2</sub>(50psi)로 수소화시킨다. 여과하고 여과물을 진공농축하여 MeOH의 대부분을 제거하며 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 사용하여 pH 9 내지 10으로 염기성화한다. 0°C에서 BOC-ON 9.8g(40mmol)을 서서히 첨가하고 1시간 동안 0°C에서 교반시킨다. 실온으로 서서히 가온시키고 2시간 동안 교반시키고 EtOAc(2 × 200ml)를 사용하여 추출한다. 혼합된 추출물을 10% HCl 50ml(수용액)로 처리하고 수용액 층을 EtOAc로 세척하며 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 염기성화하고 EtOAc로 3회 추출한다. 혼합된 유기층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키며 진공농축하여 생성물 7.89g을 수득한다.

<619> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (s, 9H), 2.31 (dd, 1H), 2.37 (dd, 1H), 2.55 (b, 1H), 2.69-3.02 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.88 (b, 2H).

<620> 단계 C:



<622> 단계 B의 생성물 5.2g(20mmol), THF 60ml, 1N NaOH(수용액) 60ml을 혼합하고 실온에서 6시간 동안 교반시킨다. 0°C로 냉각하고 10% HCl(수용액)을 사용하여 pH 9 내지 10으로 조정한다. 다음, FMOC-Cl 5.2g(20mmol)을 첨가한다. 실온에서 6시간 동안 교반시킨 다음[1N NaOH(수용액)]을 첨가하여 pH를 9 내지 10으로 유지한다], 10% HCl로 산성화하여 pH 1로 조정한다. 2회 추출하고 혼합된 유기층을 염수로 세척하며 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공농축하여 생성물 8.56g을 수득한다.

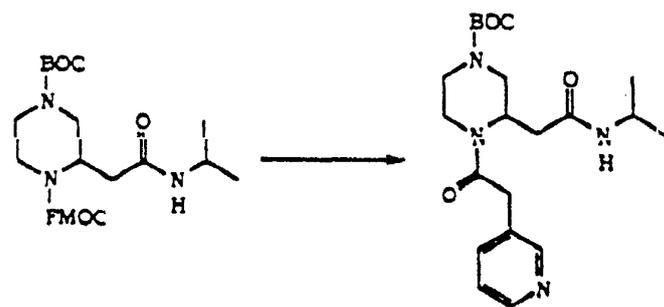
<623> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (s, 9H), 2.5-3.0 (m, 5H), 3.9-4.2 (m, 6H), 4.5 (m, 1H), 7-7.5 (t, 4H), 7.32 (t, 4H), 7.48 (d, 4H), 7.75 (d, 4H).

<624> 단계 D:



<626> 단계 C의 생성물 460mg(1mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5ml, DEC 230mg(1.2mmol) 및 i-프로필아민 130μl(1.5mmol)을 혼합하고 6시간 동안 25°C에서 교반시킨다. 10ml의 1N HCl(수용액)로 처리하고 30ml의 EtOAc로 추출하며 추출물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(수용액)으로 세척하며 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 진공농축하여 생성물 454.6mg을 수득한다.

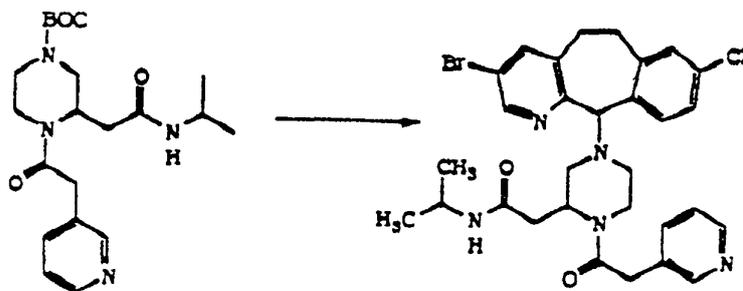
<627> 단계 E:



<629> DMF중의 단계 D의 생성물 150mg(0.3mmol) 용액을 TBAF 142mg(0.45mmol)과 혼합하고 0.5시간 동안 25°C에서 교반한다. 5ml의 1N HCl(수용액)로 처리하고 10ml의 EtOAc로 세척한다. 포화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 염기성화하고 EtOAc로 3회 추출하며 혼합된 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 잔사를 진공농축한다. 잔사를 실시예 33의 단계 C에서 기술한 것과 상당히 동일한 방법으로 3-피리딜아세트산으로 처리하여 생성물 106.2mg을 수득한다.

&lt;630&gt;

단계 F:

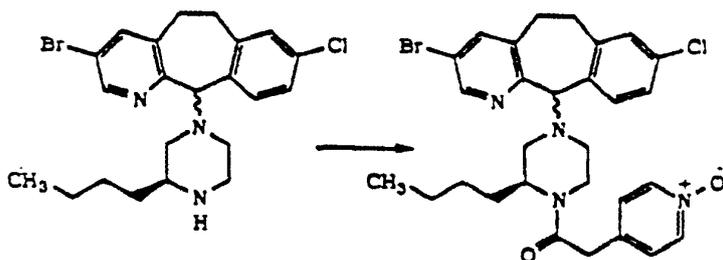


&lt;632&gt;

단계 E의 생성물 40mg(0.1mmol), 2ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  및 TFA 1ml을 혼합하고 0.5시간 동안 25°C에서 교반시킨다. 잔사를 진공농축한다. 잔사를 2ml의 THF중에  $90\mu\text{l}$ (0.6mmol)과 혼합하고 W0 95/10516의 제조 실시예 40, 단계 B의 생성물 40mg(0.12mmol)을 첨가하며 60°C에서 8시간 동안 교반시킨다. 잔사를 진공농축하고 크로마토그래피하여 48.2mg의 생성물을 수득한다.

&lt;633&gt;

실시예 36



&lt;635&gt;

상기 실시예 3B의 표제 화합물(1당량)(0.5g)을 제조 실시예 10B(1.5당량) (0.2559g) 및 DEC(1.5당량)(0.3203g), HOBT(1.5당량)(0.169g) 및 N-메틸모르폴린 (1.5당량)(0.245ml)과 무수 DMF(15ml)중에서 22시간 동안 25°C에서 반응시킨다. 반응물을 필수적으로 실시예 20A에 기술한 바와 같이 후처리하여 생성물을 용출제로서 2.25% 메틸렌 클로라이드(메탄올 중의 10% 농축된 수산화암모늄)를 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 609.4mg.,  $\text{MH}^+585.0$ .

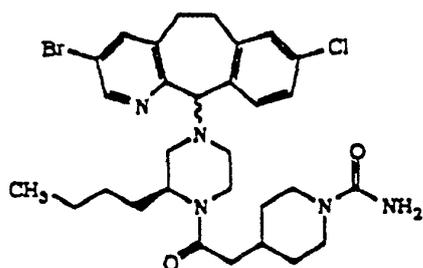
&lt;636&gt;

표제 화합물에 대한 CMR 데이터( $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ )는 (1) 트리사이클릭산: (a)  $\text{CH}_2$ :

29.7/29.8/29.9/30.0/30.2/30.4, (b)  $\text{CH}$ : 146.6/146.7, 146.6/140.9, 132.1, 129.8/129.9/130.0/130.1, 125.9, 78.3/78.4/78.5, 및 (c) C: 119.6, 140.2/140.4, 134.6, 136.2/136.3, 136.4, 154.6/154.7/154.9/155.0; (2) 피페라진: (a)  $\text{CH}_3$ : 13.5/13.6, (b)  $\text{CH}_2$ : 22.0/22.1, 28.7, 27.6/27.9, 37.0/37.1/38.0/38.5, 41.4/41.5, 50.8/51.6, 53.1/53.2/53.5/53.8/53.9 및 (c)  $\text{CH}$ : 49.0; 및 (3) 피페라진 N-치환체: (a)  $\text{CH}_2$ : 51.2, (b)  $\text{CH}$ : 126.3, 126.3, 138.5, 138.5 및 (c) C: 138.8, 166.4/166.7.

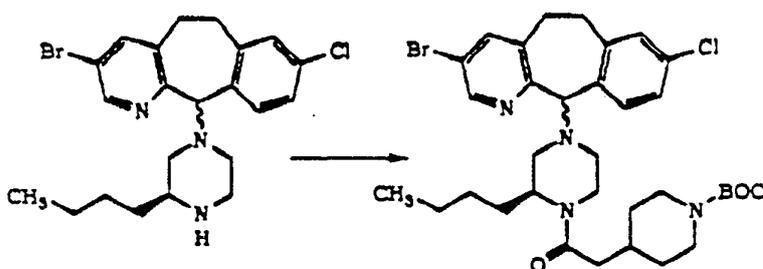
&lt;637&gt;

실시예 37



&lt;639&gt;

단계 A:

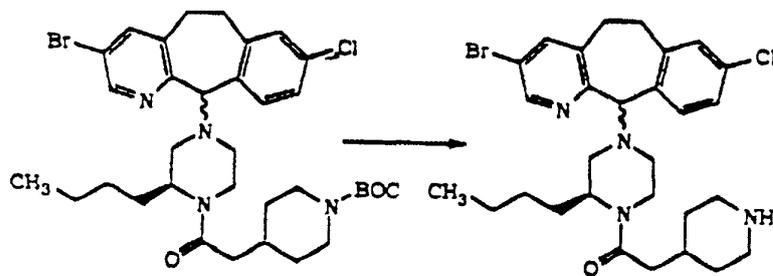


&lt;641&gt;

상기 실시예 3B(1당량)의 표제 화합물(0.685g)을 W0 95/10516의 제조 실시예 17D의 표제 화합물 (1.3당량)(0.4637g), 및 DEC(1.3당량)(0.3654g), HOBT(1.3당량) (0.2575g) 및 N-메틸모르폴린(1.3당량)(0.21ml)과 무수 DMF(15ml)중에서 25시간 동안 25°C에서 반응시킨다. 생성물을 실시예 20A에서 기술한 바와 같이 분리하고 하기 단계 B에서 직접 사용한다.

&lt;642&gt;

단계 B:

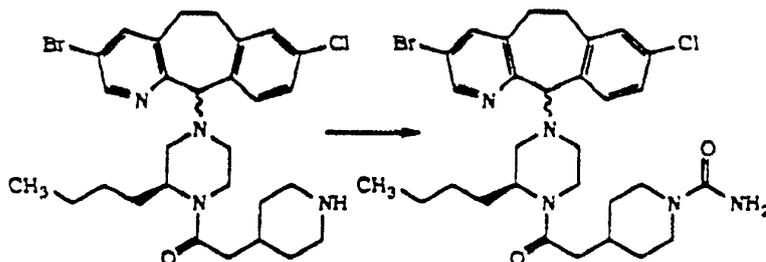


&lt;644&gt;

상기 단계 A의 표제 화합물을 메탄올(5ml)중에 용해시키고 디옥산(15ml) 중의 진한 황산 10%(v/v)를 첨가하여 반응물을 실시예 20B에서 기술한 바와 같이 후처리하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 0.312g.,  $MH^+$ 575.4.

&lt;645&gt;

단계 C:



&lt;647&gt;

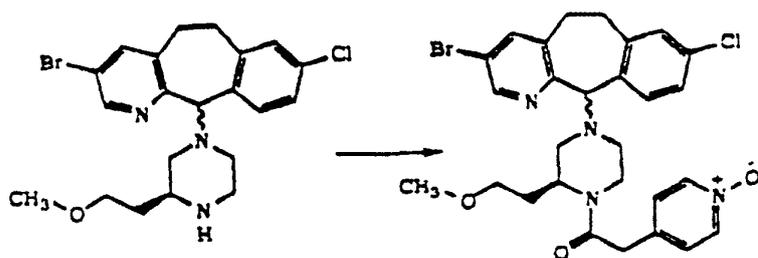
상기 단계 B의 표제 화합물(1당량)(0.312g)을 무수 메틸렌 클로라이드(5ml)중에 용해시키고 트리 메틸실릴이소시아네이트(6당량)(0.3733g)(0.439ml)를 첨가한다. 혼합물을 77시간 동안 아르곤하에서 25°C에서 교반시킨다. 추가로 트리메틸실릴이소시아네이트(6 당량)(0.3733g)(0.439)를 첨가하고 반응물을 총 106시간 동안 진행시킨다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 회석시키고 포화된 중탄산 나트륨 용액 및 물로 세척한 후에, 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 여과한 후에 증류하여 용출제로서 2% 메틸렌 클로라이드(메탄올 중의 10%의 진한 수산화암모늄)를 사용하여 실리의 겔 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 0.1758g,  $MH^+$ 618.2.

&lt;648&gt;

화합물에 대한 CMR 데이터( $\delta_c(CDCl_3)$ )는 (1) 트리사이클릭산: (a)  $CH_2$ : 29.8, 30.1, (b) CH: 146.6/146.7, 140.8/140.9, 132.1, 125.8/125.9, 128.9/129.9/130.0/130.1, 78.5/78.6, 및 (c) C: 119.6, 140.2/140.4, 133.7/133.8, 134.7/134.8, 136.2/136.3, 155.0/155.7; (2) 피페라진: (a)  $CH_3$ : 13.5/13.6, (b)  $CH_2$ : 40.9/41.0, 51.1/51.4/51.9, 53.2/53.3/53.4/53.9/54.2/, 36.5, 22.1/22.2, 27.7/27.8, 및 (c) CH: 48.4; 및 (3) 피페라진 N-치환체: (a)  $CH_2$ : 44.0, 31.5, 31.5, 44.0, 39.1, (b) CH: 32.6, 및 (c) C: 157.5, 169.1/169.4.

&lt;649&gt;

실시예 38



&lt;651&gt;

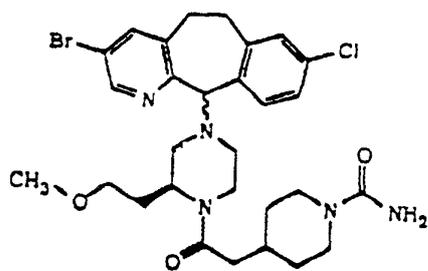
상기 실시예 11B(1당량)의 표제 화합물(0.4g)을 제조 실시예 10B의 표제 화합물(1.5당량)(0.2038g), 및 DEC(1.5당량)(0.2552g), HOBT(1.5당량)(0.1346g) 및 N-메틸모르폴린(1.5당량)(0.195 ml)과 무수 DMF(15ml)중에서 17시간 동안 25°C에서 반응시킨다. 반응물을 필수적으로 실시예 20A에 기술한 바와 같이 후처리하여 생성물을 용출제로서 3% 메틸렌 클로라이드(메탄올 중의 10%의 진한 수산화암모늄)를 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 539.6mg.,  $MH^+$ 587.

&lt;652&gt;

화합물에 대한 CMR 데이터( $\delta_c(CDCl_3)$ )는 (1) 트리사이클릭산: (a)  $CH_2$ : 29.8/30.0, 30.0/30.2, (b) CH: 146.6/146.7/146.7/146.8, 140.8, 132.1/132.3, 129.9/130.0, 125.9/126.3, 78.4/78.5, 및 (c) C: 119.6, 140.2/140.3, 133.8, 134.3/134.4/134.6, 136.2/136.3, 154.6/154.8; (2) 피페라진: -(a)  $CH_3$ : 58.2, (b)  $CH_2$ : 50.9/51.2/51.6, 54.3/54.4/54.7, 37.4/37.6, 39.3/42.3, 67.6/67.7/69.6 및 (c) CH: 50.0; 및 (3) 피페라진 N-치환체: (a)  $CH_2$ : 36.6/36.8, (b) CH: 138.4/138.5, 126.4, 126.4, 138.4/138.5, 및 (c) C: 133.8.

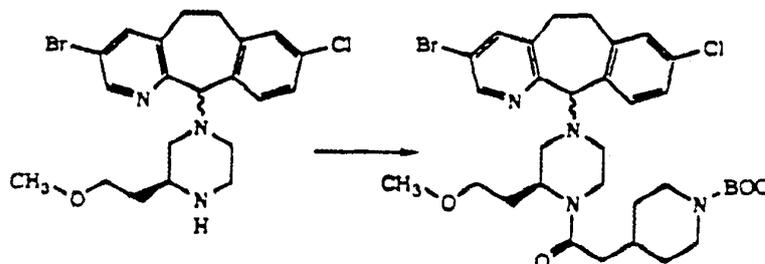
&lt;653&gt;

실시예 39



&lt;655&gt;

단계 A:

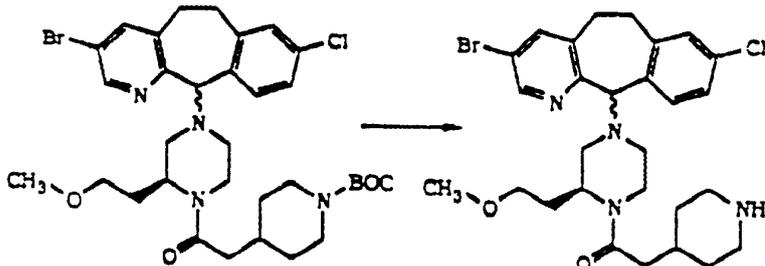


&lt;657&gt;

상기 실시예 11B(1당량)의 표제 화합물(2.7g)을 W0 95/10516의 제조 실시예 17D의 표제 화합물(1.3당량)(1.89g), 및 DEC(1.3당량)(1.49g), HOBt(1.3당량)(1.05g) 및 N-메틸모르폴린(1.3당량)(0.7876g)(0.8561ml)과 -무수 DMF(80ml)중에서 24시간 동안 25°C에서 반응시킨다. 실시예 20A에서 기술한 바와 같이 생성물을 분리하고 생성물을 용출제로서 0.5% 메틸렌 클로라이드(메탄올 중의 10%의 진한 수산화암모늄)를 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 1.49mg., MH<sup>+</sup>677.

&lt;658&gt;

단계 B:



&lt;660&gt;

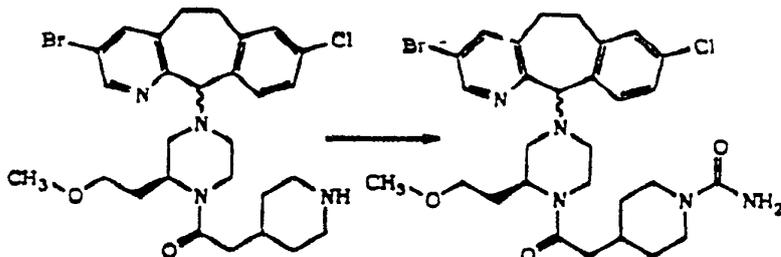
상기 단계 A의 표제 화합물(1.38g)을 메탄올(10ml)중에 용해시키고 디옥산 (30ml)의 10%의 진한 황산을 첨가하여 반응물을 실시예 20B에서 기술한 바와 같이 후처리한다. 생성물을 용출제로서 6 내지 8% 메틸렌 클로라이드(메탄올 중의 10%의 진한 수산화암모늄)를 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 0.7175mg., MH<sup>+</sup>577.

&lt;661&gt;

화합물에 대한 CMR 데이터( $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ )는 (1) 트리사이클릭산: (a) CH<sub>2</sub>: 29.9/30.0, 30.1/30.2, (b) CH: 146.6/146.7, 140.7/140.8, 132.1/132.2, 125.8/125.9, 129.9/130.0, 78.6, 및 (c) C: 119.5/119.6, 140.3/140.7, 133.7, 134.7/134.8, 136.2/136.4, 155.0/155.1; (2) 피페라진: (a) CH<sub>3</sub>: 58.1, (b) CH<sub>2</sub>: 39.8/39.9/40.9, 51.3/51.5/51.9, 54.3/54.8/55.1, 36.2, 67.9/68.0/69.7/69.8, 및 (c) CH: 49.7/49.8; 및 (3) 피페라진 N-치환체: (a) CH<sub>2</sub>: 45.9, 32.7, 32.7, 45.9, 39.0, (b) CH: 32.9; 및 (c) C: 169.7/170.2.

&lt;662&gt;

단계 C:



&lt;664&gt;

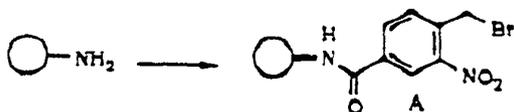
상기 단계 B(1당량)(0.582g)의 표제 화합물을 무수 메틸렌 클로라이드(6ml)중에 용해시키고 트리 메틸실릴이소시아네이트(6 당량)(0.6985g)(0.821ml)를 첨가한다. 혼합물을 아르곤하에서 48시간 동안 25°C에서 교반시킨다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고 포화된 중탄산나트륨 용액 및 물로 세척한 후에, 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 여과에 이어서 증류시킨 다음, 용출제로서 3% 메틸렌 클로라이드

(메탄올 중의 10%의 진한 수산화암모늄)를 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물을 수득한다. 수율: 0.4926mg., MH<sup>+</sup>620.

<665> 화합물에 대한 CMR 데이터( $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ )는 (1) 트리사이클릭산: (a) CH<sub>2</sub>: 29.9/30.0, 30.1, (b) CH: 146.6/146.7, 140.7/140.8, 132.1/132.2, 125.8/125.9, 130.0, 78.6, 및 (c) C: 119.5/119.6, 140.3, 133.8, 134.8, 136.2/136.4, 154.9/155.0; (2) 피페라진: (a) CH<sub>3</sub>: 58.1/58.2, (b) CH<sub>2</sub>: 38.2/38.3, 51.2/51.5/51.8, 54.3/54.7/55.1, 36.2, 67.8/67.9/69.6/69.8, 및 (c) CH: 49.7; 및 (3) 피페라진 N-치환체: (a) CH<sub>2</sub>: 43.9/44.0, 40.8/40.9, 40.8/40.9, 43.9/44.0, 39.1, (b) CH: 32.5; 및 (c) C: 157.5, 169.3/169.9.

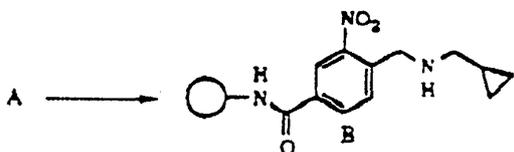
<666> 실시예 40

<667> 단계 A:



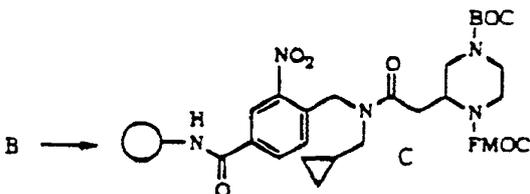
<669> 메리필드 반응 용기내의 DCM(10ml)중에 텐타겔 S<sup>®</sup> NH<sub>2</sub> 수지(Rapp Polymer GmbH, Germany)의 현탁액(1.09g, 0.28mmol/g 로딩, 0.28mmol)에 4-(브로모메틸)-3-니트로벤조산(1.12mmol, 0.29g), HOBt(1.12mmol, 0.15g) 및 DIC(1.68mmol, 0.21g, 0.26ml)를 첨가한다. 수지를 16시간 동안 실온에서 진탕시킨 후에, DCM(4 × 10ml) 및 THF(3 × 10ml)로 세척한다.

<670> 단계 B:



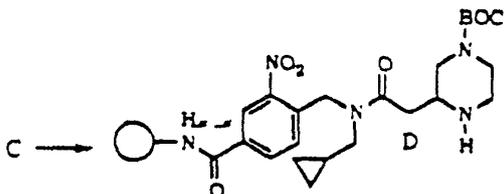
<672> 수지(0.28mmol 이론적 로딩)를 THF(10ml)중에 현탁시키고 16시간 동안 실온에서 (아미노메틸)사이클로프로판(5.6mmol, 0.40g, 0.49ml)으로 처리한다. 수지를 THF(2 × 10ml)로 세척한다.

<673> 단계 C:



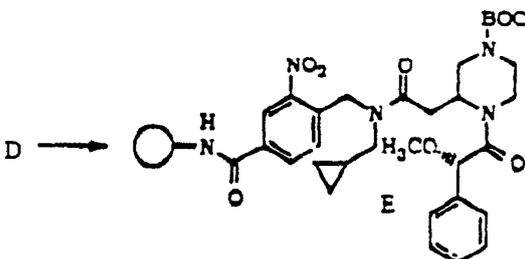
<675> 수지(0.28mmol 이론적 로딩)를 DCM(10ml)중에 현탁시키고 1-N-Fmoc-4-BOC 피페라진-2-아세트산(1.12mmol, 0.52g), HATU(1.12mmol, 0.43g) 및 N,N-디이소프로피에틸아민(2.24mmol, 0.29g, 0.39ml)과 반응시킨다. 수지를 16시간 동안 실온에서 진탕시킨 후에, DCM(4 × 10ml)으로 세척한다. 이어서 수지를 16시간의 2번째 커플링 사이클중에 동일한 시약 혼합물과 반응시킨다. 수지를 DCM(6 × 10ml)으로 세척한다.

<676> 단계 D:



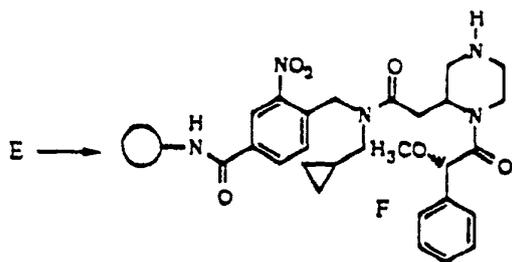
<678> 수지(0.28mmol 이론적 로딩)를 DMF(10ml)로 1회 세척하고 이어서 30분 동안 실온에서 DMF(총 용적: 10ml)중에 30% 피페리딘 용액으로 처리한다. 수지를 이어서 DMF(10ml), 메탄올(2 × 10ml) 및 DCM(3 × 10ml)으로 세척한다.

<679> 단계 E:



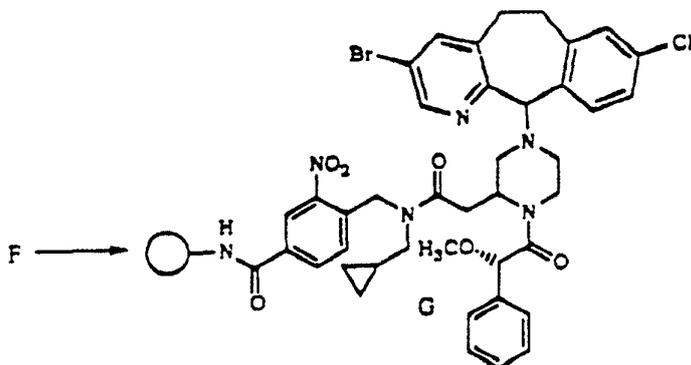
<681> 수지(0.28mmol 이론적 로딩)를 DCM(10ml)중에 현탁시키고 (S)-(+)- $\alpha$ -메톡시페닐아세트산(1.12mmol, 0.19g), HATU(1.12mmol, 0.43g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2.24mmol, 0.29g, 0.39ml)로 처리한다. 수지를 16시간 동안 실온에서 진탕시킨 후에, DCM(4 × 10ml)로 세척한다.

<682> 단계 F:

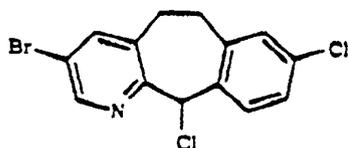


<684> 수지(0.28mmol 이론적 로딩)를 1시간 동안 실온에서 DCM(10ml)중에 30% TFA 용액으로 처리한다. 수지를 DCM(2 × 10ml) 및 메탄올(3 × 10ml)로 세척하고 이어서 30분 동안 메탄올(10ml) 중의 20% 트리에틸아민 용액으로 처리한다. 수지를 이어서 메탄올(2 × 10ml) 및 DCM(4 × 10ml)으로 세척한다.

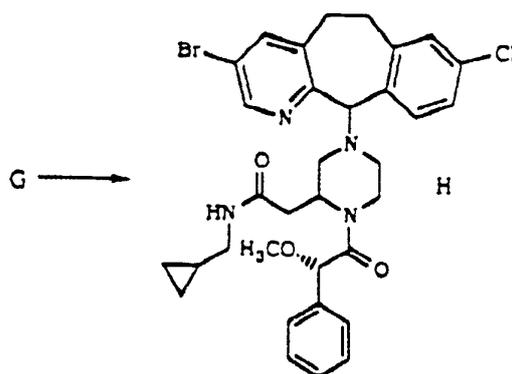
<685> 단계 G:



<687> 수지(0.28mmol 이론적 로딩)를 환저 플라스크내 DMF(10ml)중에 현탁시키고 WO 95/10516의 제조 실시예 40의 (1.12mmol, 0.38g) 및 1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘(1.12mmol, 0.17g, 0.20ml)으로 처리한다. 수지를 16시간 동안 45°C에서 약하게 교반시키고 이어서 여과하며 DCM(5 × 10ml), DMF(3 × 10ml) 및 메탄올(3 × 10ml)로 세척한다.

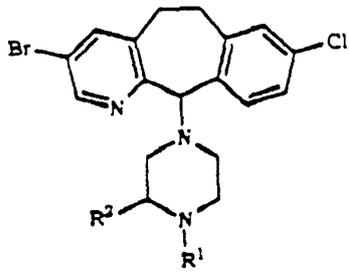


<689> 단계 H:



<691> 수지(0.28mmol 이론적 로딩)를 메탄올(10ml)을 사용하여 25ml 환저 플라스크내로 여과 깔때기로 부터 세척하고 3시간 동안 광분해시킨다(UVP Blak-Ray lamp, 360nm). 수지를 여과하고 메탄올(3 × 10ml) 및 DCM(3 × 10ml)으로 세척한다. 용매와 세척물을 혼합하고 진공 건조 증류시켜 화합물 H를 수득한다.

<692> WO 94/08051에 기술된 방법 뿐만아니라 상기 기술한 방법을 사용함으로써 실시예 40에 예시된 바와 같이 하기 화합물(여기서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 하기 표 3에서 정의한 바와 같다)을 제조한다.



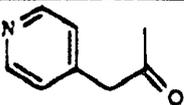
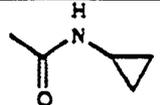
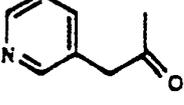
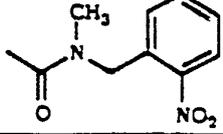
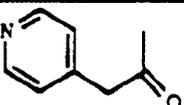
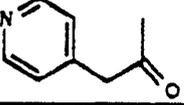
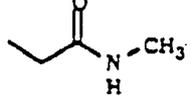
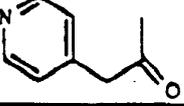
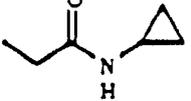
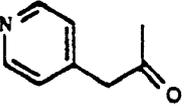
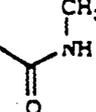
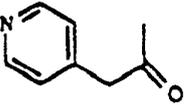
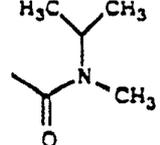
&lt;694&gt;

[표 3a]

실시예	R1	R2
41		
42		
43		
44		
45		
46		

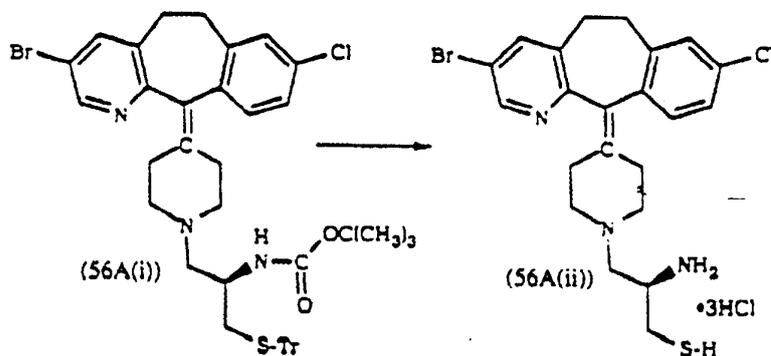
&lt;696&gt;

[표 3b]

47		
48		
50		
51		
54		
55		
56		

&lt;698&gt;

실시예 56A

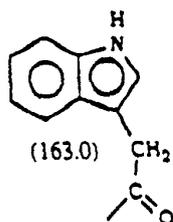
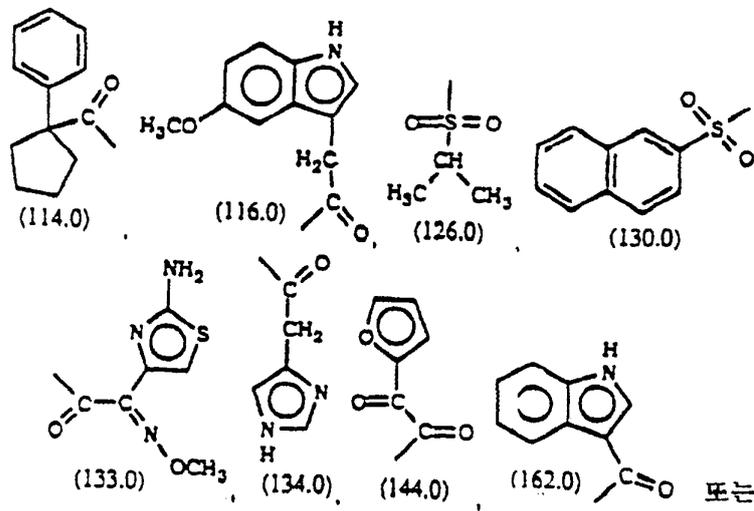


&lt;700&gt;

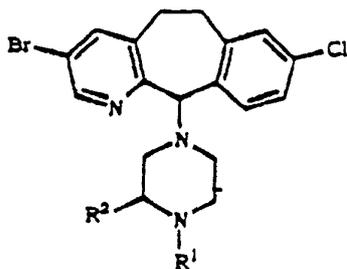
실시예 1의 단계 A의 방법에 이어서 제조 실시예 2의 생성물을 반응시켜 화합물(56A(i))을 수득한다. 화합물 56A(i)(320mg),  $CH_2Cl_2$ (2ml), TFA(2ml) 및  $(C_2H_5)_3SiH$ (249 $\mu$ l)를 플라스크에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 3시간 동안 교반시킨다. 모든 용매를 로타배프에서 제거한다. HCl(1N)을 첨가하여 생성물을 용해시키고 수득한 용액을 헥산으로 세척한다. 용액을 로타배프상에서 스트리핑시키고 HCl(1N)을 첨가하며 수득한 용액을 동결건조시켜 표제 화합물(56A(ii))을 수득한다. 질량 스펙트럼:  $M+1=480$ .

&lt;701&gt;

하기 표 4 내지 7의 화합물은 FPT 억제를 측정하는 시험관내 분석을 사용하여 약 10 $\mu$ m이하의 농도에서의 생물학적 활성을 나타낸다. 사용되는 테스트 프로토콜하에서 활성을 나타내지 않는 본 발명의 범위내의 몇몇 화합물이 있다. 상기 화합물은 상이한 테스트 프로토콜하에서 활성을 나타내는 것으로 사료된다. 예를 들어, R<sup>1</sup>이



- <703> 인 화합물은 테스트된 농도에서 활성을 나타내지 않는다.
- <704> 실시예 57 내지 210
- <705> 하기 화학식의 화합물을 실시예 40과 유사한 방법으로 제조한다.



- <707> 상기 화학식에서,
- <708>  $R^1$  및  $R^2$ 은 하기 표 4에서 정의된 바와 같다. 표 4에서,  $R^1$ 에 대한 칼럼의 번호는 상기 예시된  $R^1$  그룹의 화학식 번호를 언급한다. 표 4에서,  $R^2$ 은  $-C(O)R^{65}$  (예: 화학식(84.0))이라.  $R^2$  칼럼의 번호는 상기 예시된 바와 같은  $R^{65}$  그룹의 화학식 번호를 언급한다. 표 4에서 EX로 표시된 칼럼은 실시예 번호를 언급한다.

&lt;709&gt;

[표 4a]

EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>	EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>	EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>
57	201.0	(S)- 110.0	58	201.0	143.0	59	201.0	147.0
60	202.0	101.0	61	202.0	103.0	62	202.0	104.0
63	202.0	105.0	64	202.0	136.0	65	202.0	137.0
66	202.0	152.0	67	202.0	153.0	68	202.0	157.0
69	202.0	160.0	70	202.0	161.0	71	202.0	136.0
72	203.0	101.0	73	203.0	102.0	74	203.0	103.0
75	203.0	104.0	76	203.0	105.0	77	203.0	106.0
78	203.0	(S)- 110.0	79	203.0	113.0	80	203.0	118.0
81	203.0	120.0	82	203.0	124.0	83	203.0	125.0
84	203.0	137.0	85	203.0	143.0	86	203.0	152.0
87	203.0	153.0	88	203.0	154.0	89	203.0	156.0
90	203.0	157.0	91	203.0	160.0	92	203.0	161.0
---	---	---	94	204.0	101.0	95	204.0	102.0
96	204.0	103.0	97	204.0	104.0	98	204.0	105.0
99	204.0	106.0	100	204.0	(R)- 110.0	101	204.0	123.0
102	204.0	124.0	103	204.0	129.0	104	204.0	136.0
105	204.0	137.0	106	204.0	152.0	107	204.0	154.0

&lt;711&gt;

[표 4b]

108	204.0	157.0	—	—	—	—	—	—
111	205.0	101.0	112	205.0	120.0	113	205.0	124.0
114	205.0	157.0	115	206.0	101.0	116	206.0	102.0
117	206.0	104.0	118	206.0	105.0	119	206.0	122.0
120	208.0	125.0	121	206.0	137.0	122	206.0	139.0
123	206.0	152.0	124	206.0	157.0	—	—	—
126	207.0	101.0	127	207.0	122.0	128	207.0	137.0
129	208.0	101.0	130	208.0	103.0	131	208.0	104.0
132	208.0	106.0	133	208.0	112.0	134	208.0	124.0
135	208.0	137.0	136	208.0	152.0	137	208.0	153.0
138	208.0	155.0	139	208.0	157.0	140	209.0	104.0
141	209.0	137.0	142	209.0	157.0	143	210.0	101.0
144	210.0	102.0	145	210.0	104.0	146	210.0	105.0
147	210.0	120.0	148	210.0	124.0	149	210.0	125.0
150	210.0	136.0	151	210.0	137.0	152	210.0	149.0
153	210.0	150.0	154	210.0	153.0	155	210.0	155.0
156	210.0	157.0	157	212.0	137.0	158	214.0	137.0
159	214.0	148.0	160	215.0	125.0	161	216.0	124.0
162	216.0	157.0	163	(S)- 217.0	101.0	164	(S)- 217.0	103.0
165	(S)- 217.0	107.0	166	(S)- 217.0	137.0	167	(S)- 217.0	138.0
168	(S)- 217.0	152.0	169	(S)- 217.0	157.0	170	(S)- 217.0	160.0
—	—	—	172	(R)- 217.0	122.0	173	(R)- 217.0	136.0
174	(R)- 217.0	137.0	175	(R)- 217.0	157.0	176	(R)- 217.0	161.0
177	219.0	147.0	178	220.0	157.0	179	221.0	117.0
180	223.0	124.0	181	225.0	101.0	182	225.0	102.0
183	225.0	103.0	184	225.0	105.0	185	225.0	106.0
186	225.0	107.0	187	225.0	108.0	188	225.0	109.0
189	225.0	(R)- 110.0	190	225.0	(S)- 110.0	191	225.0	112.0
192	225.0	113.0	193	225.0	119.0	194	225.0	120.0
195	225.0	136.0	196	225.0	137.0	197	225.0	151.0

&lt;713&gt;

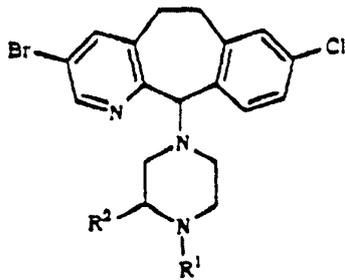
[표 4c]

198	225.0	152.0	—	—	—	200	226.0	106.0
202	227.0	108.0	202	227.0	(R)- 110.0	203	227.0	148.0
—	—	—	205	229.0	157.0	206	230.0	131.0
207	230.0	137.0	208	230.0	161.0	209	231.0	137.0
210	231.0	145.0	211	231.0	157.0	—	—	—

&lt;715&gt;

실시에 211 내지 248

<716> 하기 화학식의 화합물을 실시예 40과 유사한 방법으로 제조한다.



<718> 상기 화학식에서,

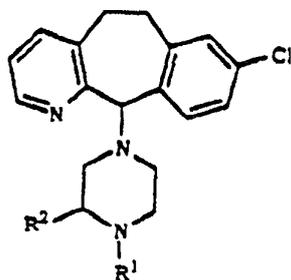
<719> R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>은 하기 표 5에서 정의된 바와 같다. 표 5에서, R<sup>1</sup>에 대한 칼럼의 번호는 상기 예시된 R<sup>1</sup> 그룹의 화학식 번호를 언급한다. 표 5에서, R<sup>2</sup>은 -CH<sub>2</sub>(O)R<sup>65</sup> (예: 화학식(86.0))이다. 표 5에서 EX로 표시된 칼럼은 실시예 번호를 언급한다.

<720> [표 5]

EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>	EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>	EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>
211	202.0	105.0	212	202.0	120.0	213	202.0	140.0
214	202.0	157.0	215	203.0	102.0	216	203.0	104.0
217	203.0	120.0	218.0	203.0	124.0	219	203.0	137.0
220	203.0	138.0	221	203.0	140.0	222	203.0	153.0
223	203.0	156.0	224	205.0	138.0	225	205.0	152.0
226	205.0	157.0	227	205.0	161.0	228	207.0	158.0
229	208.0	120.0	230	208.0	146.0	231	208.0	157.0
232	209.0	150.0	233	209.0	161.0	---	---	---
235	211.0	120.0	236	213.0	147.0	237	214.0	139.0
238	216.0	101.0	239	216.0	132.0	240	(S)- 217.0	148.0
241	(R)- 217.0	102.0	242	(R)- 217.0	103.0	243	219.0	128.0
244	221.0	125.0	---	---	---	246	226.0	103.0
247	226.0	127.0	248	229.0	155.0	---	---	---

<722> 실시예 249 내지 280

<723> 하기 화학식의 화합물을 실시예 40과 유사한 방법으로 제조한다.



<725> 상기 화학식에서,

<726> R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>은 하기 표 6에서 정의된 바와 같다. 표 6에서, R<sup>1</sup>에 대한 칼럼의 번호는 하기 표 6에 정의된 바와 같다. 표 6에서, R<sup>2</sup>은 -C(O)R<sup>65</sup> (예: 화학식(84.0))이다. R<sup>2</sup> 칼럼의 번호는 상기 예시된 바와 같이 R<sup>65</sup>의 화학식 번호를 언급한다. 표 6에서 EX로 표시된 칼럼은 실시예 번호를 언급한다.

&lt;727&gt;

[표 6]

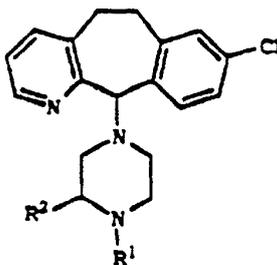
EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>	EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>	EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>
249	202.0	157.0	250	203.0	129.0	251	203.0	157.0
252	204.0	109.0	253	204.0	157.0	254	205.0	124.0
255	210.0	154.0	256	215.0	112.0	257	(S)- 217.0	106.0
258	(R)- 217.0	120.0	259	(R)- 217.0	143.0	260	219.0	106.0
261	219.0	115.0	262	221.0	146.0	263	222.0	108.0
264	222.0	132.0	265	222.0	151.0	266	225.0	101.0
267	225.0	102.0	268	225.0	103.0	269	225.0	104.0
270	225.0	106.0	271	225.0	108.0	272	225.0	(R)- 110.0
273	225.0	112.0	274	225.0	124.0	275	225.0	136.0
276	225.0	141.0	277	225.0	143.0	278	225.0	152.0
279	225.0	157.0	280.0	228.0	101.0	---	---	---

&lt;729&gt;

실시에 281 내지 288

&lt;730&gt;

하기 화학식의 화합물을 실시에 40과 유사한 방법으로 제조한다.



&lt;732&gt;

상기 화학식에서,

&lt;733&gt;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>은 하기 표 7에서 정의된 바와 같다. 표 7에서, R<sup>1</sup>에 대한 칼럼의 번호는 상기 예시된 R<sup>1</sup> 그룹의 화학식 번호를 언급한다. 표 7에서, R<sup>2</sup>은 -CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>65</sup> (예: 화학식(86.0))이다. R<sup>2</sup> 칼럼의 번호는 상기 예시된 바와 같이 R<sup>65</sup> 그룹의 화학식 번호를 언급한다. 표 7에서 EX로 표시된 칼럼은 실시에 번호를 언급한다.

&lt;734&gt;

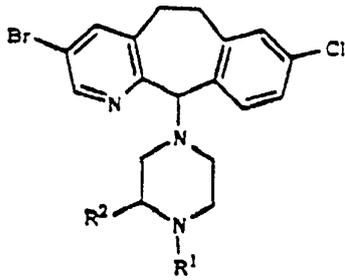
[표 7]

EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>	EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>	EX	R <sup>2</sup> (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>
281	202.0	102.0	282	202.0	151.0	283	202.0	157.0
284	203.0	157.0	285	212.0	150.0	286	(S)- 217.0	105.0
287	221.0	159.0	288	223.0	149.0	---	---	---

&lt;736&gt;

실시에 289 내지 306

<737> 하기 화학식의 화합물을 실시예 40과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.



<739> 상기 화학식에서,

<740> R1 및 R2은 하기 표 8에서 정의된 바와 같다. 표 8에서, R<sup>1</sup>에 대한 칼럼의 00번호는 상기 예시된 R<sup>1</sup>그룹의 화학식 번호를 언급한다. 표 8에서, R<sup>2</sup>은 -C(O)R<sup>65</sup> (예: 화학식(84.0)) 또는 -CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>65</sup> (예: 화학식(86.0))이다. R2 칼럼의 번호는 상기 예시된 바와 같이 R<sup>65</sup> 그룹의 화학식 번호를 언급한다. 표 8에서 EX로 표시된 칼럼은 실시예 번호를 언급한다.

<741> [표 8]

EX	R <sup>2</sup> (-C(O)R <sup>65</sup> ) (R <sup>65</sup> )	R <sup>2</sup> (-CH <sub>2</sub> C(O)R <sup>65</sup> ) (R <sup>65</sup> )	R <sup>1</sup>
289	203.0	—	124.0
290	204.0	—	121.0
291	204.0	—	122.0
292	204.0	—	125.0
293	206.0	—	136.0
294	217.0	—	125.0
295	217.0	—	157.0
296	225.0	—	142.0
297	228.0	—	125.0
298	228.0	—	109.0
299	—	209.0	136.0
300	—	209.0	137.0
301	—	225.0	140.0
302	—	225.0	141.0

<743> 분석

<744> 몇몇 분석에서, FPT IC<sub>50</sub>(파네실 단백질 트랜스퍼라제, 시험관내 효소 분석)을 W095/10516에 기술된 방법에 따라 결정한다. COS세포 IC<sub>50</sub>(세포 기준 분석) 및 세포 매트 분석을 W095/10516에 기술된 방법에 따라 결정한다. GGPT IC<sub>50</sub>(게라닐게라닐 단백질 트랜스퍼라제, 시험관내 효소 분석) 및 시험관내 중양 활성은 W095/10516에 기술된 방법에 따라 결정한다.

<745> 몇몇 분석에서, 파네실 단백질 트랜스퍼라제의 억제제는, [<sup>3</sup>H]파네실파이로포스페이트로부터 비오딘화된 Ras-펩티드(비오틴-KKSKTKCVIM)로의 [<sup>3</sup>H]파네실의 전이를 테스트될 각각의 96-웰에 대해 하기 기술되는 조건을 사용하여 관찰함으로써, 분석한다.

<746> 40mM 헤페스, pH 7.5; 5mM 디티오프레이트; 20mM 염화 마그네슘 및 0.01(v/v)% 이계팔 비이온성 계면활성제로 구성되는 분석 완충액을 제조한다.

<747> 2.5ml의 PBS(인산 완충 식염수)중에 현탁된 50mg의 스트렙타비딘 SPA 비드(애머삼 라이프-사이언스)로 구성되는 SPA(성광 인접 분석) 비드 현탁액을 제조한다. 분석을 하기 전에 250mM EDTA(pH 8.0) 및 0.5% 보바인 세를 알부민(분취 V, 96 내지 99% 알부민)으로 구성되는 용액 6720μl와 혼합된 SPA 비드 현탁액 480μl로 구성되는 종결 용액을 제조한다.

<748> 몇몇 분석에서, FPT IC<sub>50</sub>을 결정하기 위하여 분석 완충액 480μl 및 물 3052.8μl로 구성되는 분석 혼합물을 제조한다. 상기 혼합물을 균일하게 되도록 와동시키고 Ras 펩티드 48μl를 첨가한다. 혼합물을 와동시키고 FPP 15.36μl 및 [<sup>3</sup>H]FPP 3.84μl를 첨가하며 혼합물을 다시 와동시킨다. 테스트될 상기 분석 혼합물 37.5μl 및 테스트될 화합물 DMSO 용액 2.5μl를 코스타르 플리프로필렌 U-자형 미세역가 플레이트의 웰에 첨가한다. 플레이트를 37°C에서 15분 동안 초음파처리하고 플레이트 교반기상에서 15분 동안 교반한

다. 효소 10 $\mu$ l(재조합 사람 파네실 단백질 트랜스퍼라제)를 베크만 바이오맥 2000을 사용한 각각의 웰에 첨가한다. 플레이트를 실온에서 20분 동안 반응시킨 후에, 종결 용액 75 $\mu$ l로 캔칭시킨다. 각각의 웰에서 캔칭된 반응 혼합물 100 $\mu$ l를 베크만 바이오맥 2000을 사용한 왈락 크로스톡-프리미세액가 플레이트로 이전시킨다. 방사능을 왈락 1450 마이크로베타 및 액체 섬광계수기로 측정한다. 억제율(%)은 억제되지 않은 대조군과 비교하여 계산한다.

&lt;749&gt;

몇몇 분석에서 파네실 트랜스퍼라제 억제율을 측정하기 위하여 분석 완충액 480 $\mu$ l, 물 3052 $\mu$ l 및 DMSO 240 $\mu$ l로 구성되는 분석 혼합물을 제조한다. 상기 혼합물을 균일하게 와동시키고 Ras 펩티드 48 $\mu$ l를 첨가한다. 상기 혼합물을 와동시키고 FPP 15.36 $\mu$ l 및 [<sup>3</sup>H]FPP 3.84 $\mu$ l를 첨가하고 혼합물을 다시 와동시킨다. 상기 분석 혼합물 40 $\mu$ l를 코스타르 폴리프로필렌 U-자형 미세액가 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고 각각의 웰은 테스트될 화합물의 무수 샘플을 포함한다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C에서 15분 동안 초음파처리하고 플레이트 교반기로 15분 동안 교반시킨다. 효소(재조합 사람 파네실 단백질 트랜스퍼라제) 10 $\mu$ l를 베크만 바이오맥 2000을 사용한 각각의 웰에 첨가한다. 상기 플레이트를 실온에서 20분 동안 반응시킨 후에, 종결 용액 75 $\mu$ l로 캔칭시킨다. 각각의 웰의 캔칭된 반응 혼합물 100 $\mu$ l를 베크만 바이오맥 2000을 사용한 왈락 크로스톡-프리미세액가 플레이트에 이전시킨다. 방사능을 왈락 1450 마이크로베타 및 액체 섬광 계수기를 사용하여 측정한다. 억제율(%)은 억제되지 않은 대조군과 비교하여 계산한다.

&lt;750&gt;

상기 방법을 사용하여 하기의 결과가 수득된다:

테스트될 화합물	FPT 억제 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	COS 세포내 RAS 가공 억제 활성 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	세포 증식 억제. MAT 분석	
			종양 세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	정상 세포 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
EX 1	>100	---	---	---
EX 20. 단계B	0.01-10	---	---	---
EX 21. 단계B	0.01-10	---	---	---
EX 30	0.01-10	0	>50	>50
EX 31	0.01-10	0	12.5	18
EX 32-A	0.01-10	---	---	---
EX 32-B	0.01-10	---	---	---
EX 32-C	0.01-10	---	---	---
EX 33	0.01-10	---	---	---
EX 34	0.01-10	---	---	---
EX 36	0.01-10	0.01-10	1.6	>25
EX 37. 단계C	0.01-10	0.01-10	3.1	18
EX 38	0.01-10	0.01-10	---	---
EX 39. 단계B	0.01-10	---	---	---
EX 39. 단계C	0.01-10	0.01-10	<1.6	>25
EX 41	0.01-10	---	---	---
EX 43	0.01-10	---	---	---
EX 44	0.01-10	---	---	---
EX 46	0.01-10	---	---	---
EX 47	0.01-10	---	---	---
EX 48	10-100	---	---	---
EX 50	0.01-10	---	---	---
EX 51	0.01-10	---	---	---
EX 54	0.01-10	---	---	---
EX 55	0.01-10	---	---	---
EX 56	0.01-10	---	---	---
EX 56A	>100	---	---	---

&lt;752&gt;

본 발명에서 기술된 화합물의 약제학적 조성물을 제조하기 위한 약제학적으로 허용되는 비활성 담체는 고체이거나 액체일 수 있다. 고형 제제는 산제, 정제, 분산제 과립, 캡슐제, 카세 및 좌제를 포함한다. 산제 및 정제는 약 5 내지 70% 활성 성분으로 구성된다. 적합한 고체 담체는 예를 들어, 탄산 마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 슈거, 락토즈로서 당해 분야에 공지되어 있다. 정제, 산제, 카세 및 캡슐제는 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

- <753> 좌제를 제조하기 위해, 저융점 왁스(지방산 글리세리드 또는 코가 버터의 혼합물)를 먼저 용해시키고 교반시킴으로서 활성 성분을 균일하게 분산시킨다. 용해된 균일 혼합물을 간편하게 규격화된 금형에 주입하고 냉각시켜 고형화시킨다.
- <754> 액상 제제는 용제, 현탁제 및 유제를 포함한다. 하나의 예로서 비경구 주입용 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 언급할 수 있다.
- <755> 액상 제제는 또한 비강내 투여를 위한 용제를 포함한다.
- <756> 흡입을 위해 적합한 분무 제제는 용제 및 분말 형태의 고체를 포함하며 이는 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들어 비활성 가압 가스와 배합될 수 있다.
- <757> 또한 사용 전에 경구 또는 비경구 투여를 위한 액상 제제로 전환될 수 있는 고형 제제를 포함한다. 상기 액상 제제는 용제, 현탁제 및 유제를 포함한다.
- <758> 본 발명의 화합물은 경피적으로 전달될 수 있다. 경피성 조성물은 크림, 로션, 분무제 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있고 상기 목적을 위해 통상적인 매트릭스 또는 수용체 형태의 경피 패취에 포함될 수 있다.
- <759> 바람직하게 상기 화합물은 경구적으로 투여된다.
- <760> 바람직하게 약제학적 제제는 단위 투여 형태이다. 상기 형태에서 제제는 적당한 양의 활성 성분, 예를 들어, 목적을 성취하기 위한 유효량을 포함하는 단위 투여량으로 나누어질 수 있다.
- <761> 단위 투여 제제중에 활성 화합물의 양은 특정 투여에 따라 0.1mg 내지 1000mg, 더욱 바람직하게는 약 1mg 내지 300mg으로 다양화하거나 조정할 수 있다.
- <762> 사용되는 실질적인 투여량은 환자의 요구 및 치료될 상태의 심각성에 따라 다양할 수 있다. 특정 상황에 적당한 투여량의 결정은 당해 기술 분야범위내에 있다. 일반적으로 치료는 화합물의 적정량 이하의 보다 적은 투여량으로 개시한다. 이후에 투여량을 동일한 환경하에서 최적 효과에 이를 때까지 소량씩 증가시킨다. 편리하게는, 경우에 따라 총 1일 투여량을 분할하여 하루 동안에 나누어 투여한다.
- <763> 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투여량과 투여 횟수는 환자의 연령, 상태 및 체격 뿐만 아니라 치료될 증상의 심각성과 같은 인자를 고려하여 주치의의 판단에 따라 조절될 수 있다. 통상, 추천되는 투여량 섭생은 중앙 증식 차단의 경우 하루 10mg 내지 2000mg, 바람직하게는 하루 10 내지 1000mg의 경구 투여량을 2 내지 4회 용량으로 나누어 투여한다. 상기 화합물은 상기 투여 범위에서 투여되는 경우 비독성이다.
- <764> 하기에 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 투여 형태의 예를 기술하고 있다. 약제학적 조성물면에서 본 발명의 범위는 제공되는 실시예에 의해 제한되지 않는다.
- <765> 약제학적 투여 형태 실시예
- <766> 실시예 A
- <767> 정제

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

- <769> 제조 방법
- <770> 적합한 믹서내에서 성분 1 및 2를 10 내지 15분 동안 혼합한다. 경우에 따라 성긴 스크린(예: 1/4", 0.63cm)을 통하여 습윤 과립을 분쇄한다. 습윤 과립을 건조시킨다. 경우에 따라 건조된 과립을 스크리닝하고 성분 4와 배합하여 10분 내지 15분동안 혼합시킨다. 성분 5를 첨가하고 1내지 3분동안 혼합한다. 적당한 정제 기계상에서 혼합물을 적당한 크기 및 중량으로 압착시킨다.
- <771> 실시예 B

&lt;772&gt;

캡셀제

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

&lt;774&gt;

제조 방법

&lt;775&gt;

성분 1, 2 및 3을 적당한 혼합기에서 10 내지 15분 동안 혼합시킨다. 성분 4를 첨가하고 1 내지 3분 동안 혼합한다. 적당한 캡셀화 기계상에서 혼합물을 적당한 2조각의 경질 젤라틴 캡셀 속에 채운다.

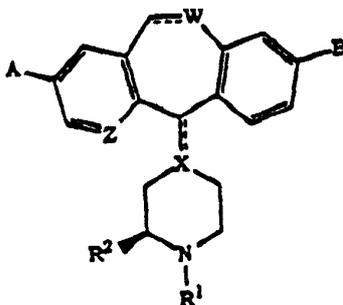
&lt;776&gt;

본 발명을 상기 기술한 특정 양태와 관련하여 기술하였으나, 많은 대체, 변형 및 변화가 가능함이 당해 기술분야의 숙련자에게는 명백할 것이다. 모든 상기 대체, 변형 및 변화는 본 발명의 정신 및 범위 내에 있다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

화학식 1.0의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1.0



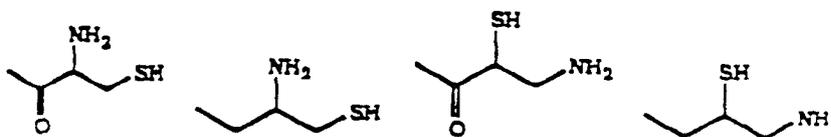
상기 화학식 1.0에서,

A 및 B는 독립적으로 H, 할로 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고;

Z는 N이며;

W는 CH 또는 CH<sub>2</sub>이고, 여기서, W에 대한 점선은 W가 CH인 경우 존재하는 이중결합이며;

X는 C, CH 또는 N이고, 여기서, 트리사이클릭 환 시스템에 X를 연결하는 점선은 X가 C인 경우 존재하는 이중 결합을 나타내며;

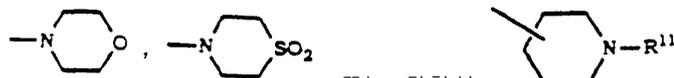


R<sup>1</sup>은 화학식 1.0의 이황화물 이량체이며;

R<sup>4</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 H, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬닐, 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, 치환된 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알케닐, 치환된 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알킬닐이며, 여기서, 치환된 그룹은, 1) 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, B-치환된 아릴, B-치환된 아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴 또는 B-치환된 헤테로사이클로알킬[여기서, B는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 및 할로중에서 선택된다]; 2) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬; 3) -OR<sup>6</sup>; 4) -SH 또는 -S(O)<sub>1</sub>R<sup>6</sup>; 5) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; 6) -N(R<sup>6</sup>)-C(O)R<sup>7</sup>; 7) -N(R<sup>6</sup>)-C(O)NR<sup>7</sup>; 8) -O-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; 9) -O-C(O)OR<sup>6</sup>-; 10) -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; 11) -N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; 12) -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 및 13) -C(O)OR<sup>6</sup> 중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며, 단, R<sup>1</sup>이 D이고 R<sup>2</sup>가 H가 아니며, R<sup>1</sup>이 D이고 R<sup>2</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬인 경우, 상기 알킬 그룹상의 치환체는 치환체 3), 4), 5), 9) 또는

13)이 아니고; D는  $-C(O)-CH_2-R^5$ ,  $-C(O)-O-R^5$  또는  $-C(O)-NH-R^5$ 이며, 여기서,  $R^5$ 는 피리딜, 피리딜 N-옥사



이드, 화학식 또는 화학식 의 피페리디닐 그룹이고, 이때  $R^{11}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 할로알킬 또는  $-C(O)-R^9$  [여기서,  $R^9$ 는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시 또는  $-NH(R^{10})$ 이고,  $R^{10}$ 은 H 또는 알킬이거나, 그룹  $-C(O)-R^9$ 는 천연적으로 존재하는 아미노산의 아실 라디칼이다]를 나타내며;

$R^6$ ,  $R^7$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬, ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 치환된 ( $C_1-C_4$ )알킬, 치환된 ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬중에서 선택되고, 여기서, 상기 치환된 그룹은  $C_1-C_4$  알콕시, 아르알킬, 헤테로아릴알킬,  $-NO_2$ ,  $C_3-C_{10}$ -알콕시알콕시, ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬, 아릴,  $-CN$ , 니트로페닐, 메틸렌디옥시-페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 할로,  $-OH$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-N(R^6)C(O)R^{14}$ ,  $-S(O)_tR^{14}$  또는  $-NR^{95}R^{15}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며; 단,  $R^6$ ,  $R^7$  또는  $R^{12}$ 가 헤테로 원자에 직접 결합할 경우,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^{12}$ 는  $-CH_2OH$  또는  $-CH_2NR^{95}R^{15}$ 이 아니며, 또한, 그룹 4) 및 9)의 경우  $R^6$ 은 H가 아니고, 그룹 6)의 경우  $R^7$ 은 H가 아니며;

$R^6$  및  $R^7$ 이 동일한 질소에 결합할 경우,  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합한 질소와 함께 0,  $NR^6$  또는  $S(O)_t$ (여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며,

$R^7$  및  $R^{12}$ 이 동일한 질소에 결합할 경우,  $R^7$  및  $R^{12}$ 는 이들이 결합한 질소와 함께 0,  $NR^6$  또는  $S(O)_t$ (여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

$R^{95}$  및  $R^{15}$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬 또는 아릴알킬이며;

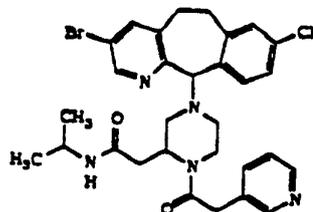
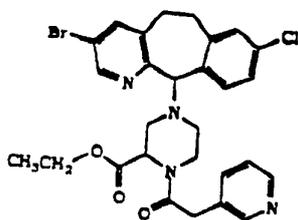
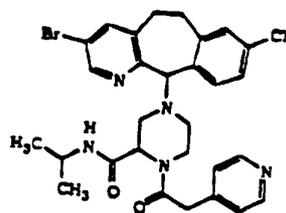
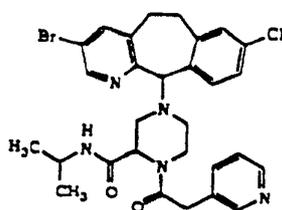
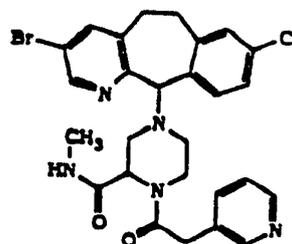
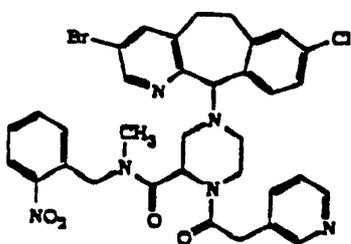
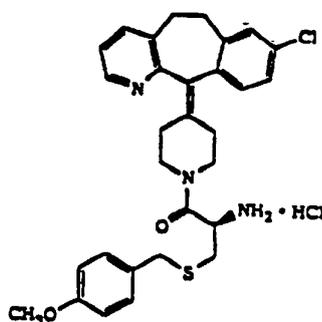
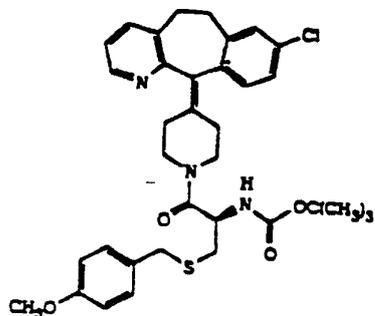
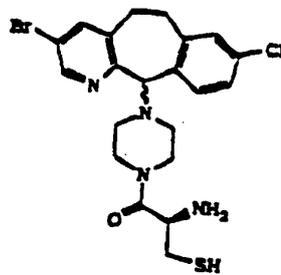
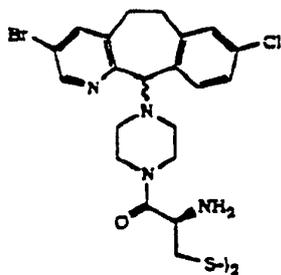
$R^{14}$ 는  $C_1-C_4$ 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

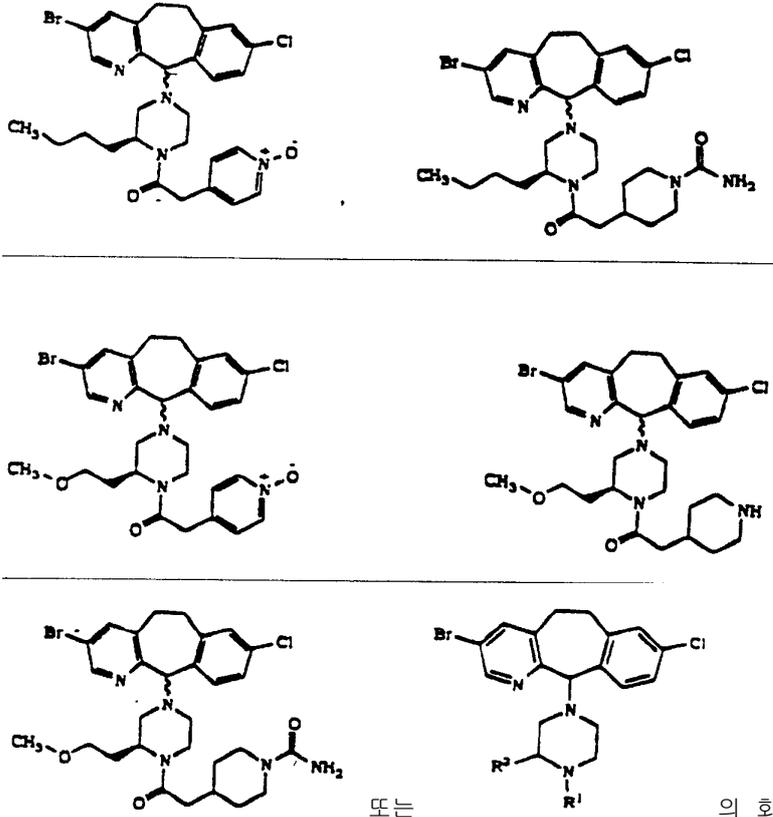
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

t는 0, 1 또는 2이다.

## 청구항 2

구조식





래 표에 나타낸 바와 같다):

또는

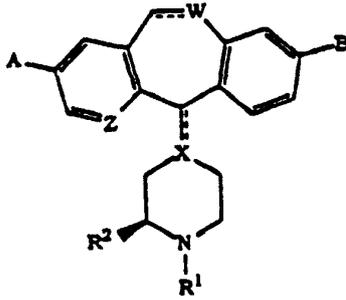
의 화합물(여기서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 아

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>

## 청구항 3

화학식 1.0의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1.0



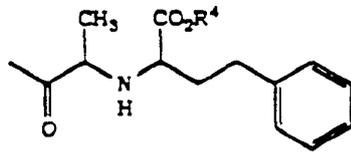
상기 화학식 1.0에서,

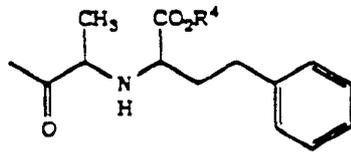
A 및 B는 독립적으로 H, 할로 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고;

Z는 NO이며;

W는 CH 또는 CH<sub>2</sub>이고, 여기서, W에 대한 점선은 W가 CH인 경우 존재하는 이중결합이며;

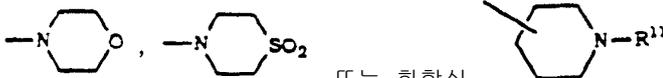
X는 C, CH 또는 NO이고, 여기서, 트리아이클릭 환 시스템에 X를 연결하는 점선은 X가 C인 경우 존재하는 이중 결합을 나타내며;

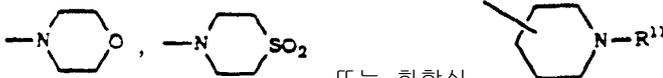


R<sup>1</sup>은 화학식  의 그룹이며;

R<sup>4</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 H, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, 치환된 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알케닐, 치환된 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알키닐이며, 여기서, 치환된 그룹은, 1) 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, B-치환된 아릴, B-치환된 아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴 또는 B-치환된 헤테로사이클로알킬[여기서, B는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 및 할로중에서 선택된다]; 2) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬; 3) -OR<sup>6</sup>; 4) -SH 또는 -S(O)<sub>i</sub>R<sup>6</sup>; 5) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; 6) -N(R<sup>6</sup>)-C(O)R<sup>7</sup>; 7) -N(R<sup>6</sup>)-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; 8) -O-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; 9) -O-C(O)OR<sup>6</sup>, 10) -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; 11) -N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>; 12) -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 및 13) -C(O)OR<sup>6</sup> 중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며, 단, R<sup>1</sup>이 D이고 R<sup>2</sup>가 H가 아니며, R<sup>1</sup>이 D이고 R<sup>2</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬인 경우, 상기 알킬 그룹상의 치환체는 치환체 3), 4), 5), 9) 또는 13)이 아니고; D는 -C(O)-CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -C(O)-O-R<sup>5</sup> 또는 -C(O)-NH-R<sup>5</sup>이며, 여기서, R<sup>5</sup>는 피리딜, 피리딜 N-옥사



이드, 화학식  또는 화학식  의 피페리딘 그룹이고, 이때 R<sup>11</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로알킬 또는 -C(O)-R<sup>9</sup>[여기서, R<sup>9</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 또는 -NH(R<sup>10</sup>)이고, R<sup>10</sup>은 H 또는 알킬이거나, 그룹 -C(O)-R<sup>9</sup>는 천연적으로 존재하는 아미노산의 아실 라디칼이다]를 나타내며;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>12</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 치환된 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬중에서 선택되고, 여기서, 상기 치환된 그룹은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, -NO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-알콕시알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 아릴, -CN, 니트로페닐, 메틸렌디옥시-페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 할로, -OH, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>14</sup> 또는 -NR<sup>9</sup>R<sup>15</sup>중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며; 단, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 또는 R<sup>12</sup>가 헤테로 원자에 직접 결합할 경우, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>12</sup>는 -CH<sub>2</sub>OH 또는 -CH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>15</sup>이 아니며, 또한, 그룹 4) 및 9)의 경우 R<sup>6</sup>은 H가 아니고, 그룹 6)의 경우 R<sup>7</sup>은 H가 아니며;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 동일한 질소에 결합할 경우, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 결합한 질소와 함께 O, NR<sup>6</sup> 또는

$S(O)_t$ (여기서,  $t$ 는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며,

$R^7$  및  $R^{12}$ 이 동일한 질소에 결합할 경우,  $R^7$  및  $R^{12}$ 는 이들이 결합한 질소와 함께  $O, NR^6$  또는  $S(O)_t$ (여기서,  $t$ 는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

$R^{95}$  및  $R^{15}$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬 또는 아릴알킬이며;

$R^{14}$ 는  $C_1-C_4$ 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

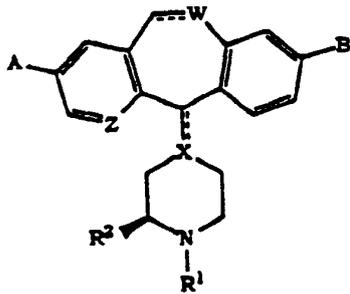
$n$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

$t$ 는 0, 1 또는 2이다.

#### 청구항 4

화학식 1.0의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1.0



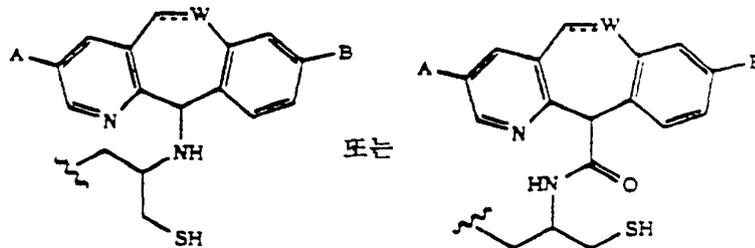
상기 화학식 1.0에서,

A 및 B는 독립적으로 H, 할로 또는  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되고;

Z는 N이며;

W는 CH 또는  $CH_2$ 이고, 여기서, W에 대한 점선은 W가 CH인 경우 존재하는 이중결합이며;

X는 C, CH 또는 N이고, 여기서, 트리사이클릭 환 시스템에 X를 연결하는 점선은 X가 C인 경우 존재하는 이중 결합을 나타내며;

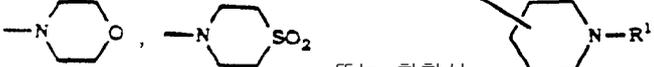
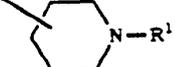


$R^1$ 은 화학식

(여기서, W, A 및 B는 상기 정의한 바와 같다)의 그룹이며;

$R^4$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

$R^2$ 는 H,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $C_1-C_8$  알킬,  $C_2-C_8$  알케닐,  $C_2-C_8$  알키닐, 치환된 ( $C_1-C_8$ )알킬, 치환된 ( $C_2-C_8$ )알케닐, 치환된 ( $C_2-C_8$ )알키닐이며, 여기서, 치환된 그룹은, 1) 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, B-치환된 아릴, B-치환된 아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴 또는 B-치환된 헤테로사이클로알킬[여기서, B는  $C_1-C_4$  알킬,  $-(CH_2)_nOR^6$ ,  $-(CH_2)_nNR^6R^7$  및 할로중에서 선택된다]; 2)  $C_3-C_6$  사이클로알킬; 3)  $-OR^6$ ; 4)  $-SH$  또는  $-S(O)_tR^6$ ; 5)  $-NR^6R^7$ ; 6)  $-N(R^6)-C(O)R^7$ ; 7)  $-N(R^6)-C(O)NR^7R^{12}$ ; 8)  $-O-C(O)NR^6R^7$ ; 9)  $-O-C(O)OR^6-$ ; 10)  $-SO_2NR^6R^7$ ; 11)  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ; 12)  $-C(O)NR^6R^7$  및 13)  $-C(O)OR^6$  중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며, 단,  $R^1$ 이 D이고  $R^2$ 가 H가 아니며,  $R^1$ 이 D이고  $R^2$ 가  $C_1-C_8$  알킬인 경우, 상기 알킬 그룹상의 치환체는 치환체 3), 4), 5), 9) 또는 13)이 아니고; D는  $-C(O)-CH_2-R^5$ ,  $-C(O)-O-R^5$  또는  $-C(O)-NH-R^5$ 이며, 여기서,  $R^5$ 는 피리딜 피리딜 N-옥사이드,

화학식  또는 화학식  의 피페리디닐 그룹이고, 이때  $R^{11}$

은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로알킬 또는 -C(O)-R<sup>9</sup> [여기서, R<sup>9</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 또는 -NH(R<sup>10</sup>)이고, R<sup>10</sup>은 H 또는 알킬이거나, 그룹 -C(O)-R<sup>9</sup>는 천연적으로 존재하는 아미노산의 아실 라디칼이다]를 나타내며;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>12</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 치환된 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬중에서 선택되고, 여기서, 상기 치환된 그룹은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, -NO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-알콕시알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 아릴, -CN, 니트로페닐, 메틸렌디옥시-페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 할로, -OH, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>6,7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>14</sup> 또는 -NR<sup>95,15</sup>R<sup>14</sup> 중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며; 단, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 또는 R<sup>12</sup>가 헤테로 원자에 직접 결합할 경우, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>12</sup>는 -CH<sub>2</sub>OH 또는 -CH<sub>2</sub>NR<sup>95,15</sup>이 아니며, 또한, 그룹 4) 및 9)의 경우 R<sup>6</sup>은 H가 아니고, 그룹 6)의 경우 R<sup>7</sup>은 H가 아니며;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 동일한 질소에 결합할 경우, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 결합한 질소와 함께 O, NR<sup>6</sup> 또는 S(O)<sub>t</sub>(여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며,

R<sup>7</sup> 및 R<sup>12</sup>이 동일한 질소에 결합할 경우, R<sup>7</sup> 및 R<sup>12</sup>는 이들이 결합한 질소와 함께 O, NR<sup>6</sup> 또는 S(O)<sub>t</sub>(여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

R<sup>95</sup> 및 R<sup>15</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 아릴알킬이며;

R<sup>14</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

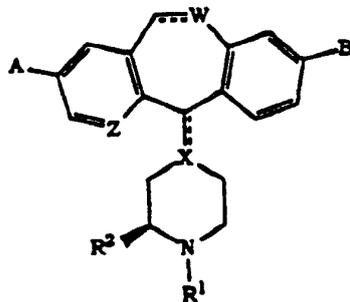
n은 C, 1, 2, 3 또는 4이며;

t는 0, 1 또는 2이다.

#### 청구항 5

화학식 1.0의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1.0



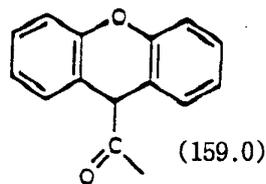
상기 화학식 1.0에서,

A 및 B는 독립적으로 H, 할로 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고;

Z는 N이며;

W는 CH 또는 CH<sub>2</sub>이고, 여기서, W에 대한 점선은 W가 CH인 경우 존재하는 이중결합이며;

X는 C, CH 또는 N이고, 여기서, 트리사이클릭 환 시스템에 X를 연결하는 점선은 X가 C인 경우 존재하는 이중결합을 나타내며;

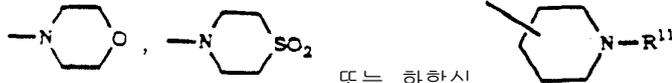


R<sup>1</sup>은 화학식 (159.0)의 그룹이며;

R<sup>4</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 H, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>6,7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬, 치환된 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알케닐, 치환된 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)알키닐이며, 여기서, 치환된 그룹은, 1) 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알

킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, B-치환된 아릴, B-치환된 아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴 또는 B-치환된 헤테로사이클로알킬[여기서, B는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6,7</sup> 및 할로중에서 선택된다]; 2) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬; 3) -OR<sup>6</sup>; 4) -SH 또는 -S(O)<sub>t</sub>R<sup>6</sup>; 5) -NR<sup>6,7</sup>; 6) -N(R<sup>6</sup>)-C(O)R<sup>7</sup>; 7) -N(R<sup>6</sup>)-C(O)NR<sup>7,12</sup>; 8) -O-C(O)NR<sup>6,7</sup>; 9) -O-C(O)OR<sup>6</sup>; 10) -SO<sub>2</sub>NR<sup>6,7</sup>; 11) -N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>; 12) -C(O)NR<sup>6,7</sup> 및 13) -C(O)OR<sup>6</sup> 중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며, 단, R<sup>1</sup>이 D이고 R<sup>2</sup>가 H가 아니며, R<sup>1</sup>이 D이고 R<sup>2</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬인 경우, 상기 알킬 그룹상의 치환체는 치환체 3), 4), 5), 9) 또는 13)이 아니고; D는 -C(O)-CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -C(O)-O-R<sup>5</sup> 또는 -C(O)-NH-R<sup>5</sup>이며, 여기서, R<sup>5</sup>는 피리딜, 피리딜 N-옥사



이드, 화학식 또는 화학식 의 피페리디닐 그룹이고, 이때 R<sup>11</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 할로알킬 또는 -C(O)-R<sup>9</sup>[여기서, R<sup>9</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 또는 -NH(R<sup>10</sup>)이고, R<sup>10</sup>은 H 또는 알킬이거나, 그룹 -C(O)-R<sup>9</sup>는 천연적으로 존재하는 아미노산의 아실 라디칼이다]를 나타내며;

R<sup>6,7</sup> 및 R<sup>12</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 치환된 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬중에서 선택되고, 여기서, 상기 치환된 그룹은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아르알킬, 헤테로아릴알킬, -NO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-알콕시알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 아릴, -CN, 니트로페닐, 메틸렌디옥시-페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 할로, -OH, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>6,7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>14</sup> 또는 -NR<sup>9,15</sup> 중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며; 단, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 또는 R<sup>12</sup>가 헤테로 원자에 직접 결합할 경우, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>12</sup>는 -CH<sub>2</sub>OH 또는 -CH<sub>2</sub>NR<sup>9,15</sup>이 아니며, 또한, 그룹 4) 및 9)의 경우 R<sup>6</sup>은 H가 아니고, 그룹 6)의 경우 R<sup>7</sup>은 H가 아니며;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 동일한 질소에 결합할 경우, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 결합한 질소와 함께 O, NR<sup>6</sup> 또는 S(O)<sub>t</sub>(여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며,

R<sup>7</sup> 및 R<sup>12</sup>이 동일한 질소에 결합할 경우, R<sup>7</sup> 및 R<sup>12</sup>는 이들이 결합한 질소와 함께 O, NR<sup>6</sup> 또는 S(O)<sub>t</sub>(여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

R<sup>9,15</sup> 및 R<sup>15</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 아릴알킬이며;

R<sup>14</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

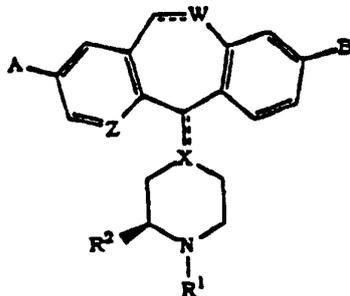
n은 C, 1, 2, 3 또는 4이며;

t는 0, 1 또는 2이다.

## 청구항 6

화학식 1.0의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1.0



상기 화학식 1.0에서,

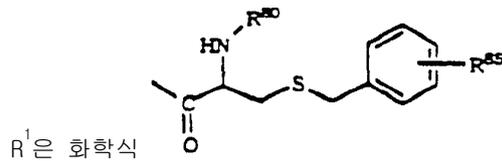
A 및 B는 독립적으로 H, 할로 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고;

Z는 N이며;

W는 CH 또는 CH<sub>2</sub>이고, 여기서, W에 대한 점선은 W가 CH인 경우 존재하는 이중결합이며;

X는 C, CH 또는 N이고, 여기서, 트리아이클릭 환 시스템에 X를 연결하는 점선은 X가 C인 경우 존

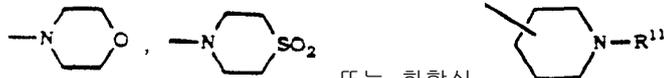
재하는 이중 결합을 나타내며;



[여기서,  $R^{80}$ 은 H 또는  $-C(O)OR^{90}$ 으로부터 선택되며,  $R^{90}$ 은  $C_1-C_6$  알킬 그룹이고;  $R^{85}$ 은  $C_1-C_6$  알콕시 그룹이다]의 그룹이며;

$R^4$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

$R^2$ 는 H,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $C_1-C_8$  알킬,  $C_2-C_8$  알케닐,  $C_2-C_8$  알키닐, 치환된 ( $C_1-C_8$ )알킬, 치환된 ( $C_2-C_8$ )알케닐, 치환된 ( $C_2-C_8$ )알키닐이며, 여기서, 치환된 그룹은, 1) 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, B-치환된 아릴, B-치환된 아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴알킬, B-치환된 헤테로아릴 또는 B-치환된 헤테로사이클로알킬[여기서, B는  $C_1-C_4$  알킬,  $-(CH_2)_nOR^6$ ,  $-(CH_2)_nNR^6R^7$  및 할로중에서 선택된다]; 2)  $C_3-C_6$  사이클로알킬; 3)  $-OR^6$ ; 4)  $-SH$  또는  $-S(O)_tR^6$ ; 5)  $-NR^6R^7$ ; 6)  $-N(R^6)-C(O)R^7$ ; 7)  $-N(R^6)-C(O)NR^7R^{12}$ ; 8)  $-O-C(O)NR^6R^7$ ; 9)  $-O-C(O)OR^6$ ; 10)  $-SO_2NR^6R^7$ ; 11)  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ; 12)  $-C(O)NR^6R^7$  및 13)  $-C(O)OR^6$  중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며, 단,  $R^1$ 이 D이고  $R^2$ 가 H가 아니며,  $R^1$ 이 D이고  $R^2$ 가  $C_1-C_8$  알킬인 경우, 상기 알킬 그룹상의 치환체는 치환체 3), 4), 5), 9) 또는 13)이 아니고; D는  $-C(O)-CH_2-R^5$ ,  $-C(O)-O-R^5$  또는  $-C(O)-NH-R^5$ 이며, 여기서,  $R^5$ 는 피리딜 피리딜 N-옥사이



드, 화학식 또는 화학식 의 피페리디닐 그룹이고, 이때  $R^{11}$ 은 H,  $C_1-C_6$  알킬, 할로알킬 또는  $-C(O)-R^9$  [여기서,  $R^9$ 는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시 또는  $-NH(R^{10})$ ]이고,  $R^{10}$ 은 H 또는 알킬이거나, 그룹  $-C(O)-R^9$ 는 천연적으로 존재하는 아미노산의 아실 라디칼이다]를 나타내며;

$R^6R^7$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬, ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 치환된 ( $C_1-C_4$ )알킬, 치환된 ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬중에서 선택되고, 여기서, 상기 치환된 그룹은  $C_1-C_4$  알콕시, 아르알킬, 헤테로아릴알킬,  $-NO_2$ ,  $C_3-C_{10}$ -알콕시알콕시, ( $C_3-C_6$ )사이클로알킬, 아릴,  $-CN$ , 니트로페닐, 메틸렌디옥시-페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 할로,  $-OH$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-N(R^6)C(O)R^{14}$ ,  $-S(O)_tR^{14}$  또는  $-NR^{95}R^{15}$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며; 단,  $R^6$ ,  $R^7$  또는  $R^{12}$ 가 헤테로 원자에 직접 결합할 경우,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^{12}$ 는  $-CH_2OH$  또는  $-CH_2NR^{95}R^{15}$ 이 아니며, 또한, 그룹 4) 및 9)의 경우  $R^6$ 은 H가 아니고, 그룹 6)의 경우  $R^7$ 은 H가 아니며;

$R^6$  및  $R^7$ 이 동일한 질소에 결합할 경우,  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합한 질소와 함께  $O$ ,  $NR^6$  또는  $S(O)_t$ (여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며,

$R^7$  및  $R^{12}$ 이 동일한 질소에 결합할 경우,  $R^7$  및  $R^{12}$ 은 이들이 결합한 질소와 함께  $O$ ,  $NR^6$  또는  $S(O)_t$ (여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하고;

$R^{95}$  및  $R^{15}$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_4$  알킬 또는 아릴알킬이며;

$R^{14}$ 는  $C_1-C_4$ 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

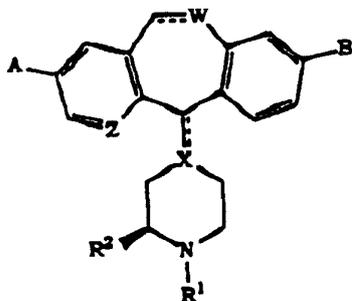
n은 C, 1, 2, 3 또는 4이며;

t는 0, 1 또는 2이다.

## 청구항 7

화학식 1.0의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

## 화학식 1.0



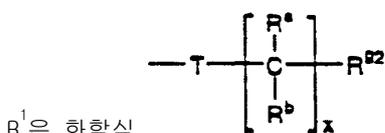
상기 화학식 1.0에서,

A 및 B는 독립적으로 H, 할로 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고;

Z는 N이며;

W는 CH 또는 CH<sub>2</sub>이고, 여기서, W에 대한 점선은 W가 CH인 경우 존재하는 이중결합이며;

X는 C, CH 또는 N이고, 여기서, 트리아이클릭 환 시스템에 X를 연결하는 점선은 X가 C인 경우 존재하는 이중 결합을 나타내며;



R<sup>1</sup>은 화학식

(82.0)

[여기서, (a) T는  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\text{N}-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\text{O}-$ ,  $-\text{SO}_2-$  또는 단일 결합중에서 선택되고;

(b) x는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

(c) 각각의 R<sup>a</sup> 및 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 H, 아릴, 알킬, 알콕시, 아르알킬, 아미노, 알킬아미노, 헤테로사이클로알킬,  $-\text{COOR}^{60}$ ,  $-\text{NH}\{\text{C}(\text{O})\}_z\text{R}^{60}$  (여기서, z는 0 또는 1이다) 또는  $-(\text{CH})_w\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{60}$  (여기서, w는 0, 1, 2 또는 3이고, m은 0, 1 또는 2이다)중에서 선택되거나, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 함께는 사이클로알킬, =N-O-알킬, =O 또는 헤테로사이클로알킬이고, 단 동일한 탄소에 대해서 R<sup>b</sup>가 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는  $-\text{NH}\{\text{C}(\text{O})\}_z\text{R}^{60}$  중에게 선택될 경우, R<sup>a</sup>는 알콕시, 아미노, 알킬아미노 또는  $-\text{NH}\{\text{C}(\text{O})\}_z\text{R}^{60}$  중에서 선택되지 않으며; 단, T가 단일 결합일 경우, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>를 함유하는 제1 탄소 원자에 대해, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 알콕시, 알킬아미노, 아미노 또는  $-\text{NHR}^{60}$  중에서 선택되지 않으며;

(d) R<sup>92</sup>는 H, 알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아르알콕시, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 나타낼 수 있고;

R<sup>60</sup>은 H, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이다]이며;

R<sup>4</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>는  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6,7}$  또는 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬[이는 치환체로서  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6,7}$ 을 갖는다]이며;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 치환된 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬중에서 선택되고, 여기서, 상기 치환된 그룹은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아르알킬, 헤테로아릴알킬,  $-\text{NO}_2$ , C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-알콕시알콕시, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬, 아릴,  $-\text{CN}$ , 니트로페닐, 메틸렌디옥시-페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 할로,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6,7}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{14}$  또는  $-\text{NR}^{95,15}$  중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며; 단, R<sup>6</sup> 또는 R<sup>7</sup>이 헤테로원자에 직접 결합할 경우 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은  $-\text{CH}_2\text{OH}$  또는  $-\text{CH}_2\text{NR}^{95,15}$ 가 아니며;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>이 동일한 질소에 결합할 경우, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 결합한 질소와 함께 O, NR<sup>6</sup> 또는 S(O)<sub>t</sub>(여기서, t는 0, 1 또는 2이다)를 함유하거나 함유하지 않는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 환을 형성하며,

R<sup>95</sup> 및 R<sup>15</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 아릴알킬이며;

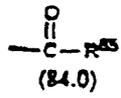
R<sup>14</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

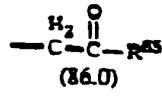
t는 0, 1 또는 2이다.

### 청구항 8

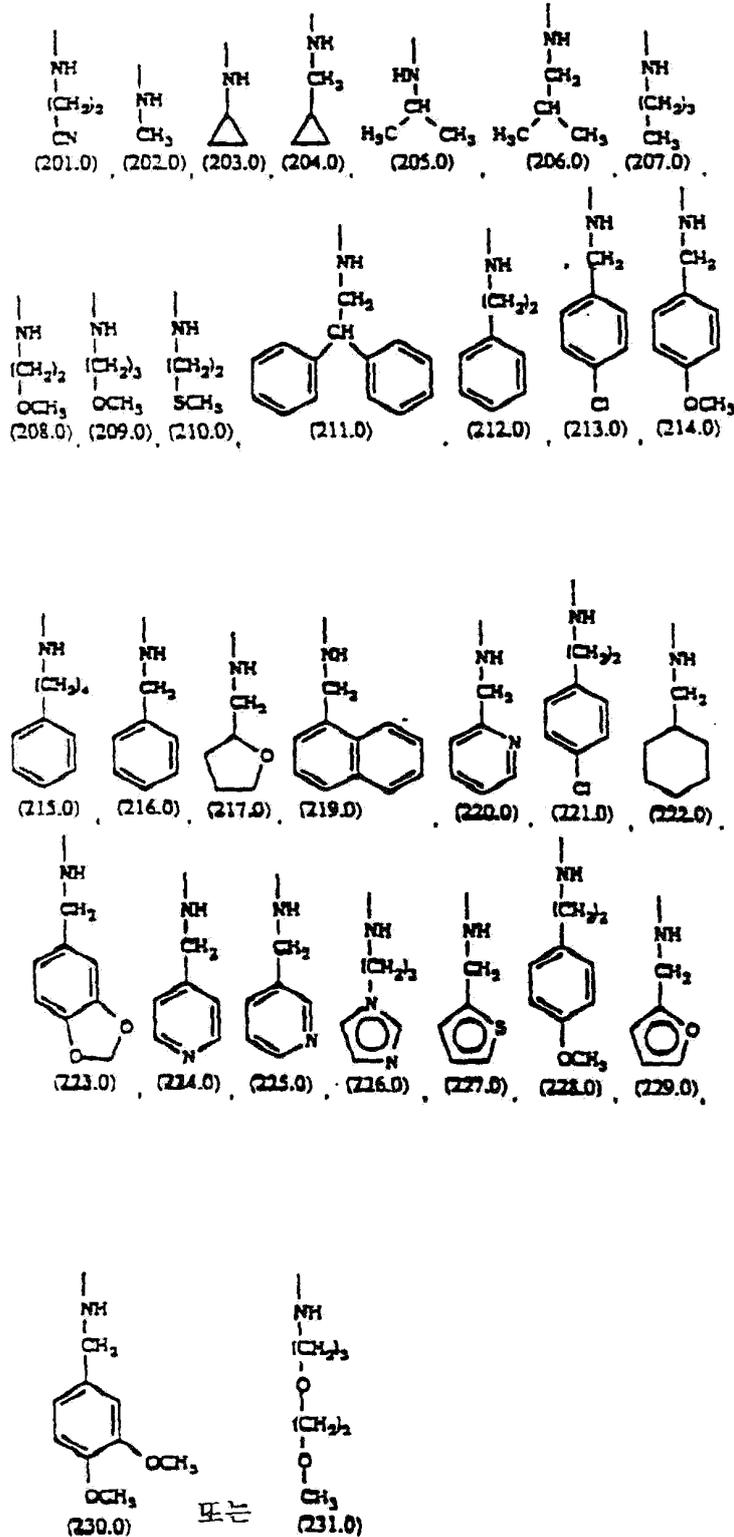
제7항에 있어서, R<sup>2</sup>가



또는



(여기서, R<sup>65</sup>는



이다)의 그룹인 화합물.

### 청구항 9

제1항 및 제3항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 유효량과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 세포의 비정상적인 성장을 억제하는 약제학적 조성물.

### 요약

본 발명은 화학식 1.0의 신규 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 Ras 작용을 억제함으로써 세포의 비정상적 성장을 억제하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 생물학적 시스템에 화학식 1.0의 화합물을 투여함을 포함한다. 특히 이 방법은 사람과 같은 포유동물의 비정상적 세포 성장을 억제한다.

화학식 1.0

