

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 241/04  
A61K 31/50  
C07D 241/08  
C07D 403/04

(45) 공고일자 2004년02월 18일  
(11) 등록번호 10-0414321  
(24) 등록일자 2003년 12월 23일

(21) 출원번호	10-1997-0707246	(65) 공개번호	10-1998-0703846
(22) 출원일자	1997년 10월 13일	(43) 공개일자	1998년 12월 05일
번역문제출일자	1997년 10월 13일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1996/002568	(87) 국제공개번호	WO 1996/32385
(86) 국제출원일자	1996년 03월 11일	(87) 국제공개일자	1996년 10월 17일
(81) 지정국	국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 아이슬란드 일본 북한 대한민국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 케냐 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국		

(30) 우선권주장	08/421719 1995년04월 13일 미국(US)
(73) 특허권자	아벤티스 파마슈티칼스 인크.
(72) 발명자	미국 08807-0800 뉴저지주 브릿지워터 피.오.박스 6800 루트 202-206 브르크홀더, 티머씨, 피. 미국 45014 오하이오주 페어필드 그레고리언 드라이브 320 르, 튜-빈 미국 45237 오하이오주 신시내티 레이크쇼어 드라이브 아파트먼트 18,10 이. 쿠드락즈, 엘라자베쓰, 엠 미국 45242 오하이오주 신시내티 레이크 테임즈 10856 위혜숙, 장수길
(74) 대리인	위혜숙, 장수길

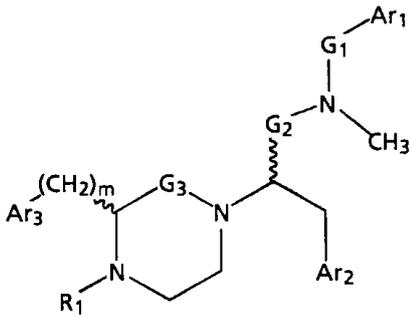
심사관 : 김희진

**(54) 타치키닌수용체길항활성을갖는신규한치환된피페라진유도체**

**명세서**

- <1> 본 발명은 치환된 피페라진 유도체 (본 명세서에서, 화합물 또는 화학식 1의 화합물로 칭함), 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 염 및 타치키닌(tachykinin) 수용체 길항제로서의 그의 용도에 관한 것이다. 이들 길항제는 천식, 기침, 및 기관지염을 포함한 본 명세서에서 기재된 타치키닌 매개 질병 및 증상의 치료에 유용하다.
- <2> <발명의 요약>
- <3> 본 발명의 하기 화학식 1의 화합물, 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

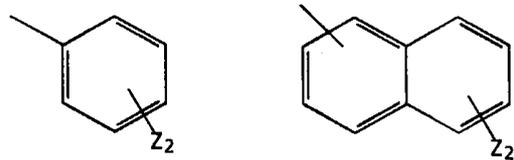
## 화학식 1



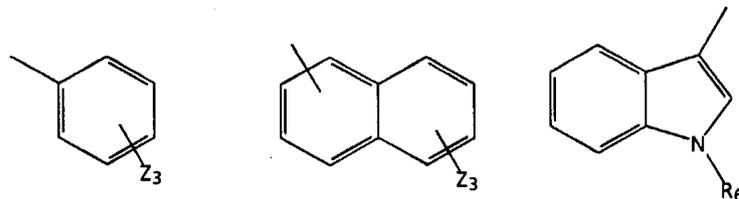
- <5> 식 중,  
 <6>  $G_1$ 은  $-CH_2-$  또는  $-C(O)-$ 이고,  
 <7>  $G_2$ 은  $-CH_2-$  또는  $-C(O)-$ 이며,  
 <8>  $G_3$ 은  $-CH_2-$  또는  $-C(O)-$ 이고,  
 <9>  $m$ 은 0 또는 1이며,  
 <10>  $Ar_1$ 은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이고,



- <12> (식 중,  
 <13>  $Z_1$ 은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시,  $CF_3$ ,  $C_1-C_4$ 알킬, 및  $C_1-C_4$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)  
 <14>  $Ar_2$ 은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이며,

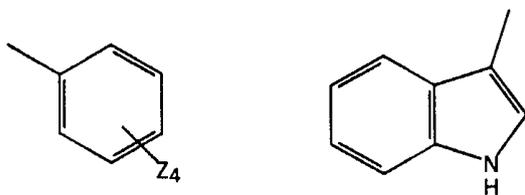


- <16> (식 중,  
 <17>  $Z_2$ 은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시,  $CF_3$ ,  $C_1-C_4$ 알킬, 및  $C_1-C_4$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)  
 <18>  $Ar_3$ 은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이고,



- <20> (식 중,  
 <21>  $Z_3$ 은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시,  $CF_3$ ,  $C_1-C_4$ 알킬, 및  $C_1-C_4$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고,  $R_6$ 은 수소,  $C_1-C_4$ 알킬, 또는  $-CH_0$ 임)  
 <22>  $R_1$ 은 수소,  $C_1-C_4$ 알킬,  $-(CH_2)_qAr_4$  또는  $-CH_2C(O)Ar_4$ 이며, 여기서,  $q$ 는 1 내지 4의 정수이고,

<23> Ar<sub>4</sub>는 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이며,



<25> 식 중,

<26> Z<sub>4</sub>는 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)

<27> 단, G<sub>1</sub>이 -C(0)-이면, G<sub>2</sub>는 -C(0)-이 아니고,

<28> 또한, G<sub>3</sub>이 -CH<sub>2</sub>-이면, G<sub>1</sub> 및 G<sub>2</sub>는 -CH<sub>2</sub>-이다.

<29> 당업계 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 화학식 1의 화합물은 입체 이성질체로 존재한다. 화학식 1로 표시되는 화합물의 입체 화학에 대해서 (R)- 및 (S)-로 칸-인골드-프레로그(Cahn-Ingold-Prelog) 지정하는 것은 존재하는 치환체의 특성에 좌우된다. 본 명세서에서 화학식 1의 화합물 중 하나에 대해 임의로 언급하는 경우, 특정 입체 이성질체 또는 입체 이성질체의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다. 특정 입체 이성질체는 입체 특이적 합성에 의해 제조될 수 있거나, 문헌 ["Enantiomers, Racemates, and Resolution", J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, Wiley (1981)]에 기재된 바와 같이, 키랄 정지상에서의 크로마토그래피, 키랄산과의 아마이드 형성후 수득된 부분 입체 이성질성 아마이드의 분리 및 필요한 입체 이성질체로의 가수분해, 또는 이와 같은 목적을 위해 사용되는 시약에 의해 형성된 부가염의 부분 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 회수될 수 있다.

<30> 본원에서 사용되는 용어의 의미는 다음과 같다.

<31> a) "할로겐"은 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 또는 요오드 원자를 의미한다.

<32> b) "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸 등과 같은, 탄소수 1 내지 4의 분지쇄 또는 직쇄 알킬 라디칼을 의미한다.

<33> c) "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시"는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등과 같은, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미한다.

<34> d) -C(0)- 또는 C(0)는 화학식

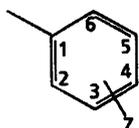


<36> 의 카르보닐기를 의미한다.

<37> e) "—"는 입체 화학이 지정되지 않은 결합을 의미한다.

<38> f) 제조 및 실시예에서 사용된 용어인 "mg"는 밀리그램, "g"는 그램, "kg"은 킬로그램, "mmol"은 밀리몰, "mL"은 밀리리터, "°C"는 섭씨온도, "R<sub>f</sub>"는 체류 지수, "mp"는 용융점, "dec"는 분해, "THF"는 테트라히드로푸란, "DMF"는 디메틸포름아미드, "[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>"은 1 dm 셀에서 수득된 20°C에서의 나트륨의 D선의 고유 광회전도, "c"는 g/mL 단위의 농도, "DMSO"는 디메틸설폭시드, "M"은 몰농도, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피, "HRMS"는 고분해능 질량 스펙트럼을 의미한다.

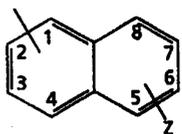
<39> g) 아래식



<41> 은, 라디칼이 제1 위치에 결합되고, Z로 표시되는 치환체 또는 치환체들은 2, 3, 4, 5 또는 6 위치 중 임의의 위치에 결합될 수 있음을 나타내는 것으로 이해된다.

&lt;42&gt;

h) 아래식



&lt;44&gt;

은, 라디칼이 제1 위치 또는 제2 위치에 결합될 수 있고, 라디칼이 제1 위치에 결합될 때에는 Z로 표시되는 치환체 또는 치환체들이 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 위치 중 임의 위치에 결합될 수 있고, 라디칼이 제2 위치에 결합될 때에는 Z로 표시되는 치환체 또는 치환체들이 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 위치 중 임의 위치에 결합될 수 있음을 나타내는 것으로 이해된다.

&lt;45&gt;

i) "그의 제약학적으로 허용되는 염"이란 산 부가염 또는 염기 부가염을 의미한다.

&lt;46&gt;

"제약학적으로 허용되는 산 부가염"이란 화학식 1로 표시되는 염기 화합물 또는 임의의 그의 중간체의 임의의 비독성 유기 또는 무기 산 부가염에 적용되는 의미이다. 적합한 염을 형성하는 무기산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 및 인산 그리고 오르토탄산일수소나트륨, 및 황산수소칼륨과 같은 산 금속염이 있다. 적합한 염을 형성하는 유기산의 예로는 모노-, 디-, 및 트리카르복실산이 있다. 이들 산의 예로는 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 히드록시-벤조산, 페닐아세트산, 신납산, 살리실산, 2-페녹시-벤조산, p-톨루엔술폰산, 및 메탄 술폰산 및 2-히드록시에탄 술폰산과 같은 술폰산이 있다. 이들 염은 수화되거나 또는 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 이들 화합물의 산부가염은 물 및 각종의 친수성 유기 용매에 가용성이고, 그의 유리 염기 형태와 비교해서 일반적으로 보다 높은 용융점을 나타낸다.

&lt;47&gt;

"제약학적으로 허용되는 염기 부가염"이란 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 임의의 그의 중간체의 임의의 비독성 유기 또는 무기 염기 부가염에 적용되는 의미이다. 적합한 염을 형성하는 염기의 예로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 바륨 수산화물과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물; 암모니아, 및 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민 및 피콜린과 같은 지방족, 지환족 또는 방향족 유기 아민이 있다. 이들 화합물에 의해 단염기염 또는 이염기염이 형성될 수 있다.

&lt;48&gt;

특정한 일반 용도를 갖는 구조적으로 관련된 일군의 화합물의 경우에 그러하듯이, 화학식 1의 화합물도 최종 용도에 적용됨에 있어서 특정한 기 및 형태가 더 바람직하다.

&lt;49&gt;

화학식 1의 바람직한 태양은 하기와 같다.

&lt;50&gt;

1)  $G_3$ 이  $-C(0)-$ 인 화합물이 바람직하다.

&lt;51&gt;

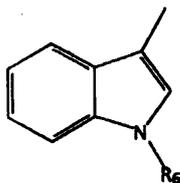
2)  $G_1$ 이  $-C(0)-$ 이고  $G_2$ 가  $-CH_2-$ 인 화합물이 바람직하고,  $G_1$ 이  $-CH_2-$ 이고  $G_2$ 가  $-C(0)-$ 인 화합물이 더욱 바람직하다.

&lt;52&gt;

3)  $R_1$ 이 수소인 화합물이 바람직하다.

&lt;53&gt;

4)  $Ar_3$ 가



&lt;55&gt;

의 라디칼인 화합물이 바람직하다.

&lt;56&gt;

화학식 1의 추가의 바람직한 태양은 화학식 1의 바람직한 태양 1 내지 4 중 하나 이상을 갖추거나 또는 하기 실시예를 참조하여 선택될 수 있다.

&lt;57&gt;

본 발명에 포함되는 화합물의 예는 다음과 같다. 이 목록은 단지 대표적인 화합물을 예시하는 것으로, 어떠한 식으로도 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

&lt;58&gt;

(S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],

&lt;59&gt;

(S)-2-[(S)-3-(1-메틸-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],

&lt;60&gt;

(S)-2-[(R)-3-(H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],

&lt;61&gt;

(S)-2-[(S)-3-페닐메틸-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],

&lt;62&gt;

(S)-2-[(S)-3-페닐-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],

&lt;63&gt;

(S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(나프트-2-일)-프

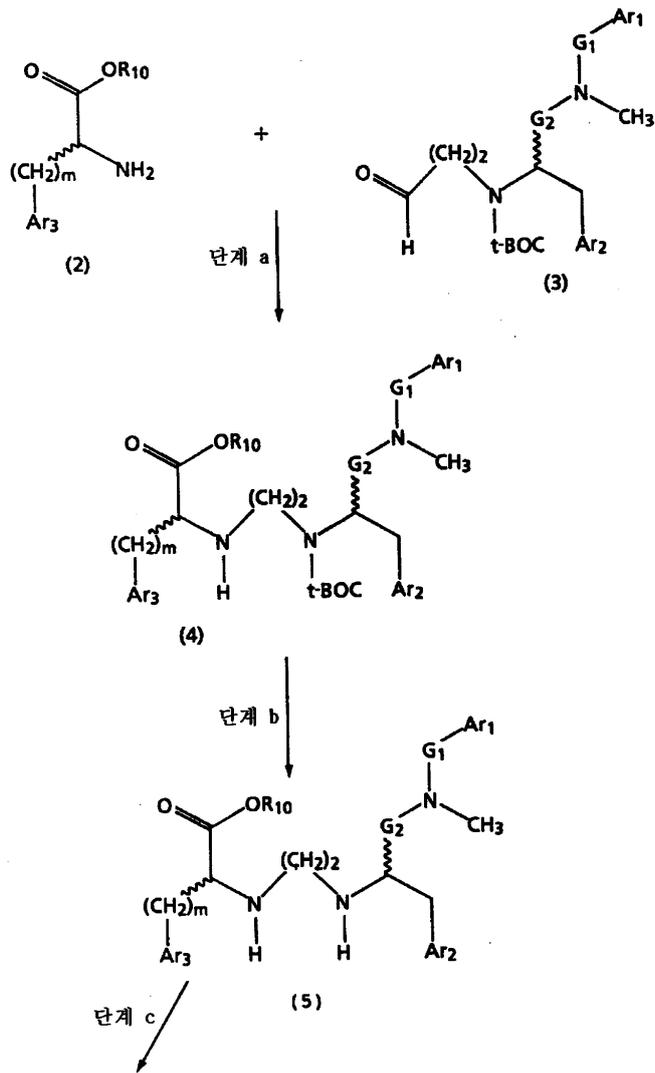
로피온아미드],

- <64> (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <65> (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(3,4-디클로로벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <66> (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <67> (S)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-2-[[S)-N-메틸-N-(3-페닐-프로필)]-벤즈아미드],
- <68> (S)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-[(S)-N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로필아민],
- <69> (R)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <70> (R)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <71> (R)-2-[(S)-3-(1-메틸-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <72> (R)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <73> (R)-2-[(S)-3-페닐메틸-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <74> (R)-2-[(S)-3-페닐-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <75> (R)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <76> (R)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <77> (R)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(3,4-디클로로벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <78> (R)-2-[(S)-3-페닐-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <79> (R)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-2-[[S)-N-메틸-N-(3-페닐-프로필)]-벤즈아미드],
- <80> (R)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-[(S)-N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로필아민],
- <81> (R)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <82> (S)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <83> (S)-2-[(R)-3-(1-메틸-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <84> (S)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <85> (S)-2-[(R)-3-페닐메틸-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <86> (S)-2-[(R)-3-페닐-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <87> (S)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <88> (S)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <89> (S)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(3,4-디클로로벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <90> (S)-2-[(R)-3-페닐-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <91> (S)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-2-[[R)-N-메틸-N-(3-페닐-프로필)]-벤즈아미드],
- <92> (S)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[(R)-N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로필아민],
- <93> (S)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <94> (R)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]

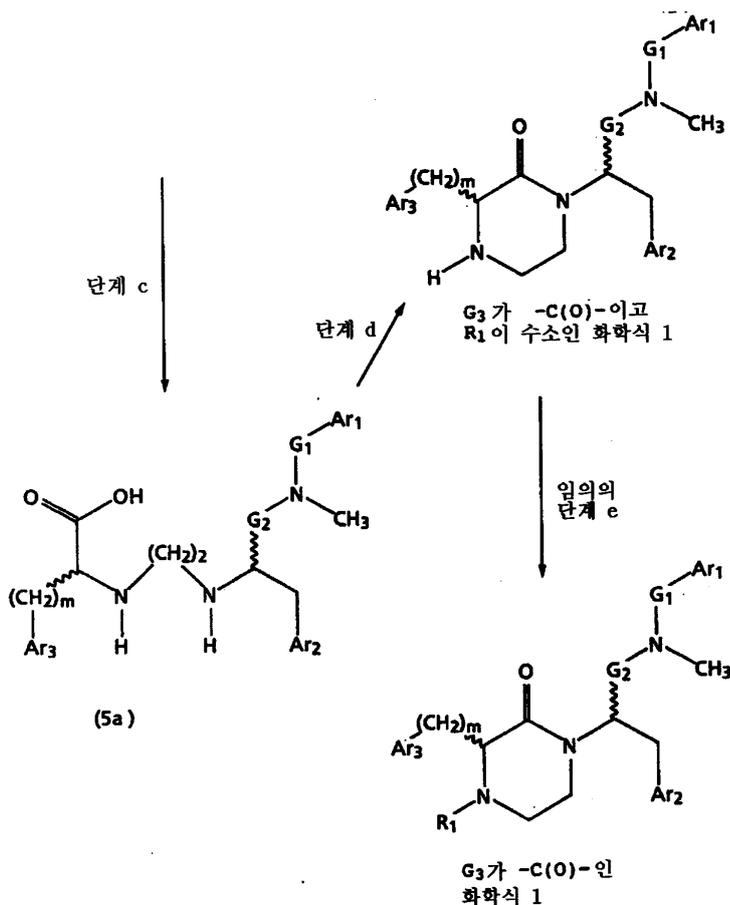
아미드],

- <95> (R)-2-[(R)-3-(1-메틸-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <96> (R)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <97> (R)-2-[(R)-3-페닐메틸-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <98> (R)-2-[(R)-3-페닐-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <99> (R)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <100> (R)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <101> (R)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(3,4-디클로로벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드],
- <102> (R)-2-[(R)-3-페닐-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(페닐)-프로피온아미드],
- <103> (R)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-2-[[R)-N-메틸-N-(3-페닐-프로필)]-벤즈아미드],
- <104> (R)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-[(R)-N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로필아민],
- <105> (R)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드].
- <106> 화학식 1의 화합물은, 본 발명의 중간체 또는 최종 화합물을 제조하는 하기의 합성 방법에 의해 합성될 수 있다.
- <107> 반응식 A1은  $G_3$ 가 -C(0)-인 화학식 1의 화합물의 합성에 관한 것이다.
- <108> 반응식 A2는  $G_3$ 가 -CH<sub>2</sub>-인 화학식 1의 화합물의 합성에 관한 것이다.
- <109> 반응식 B는 반응식 A1에서 개시 물질로 사용된,  $G_1$ 이 -CH<sub>2</sub>-이고,  $G_2$ 가 -C(0)-인 화학식 3의 알데히드의 합성에 관한 것이다.
- <110> 반응식 C는 반응식 A1에서 개시 물질로 사용된,  $G_1$ 가 -C(0)-이고,  $G_2$ 가 -CH<sub>2</sub>-인 화학식 3의 알데히드의 합성에 관한 것이다.
- <111> 반응식 D는 반응식 A1에서 개시 물질로 사용된,  $G_1$ 가 -CH<sub>2</sub>-이고,  $G_2$ 가 -CH<sub>2</sub>-인 화학식 3의 알데히드의 합성에 관한 것이다.
- <112>  $G_3$ 가 -C(0)-인 화학식 1의 화합물의 제조를 위한 일반적인 합성 과정을 반응식 A1에 나타낸다. 시약 및 개시 물질은 당업계 숙련자가 용이하게 입수할 수 있는 것들이다. 반응식 A1에서, 모든 치환체는 특별한 언급이 없는한, 상기 정의한 바와 같다.

## 반응식 A1a



## 반응식 A1b



- <115> 반응식 A1의 단계 a에서, 구조식 3의 적합한 알데히드는 구조식 2의 적합한 아민 또는 그의 염과 환원성 아민화 반응하여 구조식 4의 화합물을 생성한다.
- <116> 구조식 3의 알데히드로 적합한 것은, 입체 화학,  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $Ar_1$ , 및  $Ar_2$ 가 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같은 것인 알데히드, 또는 분할, 탈보호, 또는 변형시킴에 따라 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 입체 화학,  $Ar_1$  및  $Ar_2$ 를 제공할 수 있는 입체 화학,  $Ar_1$  및  $Ar_2$ 를 갖는 알데히드일 수 있다.
- <117> 구조식 2의 아민으로 적합한 것은,  $R_{10}$ 이  $C_1-C_4$ 알킬인 아민이고,  $R_{10}$ 이 메틸인 구조식 2의 화합물이 바람직하며, 입체 화학,  $m$ , 및  $Ar_3$ 는 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같거나, 또는 분할, 탈보호, 또는 변형시킴에 따라 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 입체 화학 및  $Ar_3$ 를 제공할 수 있는 입체 화학 및  $Ar_3$ 를 갖는 알데히드일 수 있다.
- <118> 예를 들면, 구조식 3의 적합한 알데히드를 구조식 2의 적합한 아민 또는 구조식 2의 적합한 아민의 염과 환원성 아민화 반응시킨다. 반응은 나트륨 보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드, 바람직하게는 나트륨 시아노보로하이드라이드와 같은 적합한 환원제를 과량으로 사용하여 수행된다. 반응은 메탄올과 같은 적합한 용매내에서 수행된다. 반응은  $0\text{ }^\circ\text{C}$  내지  $50\text{ }^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행된다. 반응은 일반적으로 1 내지 72 시간을 요구한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다.
- <119> 반응식 A1, 단계 b에서, 구조식 4의 화합물은 탈보호되어 구조식 5의 디아미노 에스테르를 생성한다.
- <120> 예를 들면, 구조식 4의 화합물을 염산 또는 삼불화아세트산과 같은 양성자산과 반응시킨다. 반응은 에틸 아세테이트, 디옥산, 메탄올, 또는 에탄올과 같은 용매 중에서 수행된다. 반응은 일반적으로 1 내지 48 시간을 요구하며 상온에서 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.
- <121> 반응식 A1, 단계 c에서,  $R_{10}$ 이  $C_1-C_4$ 알킬인 구조식 5의 디아미노 에스테르가 가수분해되어 구조식 5a의 산 디아미노산을 생성한다. 티. 그리네(T. Greene)의[Protecting Groups in Organic Synthesis]에 기재된 바와 같은 에스테르의 가수분해는 당업계에 공지되어 있고, 쉽게 이해된다. 당업계의 숙련자에

의해 이해되는 바와 같이, 단계 b 및 c는 임의의 순서로 수행될 수 있다.

<122> 예를 들면, R<sub>10</sub>이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬인 구조식 5의 디아미노 에스테르를 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 리튬, 또는 탄산 나트륨과 같은 적합한 가수분해제와 반응시킨다. 반응은 물 또는 물/메탄올 혼합물, 물/에탄올 혼합물, 물/테트라히드로퓨란 혼합물과 같은 적합한 용매 내에서 수행된다. 반응은 0 °C 내지 용매의 환류 온도에서 수행되고, 일반적으로 30 분 내지 48 시간을 필요로 한다. 생성물은 산화, 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

<123> 반응식 A1, 단계 d에서, 구조식 5a의 디아미노산 또는 그의 염은 고리화 반응하여 G<sub>3</sub>가 -C(O)-이고 R<sub>1</sub>이 수소인 화학식 1의 화합물을 생성한다. 이와 같은 고리화 반응은 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴논 또는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드와 같은 커플링제의 존재하에서 수행되거나, 또는 고리화 전에 제조되거나 반드시 분리될 필요는 없는 (O)-히드록시벤조트리아졸과 같은 활성화된 중간체를 거쳐서 수행될 수 있다.

<124> 예를 들면, 구조식 5a의 디아미노산 또는 그의 염을 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 같은 다소 과량의 커플링제의 존재하에서 1-히드록시벤조트리아졸 하이드레이트와 반응시킨다. 반응은 디소프로필에틸 아민과 같은 적합한 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 디클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 적합한 용매의 존재하에서 수행된다. 반응은 -50 °C 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 반응은 일반적으로 1 시간 내지 48 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

<125> 반응식 A1, 임의의 단계 e에서, 화학식 1의 보호된 화합물은 탈보호 또는 변형되어 화학식 1의 화합물을 생성한다.

<126> 탈보호 반응은 히드록시 보호기의 제거를 포함한다. 티. 그리네의 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis]에 기재된 바와 같은, 적합한 보호기를 이용한 보호기의 선택, 이용 및 제거는 당업계에 공지되어 있고, 쉽게 이해된다.

<127> 변형 반응은 아민의 알킬화, 인돌 질소에의 첨가 반응, 또는 아마이드화물(amidate)의 형성을 포함한다. G<sub>3</sub>가 -C(O)-이고 R<sub>1</sub>가 수소인 화학식 1의 화합물은 적합한 알킬화제로 알킬화되어 R<sub>1</sub>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar<sub>4</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>C(O)Ar<sub>4</sub>인 화학식 1의 화합물을 생성한다. 적합한 알킬화제는 요오드화메탄, 브롬화메탄, 브롬화에탄, 브롬화프로판, 브롬화부탄, 벤질브로마이드, 벤질클로라이드, 펜에틸브로마이드, 3-클로로-1-페닐-프로판, 4-클로로-1-페닐-부탄, α-클로로아세토페논, α-브로모아세토페논, 3-[(클로로)아세틸]-인돌 등과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar<sub>4</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>C(O)Ar<sub>4</sub>를 전달하는 알킬화제이다. R<sub>1</sub>이 수소인 화학식 1의 화합물 상에서 수행되는 인돌 질소를 알킬화하는 변형 반응은 보호기를 필요로 할 수 있다. 그러한 경우, t-BOC 보호기가 사용될 수 있다. 티. 그리네(T. Greene)의 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis]에 기재된 바와 같은 t-BOC 보호기의 사용 및 제거는 당업계에 공지되어 있고, 쉽게 이해된다.

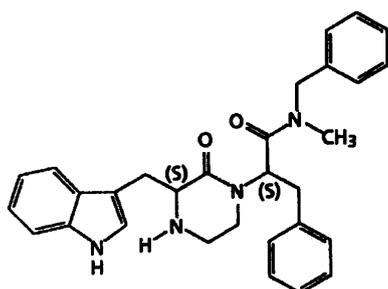
<128> 예를 들면, 변형 반응은 R<sub>1</sub>이 수소인 화학식 1의 화합물을 다소 몰과량의 적합한 알킬화제와 반응시킴으로써 수행된다. 반응은 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 디소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민과 같은 다소 몰 과량의 적합한 염기 존재하에서 수행된다. 반응은 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 에탄올, 또는 디메틸 술폰시드와 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 반응은 요오드화 칼륨, 요오드화 나트륨, 요오드화 테트라부틸암모늄, 요오드화 트리메틸벤질암모늄, 요오드화 테트라에틸암모늄, 브롬화 테트라부틸암모늄, 브롬화 트리메틸벤질암모늄, 브롬화 테트라에틸암모늄, 황산 수소 테트라부틸암모늄, 황산 수소 트리메틸벤질암모늄, 황산 수소 테트라에틸암모늄 등과 같은 적합한 촉매의 존재하에서 수행될 수 있다. 반응은 50 °C 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 반응은 일반적으로 1 내지 48 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

<129> 당업계에서 공지되어 있고, 잘 이해되는 바와 같이, 반응식 A1의 임의의 단계 e에 포함된 다수의 보호, 탈보호, 및 변형 단계가 요구될 수 있고, 그러한 단계들은 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 기를 적절히 도입시키는 임의의 순서로 수행될 수 있다.

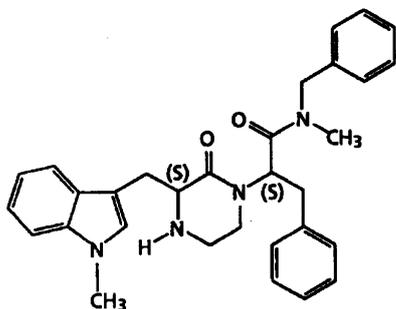
<130> 하기 실시예는 반응식 A1에 기재된 전형적인 합성을 나타낸다. 이들 실시예는 단지 설명을 위한 것으로 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

<131> 실시예 1

<132> (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]



- <134> 반응식 A1, 단계 a: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[S]-2-[(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <135> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드(4.87 g, 11.87 mmol)와 (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아민 염산염 ((S)-트립토판 메틸 에스테르 염산염)(3.02 g, 11.86 mmol)을 메탄올(120 mL) 중에서 혼합하였다. 나트륨 시아노보로하이드라이드 용액(9.5 mL, THF 중의 1M 용액, 9.5 mmol)를 첨가하고, 비활성 대기 하에서 48 시간 동안 교반하였다. 진공 농축시켜서 잔여물을 수득하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 추출하였다. 층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 진공 증발시켰다. 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.57(실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄).
- <136> 반응식 A1, 단계 b: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[S]-2-[(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <137> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[S]-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.28 g, 0.58 mmol)와 4M 디옥산 (10 mL)을 혼합하고 1 시간 동안 교반시켰다. 진공 중에서 증발시켰다. 디클로로메탄 및 3% 메탄올/디클로로메탄으로 순차적으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.51(실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄). C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>에 대한 HRMS 계산치는 474.2757이고, 실측치는 474.2755였다.
- <138> 반응식 A1, 단계 c: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[S]-2-[(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <139> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[S]-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.48 g, 0.93 mmol) 및 에탄올 (20mL) 중의 1M 수산화나트륨 (10 mL, 10mmol)을 혼합하고 비활성 대기 중에서 18 시간 동안 교반시켰다. 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 1N 염산으로 수성층을 산화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 표제 화합물을 고품으로 수득하였다: TLC R<sub>f</sub> = 0.43(실리카겔, 85% 클로로포름, 10% 메탄올, 5% 아세트산). C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>에 대한 HRMS 계산치는 499.2709이고, 실측치는 499.2696이었다.
- <140> 반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]
- <141> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[S]-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.10 g, 0.20 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 (0.043 g, 0.22 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (0.033 g, 0.22 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.053mL, 0.22mmol) 및 디메틸포름아미드 (2mL)를 혼합하였다. 비활성 대기하에서 18 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켰다. 50% 에틸 아세테이트/헥산, 에틸 아세테이트 및 5% 메탄올/디클로로메탄으로 순차적으로 용출시켜서 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.51(실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄). C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대한 HRMS 계산치는 481.2604이고, 실측치는 481.2582였다.
- <142> 실시예 2
- <143> (S)-2-[(S)-3-(1-메틸-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]



- <144>
- <145> 반응식 A1, 단계 a: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[S]-2-[(1-메틸-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <146> (S)-2-(1-메틸-인돌-3-일)-1-카르복시메틸 에틸아민 염산염 (Lin-Hua Zhang and James M. Cook Heterocycles 27, 2795-2802 (1988)) (1.0 mmol) 및 (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (1.0 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 a의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.
- <147> 반응식 A1, 단계 b: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[S]-2-[(1-메틸-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아

미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드

<148> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-[(1-메틸-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-N'-(t-부톡시 카르보닐)-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

<149> 반응식 A1, 단계 c: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-[(1-메틸-인돌-3-일)-1-카르복시]-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드

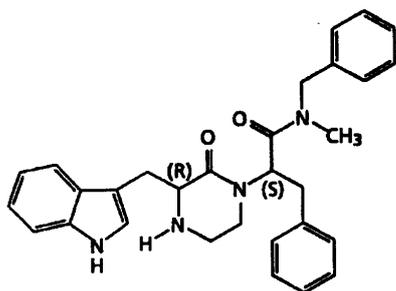
<150> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-[(1-메틸-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

<151> 반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[3-(1-메틸-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]

<152> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-[(1-메틸-인돌-3-일)-1-카르복시]-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

<153> 실시예 3

<154> (S)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]



<155>

<156> 반응식 A1, 단계 a: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(R)-2-[(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드

<157> (R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아민 염산염 ((R)-트립토판 메틸 에스테르 염산염) (0.25 g, 1.0 mmol) 및 (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.41 g, 1.0 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 a의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다. TLC  $R_f$  = 0.54(실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄).

<158> 반응식 A1, 단계 b: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드

<159> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.31 g, 0.5 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다. TLC  $R_f$  = 0.50(실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄).  $C_{31}H_{37}N_4O_3$ 에 대한 HRMS 계산치는 513.2865이고, 실측치는 513.2839였다.

<160> 반응식 A1, 단계 c: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드

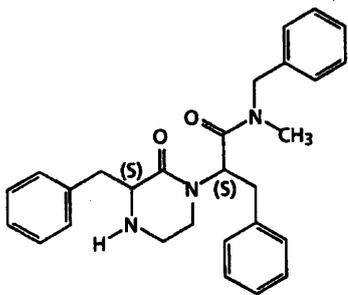
<161> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

<162> 반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[(R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]

<163> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(R)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

<164> 실시예 4

<165> (S)-2-[(S)-3-페닐메틸-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]



&lt;166&gt;

&lt;167&gt;

반응식 A1, 단계 a: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-페닐-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노-3-페닐-프로피온아미드

&lt;168&gt;

(S)-2-아미노-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르 염산염 ((S)-페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염) (0.26 g, 1.0 mmol) 및 (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.41 g, 1.0 mmol)을 사용하여 실시예 1의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다. TLC  $R_f$  = 0.51(실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄).

&lt;169&gt;

반응식 A1, 단계 b: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-페닐-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-에틸아미노-3-페닐-프로피온아미드

&lt;170&gt;

(S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-페닐-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다: TLC  $R_f$  = 0.51(실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄).

&lt;171&gt;

반응식 A1, 단계 c: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-페닐-1-카르복시]-에틸아미노]-에틸아미노-3-페닐-프로피온아미드

&lt;172&gt;

(S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-페닐-1-카르복시메틸]-에틸아미노]-에틸아미노-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

&lt;173&gt;

반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[(S)-3-페닐메틸-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드

&lt;174&gt;

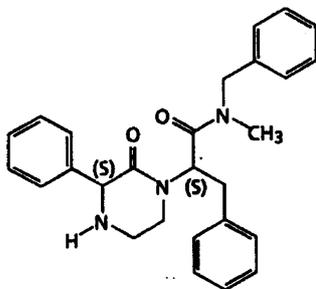
(S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-페닐-1-카르복시]-에틸아미노]-에틸아미노-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.

&lt;175&gt;

실시예 5

&lt;176&gt;

(S)-2-[(S)-3-페닐-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]



&lt;177&gt;

&lt;178&gt;

반응식 A1, 단계 a: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-1-페닐-1-카르복시메틸-메틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노-3-페닐-프로피온아미드

&lt;179&gt;

(S)-1-아미노-1-페닐-아세트산 메틸 에스테르 염산염 ((S)-페닐글리신 메틸 에스테르 염산염) (1.0 g, 4.96 mmol) 및 (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (2.04 g, 4.96 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 a의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다: TLC  $R_f$  = 0.80 (실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄).

&lt;180&gt;

반응식 A1, 단계 b: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-1-페닐-1-카르복시메틸-메틸아미노]-에틸아미노-3-페닐-프로피온아미드

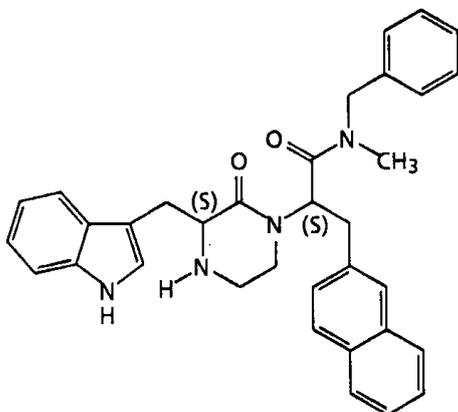
&lt;181&gt;

(S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-1-페닐-1-카르복시메틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 제조하고, 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출하면서 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로 수득하였다: TLC  $R_f$  = 0.76 (실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄).  $C_{28}H_{33}N_3O_3$  0.25 H<sub>2</sub>O에 대한 원소 분석: C, 72.47; H, 7.23, N, 9.05. 실측치: C, 72.47; H, 7.53, N, 9.10.

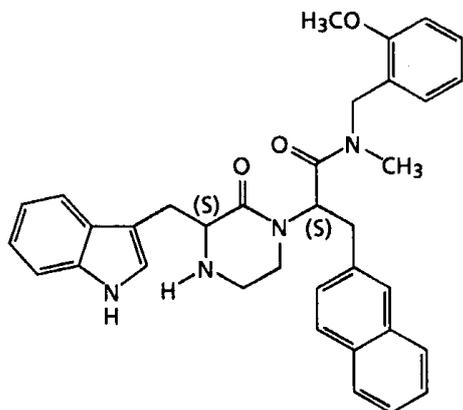
&lt;182&gt;

반응식 A1, 단계 c: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-1-페닐-1-카르복시-메틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드

- <183> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-1-페닐-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.
- <184> 반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[(S)-3-페닐-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드]
- <185> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-1-페닐-1-카르복시-메틸아미노]-에틸아미노]-3-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.
- <186> 실시예 6
- <187> (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]



- <188>
- <189> 반응식 A1, 단계 a: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]
- <190> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-(2-나프틸)-프로피온아미드 (0.46 g, 1.0 mmol) 및 (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아민 염산염 ((S)-트립토판 메틸 에스테르 염산염) (0.26 g, 1.0 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 a의 방법에 의해 제조하였다. 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키면서 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.34 (실리카겔, 50% 에틸 아세테이트/헥산).
- <191> 반응식 A1, 단계 b: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]
- <192> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.75 (실리카겔, 85% 클로로포름, 10% 메탄올, 5% 아세트산). C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>에 대한 HRMS 계산치는 563.3022이고, 실측치는 563.2996이었다.
- <193> 반응식 A1, 단계 c: (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]
- <194> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 제조하고 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키면서 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <195> 반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]
- <196> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <197> 실시예 7
- <198> (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]



&lt;199&gt;

&lt;200&gt;

반응식 A1, 단계 a: (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]

&lt;201&gt;

(S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드 (0.47 g, 0.96 mmol) 및 (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아민 염산염 ((S)-트립토판 메틸 에스테르 염산염) (0.28 g, 1.1 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 a의 방법에 의해 제조하였다. 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

&lt;202&gt;

반응식 A1, 단계 b: (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]

&lt;203&gt;

(S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.  $C_{32}H_{39}N_4O_4$ 에 대한 HRMS 계산치는 543.2971이고, 실측치는 543.2980이었다.

&lt;204&gt;

반응식 A1, 단계 c: (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]

&lt;205&gt;

(S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.

&lt;206&gt;

반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[[[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(나프탈-2-일)-프로피온아미드]

&lt;207&gt;

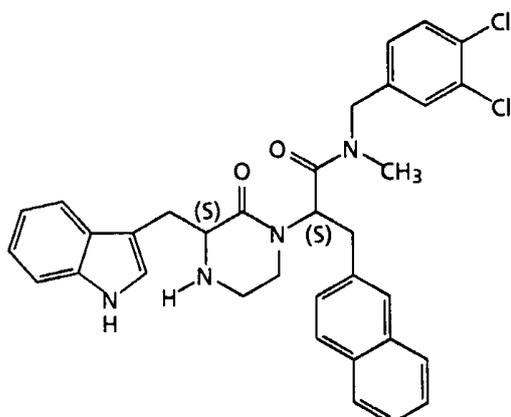
(S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.

&lt;208&gt;

실시예 8

&lt;209&gt;

(S)-2-[[[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(3,4-디클로로벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]



&lt;210&gt;

&lt;211&gt;

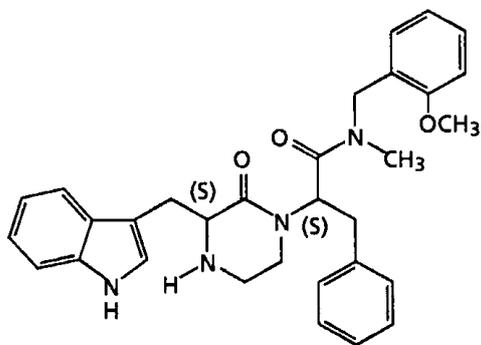
반응식 A1, 단계 a: (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]

&lt;212&gt;

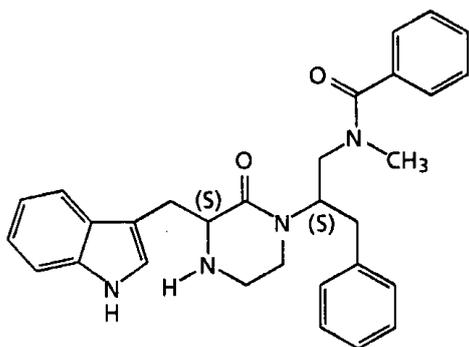
(S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-(나프탈-2-일)-프로피온아미드 (0.29 g, 0.55 mmol) 및 (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아민 염산염 ((S)-트립토판 메틸 에스테르 염산염) (0.14 g, 0.55 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 a의 방법에 의해 제조하였다. 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용출하면서 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물

을 수득하였다 : TLC  $R_f$  = 0.58 (실리카겔, 50% 에틸 아세테이트/헥산).

- <213> 반응식 A1, 단계 b: (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드
- <214> (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다. TLC  $R_f$  = 0.57 (실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄).
- <215> 반응식 A1, 단계 c: (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드
- <216> (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <217> 반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(3,4-디클로로벤질)-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드]
- <218> (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 표제 화합물을 수득하였다.
- <219> 실시예 9
- <220> (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(페닐)-프로피온아미드]



- <221>
- <222> 반응식 A1, 단계 a: (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <223> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.71 g, 1.6 mmol) 및 (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아민 염산염 ((S)-트립토판 메틸 에스테르 염산염) (0.45 g, 1.76 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 a의 방법에 의해 제조하였다. 50% 에틸아세테이트/헥산으로 용출하면서 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 : TLC  $R_f$  = 0.56 (실리카겔, 50% 에틸 아세테이트/헥산).
- <224> 반응식 A1, 단계 b: (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-1-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <225> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <226> 반응식 A1, 단계 c: (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <227> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <228> 반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-(2-메톡시벤질)-3-(페닐)-프로피온아미드]
- <229> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <230> 실시예 10
- <231> (S)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-2-[[S-N-메틸-N-(3-페닐-프로필)]-벤즈아미드]
- <232> 반응식 A1, 단계 a: N-메틸-N-[(S)-2-[[ (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드]

(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노]-3-페닐-프로필]-벤즈아미드

<234> (S)-N-메틸-N-[[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소에틸아미노]-3-페닐프로필]-벤즈아미드 (0.11 g, 0.27 mmol) 및 (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아민 염산염 ((S)-트립토판 메틸 에스테르 염산염) (0.076 g, 0.3 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 a의 방법에 의해 제조하였다. 30% 에틸아세테이트/헥산으로 용출하면서 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<235> 반응식 A1, 단계 b: N-메틸-N-[(S)-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-1-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로필]-벤즈아미드

<236> N-메틸-N-[(S)-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-페닐-프로필]-벤즈아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다. C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>에 대한 HRMS 계산치는 513.2865이고, 실측치는 513.2872였다.

<237> 반응식 A1, 단계 c: N-메틸-N-[(S)-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로필]-벤즈아미드

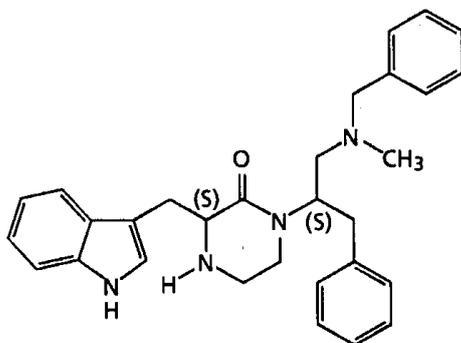
<238> N-메틸-N-[(S)-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로필]-벤즈아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.

<239> 반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소피페라진-1-일]-2-[[[(S)-N-메틸-N-(3-페닐-프로필)]-벤즈아미드]

<240> N-메틸-N-[(S)-2-[[[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로필]-벤즈아미드를 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.

<241> 실시예 12

<242> (S)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-[(S)-N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로필아민]



<244> 반응식 A1, 단계 a: N-메틸-N-벤질-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민

<245> (S)-N-메틸-N-벤질-N-[[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소에틸아미노]-3-페닐-프로필아민 (0.5 mmol) 및 (S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-(카르복시메틸-에틸아민 염산염 ((S)-트립토판 메틸 에스테르 염산염) (0.55 mmol)을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 a의 방법에 의해 제조하였다. 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<246> 반응식 A1, 단계 b: N-메틸-N-벤질-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민

<247> N-메틸-N-벤질-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-N'-(t-부톡시카르보닐)에틸아미노]-3-페닐-프로필아민을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 b의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.

<248> 반응식 A1, 단계 c: N-메틸-N-벤질-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민

<249> N-메틸-N-벤질-[(S)-2-[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-

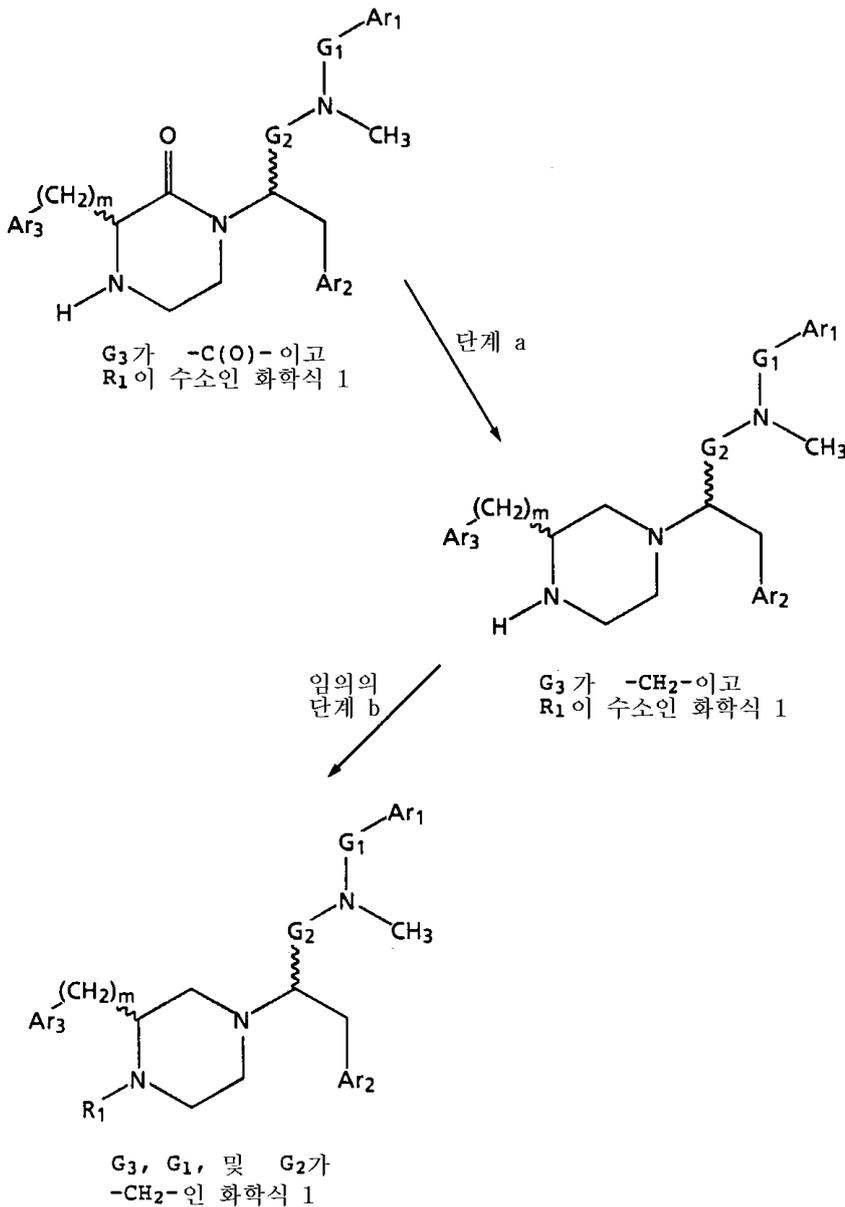
프로필아민을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 c의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.

<250> 반응식 A1, 단계 d: (S)-2-[3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소피페라진-1-일]-[(S)-N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로필아민]

<251> N-메틸-N-벤질-N-[(S)-2-[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-1-카르복시메틸-에틸아미노]-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민을 사용하여 실시예 1, 반응식 A1, 단계 d의 방법에 의해 제조하여 표제 화합물을 수득하였다.

<252> G<sub>3</sub>가 -CH<sub>3</sub>-인 화학식 1의 화합물을 제조하는 일반적인 합성 방법을 반응식 A2에 나타낸다. 시약 및 개시 물질은 당업계 숙련자가 용이하게 입수할 수 있다. 반응식 A2에서, 특별한 언급이 없는 한, 모든 치환체는 상기 정의한 바와 같다.

### 반응식 A2



<254> 반응식 A2, 단계 a에서, G<sub>3</sub>가 -C(O)-이고, R<sub>1</sub>이 수소인 화학식 1의 적합한 화합물은 환원되어 G<sub>3</sub>가 -CH<sub>2</sub>-이고 R<sub>1</sub>이 수소인 화학식 1의 화합물을 생성한다.

<255> 반응식 A2에 있어서, 화학식 1의 적합한 화합물은 G<sub>1</sub> 및 G<sub>2</sub>가 -C(O)- 또는 -CH<sub>2</sub>-이고, G<sub>3</sub>가 -C(O)-이며, R<sub>1</sub>이 수소이고, 입체 화학, m, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, 및 Ar<sub>3</sub>이 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같은 화합물, 또는 분할, 탈보호, 또는 변형시킴으로써 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 입체 화학, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> 및 Ar<sub>3</sub>을 제공할 수 있는 입체 화학, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, 및 Ar<sub>3</sub>을 갖는 화합물일 수 있다.

<256> 예를 들면, 화학식 1의 적합한 화합물을 수소화알루미늄리튬, 수소화디이소부틸알루미늄, 또는

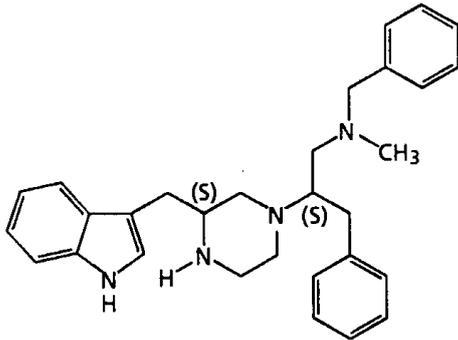
황화디메틸보란 착물과 같은 적합한 amid 환원제 1 내지 10 당량과 반응시킨다. 사용된 적합한 amid 환원제의 양은 반응식 A2, 단계 a에서 환원된 amid의 수에 좌우되며, 예를 들면, G<sub>1</sub> 또는 G<sub>2</sub>가 -C(O)-일 때, 사용된 amid 환원제의 양은 당업계에 공지되어 있고, 잘 이해되는 바와 같이 증가할 것이다. 반응은 테트라히드로푸란, 톨루엔, 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 0 °C 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 72 시간을 필요로 한다. 생성물은 케칭(quenching), 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

<257> 반응식 A2, 임의의 단계 b에서, 화학식 1의 보호된 화합물은 탈보호되거나 변형되어 일반적으로 반응식 A1, 임의의 단계 f에 상기된 바와 같은 화학식 1의 화합물을 생성할 수 있다.

<258> 하기 실시예는 반응식 A2에 기재된 전형적인 합성을 나타낸다. 이들 실시예는 단지 설명을 위한 것으로 어떠한 식으로도 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

<259> 실시예 13

<260> (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-피페라진-1-일]-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로필아민]



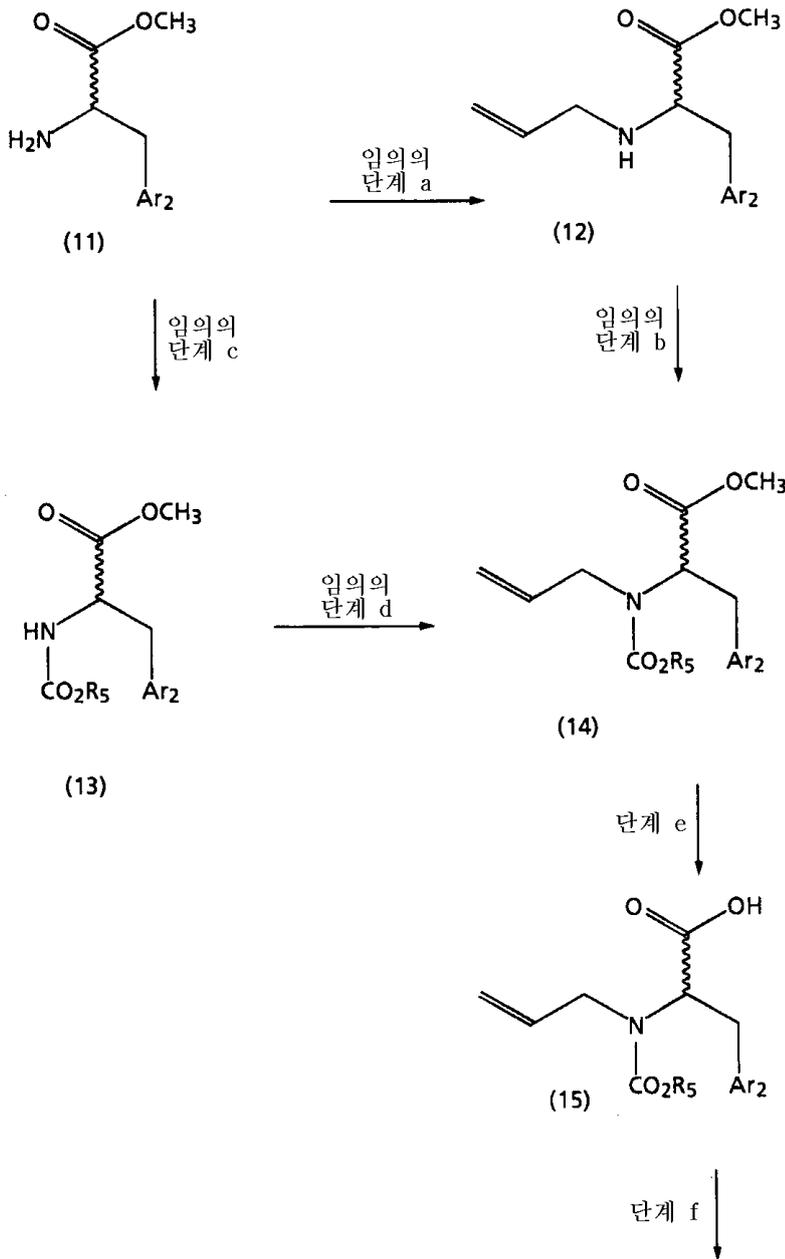
<261>

<262> 반응식 A2, 단계 a: (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-피페라진-1-일]-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로필아민]

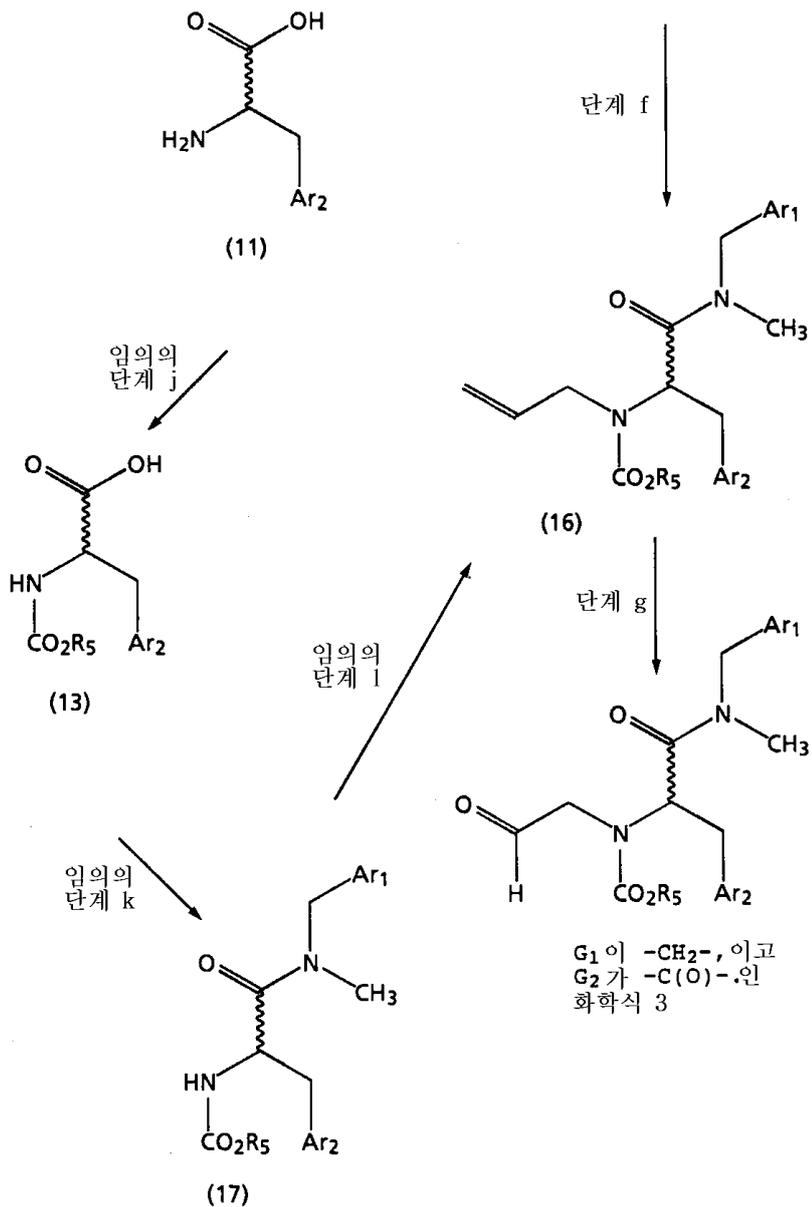
<263> (S)-2-[(S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드] (5 mmol) 및 테트라히드로푸란 (25 mL)을 혼합하였다. 수소화알루미늄리튬 (16mmol)을 천천히 적가하였다. 48 시간 동안 가열 환류시켰다. 상온으로 냉각시키고, 물(0.6 mL), 15% 수산화 나트륨 용액 (0.6 mL), 및 물 (1.8 mL)을 천천히 적가하였다. 모든 환원제가 케칭될 때까지 교반하였다. 여과시키고 진공 증발시켜 잔여물을 수득하였다. 에틸 아세테이트 및 물 사이에 잔여물을 분배시켰다. 유리층을 분리시키고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜서 표제 화합물을 수득하였다.

<264> 반응식 A1에서 개시 물질로 사용된, G<sub>1</sub>이 -CH<sub>2</sub>-이고 G<sub>2</sub>가 -C(O)-인 구조식 3의 알데히드를 제조하기 위한 일반적인 합성 방법을 반응식 B에 나타낸다. 시약 및 개시 물질은 당업계 숙련자가 용이하게 입수할 수 있다. 반응식 B에서, 특별한 언급이 없는 한 모든 치환체는 상기 정의한 바와 같다.

## 반응식 B1



## 반응식 B2



<267> 반응식 B, 임의의 단계 a에서, 구조식 11의 적합한 아미노 에스테르 또는 그의 염을 알릴화시켜 구조식 12의 알릴아미노 에스테르를 얻는다.

<268> 구조식 11의 적합한 아미노 에스테르 또는 그의 염은 입체 화학 및  $\text{Ar}_2$ 이 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같거나, 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은, 입체 화학 및  $\text{Ar}_2$ 을 분할, 또는 탈보호시킨 후 얻어지는 것일 수도 있다.

<269> 예를 들면, 구조식 11의 적합한 아미노 에스테르 또는 구조식 11의 적합한 아미노 에스테르의 염은 1 내지 3몰 당량의 브롬화 알릴 또는 염화 알릴과 반응한다. 브롬화 알릴 또는 염화 알릴은 반응중 부분적으로 첨가되는 것이 바람직하다. 구조식 11의 적합한 아미노 에스테르의 염이 사용되는 경우, 반응은 트리에틸 아민 또는 디이소프로필에틸 아민과 같은 동몰량의 적합한 염기 존재하에서 수행된다. 반응은 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 0 내지  $60^\circ\text{C}$ 에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 일반적으로 1 내지 72 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

<270> 반응식 B, 임의의 단계 b에서, 화학식 12의 알릴아미노 에스테르 또는 그의 염으로서 알릴 아민기는 적합한 카바메이트 형성제에 의해 카바메이트로 전환되어 화학식 14의 화합물을 생성한다.

<271> 적합한 카바메이트 형성제는 메틸 클로로포름에이트, 에틸 클로로포름에이트, 프로필 클로로포름에이트, 이소-부틸 클로로포름에이트, 및 디-t-부틸 디카르보네이트 등과 같은, 아민에  $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 기를 전달하는 것이다.

- <272> 예를 들면, 구조식 12의 알릴아미노 에스테르 또는 그의 염은 아민에  $-CO_2R_5$ 를 전달하는 시약과 반응한다. 구조식 12의 알릴아미노 에스테르의 염이 사용될 때, 반응은 트리에틸아민 또는 디이소프로필 에틸아민과 같은 적합한 염기 동물량의 존재하에서 수행된다. 메틸 클로로포름에이트, 에틸 클로로포름에이트, 프로필 클로로포름에이트, 이소부틸 클로로포름에이트 등과 같은, 카바메이트가 형성될 때 산을 방출하는 카바메이트 형성제를 사용하여 반응이 수행될 때, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 동물량의 적합한 염기를 사용하여 방출되는 산을 중화시킨다. 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 에틸아세테이트 또는 디메틸포름아미드/에틸 아세테이트 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 반응이 수행된다. 일반적으로 상온에서 반응이 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제된다.
- <273> 별법으로,  $R_5$ 가 t-부틸인 구조식 14의 카바메이트는 반응식 B, 임의의 단계 c 및 d에 의해 제조될 수 있다.
- <274> 반응식 B, 임의의 단계 c에서, 화학식 11의 적합한 아미노 에스테르 또는 그의 염은 적합한 카바메이트 형성제와 반응하여 구조식 13의 화합물을 생성한다.
- <275> 구조식 14의 화합물을 제조하는 이같은 다른 경로에 사용되는 적합한 카바메이트 형성제는 디-t-부틸 디카르보네이트와 같은 t-부틸 카바메이트를 전달하는 것이다.
- <276> 구조식 11의 적합한 아미노 에스테르는 입체 화학 및  $Ar_2$ 가 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같거나, 분할 또는 탈보호시킴에 따라 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 입체 화학, 또는  $Ar_2$ 를 제공할 수 있는 것일 수 있다.
- <277> 예를 들면, 구조식 11의 아미노 에스테르 또는 그의 염은 디-t-부틸 디카르보네이트와 같은 t-부톡시카르보닐기를 전달하는 시약과 반응한다. 구조식 11의 아미노 에스테르의 염이 사용될 때, 반응은 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 동물량의 적합한 염기 존재하에서 수행된다. 디메틸포름에이트, 에틸 아세테이트 또는 디메틸포름아미드/에틸 아세테이트 혼합물과 같은 적합한 용매하에서 반응이 수행된다. 일반적으로 상온에서 반응이 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제된다.
- <278> 반응식 B, 임의의 단계 d에서,  $R_5$ 가 t-부틸인 화학식 13의 카바메이트 에스테르는 알릴화되어  $R_5$ 가 t-부틸인 구조식 14의 알릴 카바메이트 에스테르를 생성한다.
- <279> 예를 들면, 구조식 13의 카바메이트 에스테르는 브롬화 알릴 또는 염화 알릴과 반응한다. 반응은 수소화 나트륨과 같은 적합한 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 또는 테트라히드로푸란/디메틸포름아미드 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 0 °C 내지 용매의 환류 온도에서 반응이 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 재결정화와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다.
- <280> 반응식 B, 단계 e에서, 구조식 14의 알릴-카바메이트 에스테르는 가수분해되어 구조식 15의 알릴 카바메이트산을 생성한다.
- <281> 예를 들면, 구조식 14의 알릴-카바메이트 에스테르는 수산화나트륨, 수산화리튬, 또는 수산화칼륨과 같은 적합한 염기와 반응한다. 메탄올, 에탄올, 물, 메탄올/물 혼합물, 에탄올/물 혼합물, 또는 테트라히드로푸란/물 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 반응이 수행된다. 일반적으로, 상온에서 반응이 수행된다. 일반적으로, 반응은 2 내지 72 시간을 필요로 한다. 생성물은 산성화, 여과, 추출, 증발 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다.
- <282> 반응식 B, 단계 f에서, 화학식 15의 알릴-카바메이트 산은 적합한 아민과 아민드화 반응하여 구조식 16의 알릴-카바메이트 아미드를 생성한다.
- <283> 구조식  $HN(CH_3)CH_2Ar_1$ 의 적합한 아민은  $Ar_1$ 기가 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같은 아민, 또는 탈보호시킴에 따라 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은  $Ar_1$ 을 제공할 수 있는 아민이다.
- <284> 아미드 반응은 제조될 수 있으나 적합한 아민,  $HN(CH_3)CH_2Ar_1$ 의 첨가 전에 반드시 제거될 필요는 없는, 혼합된 무수물 또는 (o)-히드록시벤조트리아졸과 같은 활성화된 중간체를 통해 진행될 수 있다.
- <285> 예를 들면, 구조식 15의 알릴-카바메이트산은 N-메틸모르폴린과 같은 적합한 염기 1.2 내지 1.7 당량과, 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매에서 반응한다. 일반적으로, 반응 혼합물은 1.2 내지 1.7 당량의 이소부틸 클로로포름에이트를 첨가하기전  $-50^\circ\text{C}$  내지  $0^\circ\text{C}$  (바람직하게는,  $-25^\circ\text{C}$  내지  $-20^\circ\text{C}$ )로 냉각된다. 약 30 분 내지 3 시간 동안 반응물을 교반하여, 혼합 무수물, 비활성 중간체를 형성한다. 온도를  $-50^\circ\text{C}$  내지  $0^\circ\text{C}$ 로 유지시키면서 구조식  $HN(CH_3)CH_2Ar_1$ 의 적합한 아민을 첨가한다. 아민의 첨가가 완료된 후, 반응물은 실온으로 냉각될 수 있다. 반응은 2 내지 48 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제된다.
- <286> 별법으로, 예를 들면, 구조식 15의 알릴-카바메이트 산은 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 같은 다소 몰과량의 커플링제의 존재하에서 다소 과량의 적합한 아민,  $HN(CH_3)CH_2Ar_1$ , 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물과 반응한다. 디이소프로필에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재하에서 반응이 수행된다. 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 또는 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 반응이 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.
- <287> 별법으로, 구조식 16의 알릴-카바메이트 아미드가 구조식 B, 임의의 단계 j, k 및 l에 따라 아미노산으로부터 제조될 수 있다.

- <288> 반응식 B, 임의의 단계 j에서, 구조식 11의 적합한 아미노산 또는 그의 염은 적합한 카바메이트 형성제와 반응하여 구조식 17의 화합물을 생성한다.
- <289> 구조식 13의 화합물을 제조하는 이같은 방법의 경로에 사용되는 적합한 카바메이트 형성제는 디-t-부틸 디카르보메이트와 같은 t-부틸 카바메이트를 전달하는 것이다.
- <290> 구조식 11의 적합한 아미노산 또는 그의 염은 입체 화학 및 Ar<sub>2</sub>가 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같은 것, 또는 분할 또는 탈보호시킴에 따라 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 입체 화학, 또는 Ar<sub>2</sub>를 제공할 수 있는 것이다.
- <291> 예를 들면, 구조식 11의 아미노 에스테르 또는 그의 염은 디-t-부틸 디카르보메이트와 같은 t-부톡시카르보닐기를 전달하는 시약과 반응한다. 트리에틸 아민 또는 디이소프로필에틸 아민과 같은 동물량의 적합한 염기 존재하에서 반응이 수행된다. 구조식 11의 적합한 아미노산의 염이 사용될 때, 첨가적인 동물량의 적합한 염기가 사용된다. 디메틸포름아미드, 에틸 아세테이트, 또는 디메틸포름아미드/에틸 아세테이트 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 반응이 수행된다. 일반적으로 상온에서 반응이 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.
- <292> 반응식 B, 단계 k에서, 구조식 13의 t-BOC 보호된 아미노산은 일반적으로, 반응식 B, 단계 f에 기재된 바와 같이, 적합한 아민과 아미드화 반응하여 구조식 17의 t-BOC 보호된 아미노 아미드를 생성한다.
- <293> 구조식 HN(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>의 적합한 아민은 Ar<sub>1</sub>기가 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같은 아민, 또는 탈보호시킴으로써 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 Ar<sub>1</sub>를 제공하는 아민이다.
- <294> 반응식 B, 단계 l에서, 구조식 17의 t-BOC 보호된 아미노산은 일반적으로, 반응식 B, 단계 d에 기재된 바와 같이, 알릴화하여 R<sub>5</sub>가 t-부틸인 구조식 16의 알릴-카바메이트 아미드를 생성한다.
- <295> 반응식 B, 단계 g에서, 구조식 16의 알릴-카바메이트 아미드는 구조식 3의 알데히드로 전환된다. 메탄올 존재하에 가오존분해시키고, 이후에 환원성 후처리하는 방법 또는 중간체 디올을 오스뮴 테트라옥시드 매개로 형성시키고, 이후에 납 테트라아세테이트 또는 나트륨 메타-퍼요오데이트로 절단하는 방법에 의해 구조식 16의 알릴-카바메이트 아미드는 구조식 3의 알데히드로 전환된다.
- <296> 하기 실시예는 반응식 B에 기재된 전형적인 합성을 나타낸다. 이들 실시예 및 제조는 단지 설명을 위한 것으로 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.
- <297> 실시예 44
- <298> 2-(메톡시)벤질메틸아민
- <299> 실시예 50 및 55에 대한 개시 물질
- <300> o-아니졸릴 클로라이드 (2-메톡시벤조일 클로라이드) (2.9 g, 17.0 mmol) 및 테트라히드로푸란 (170 mL)를 혼합하고 0°C로 냉각시켰다. 디이소프로필에틸아민 (5.92 mL, 34mmol)을 첨가하였다. 메틸아민 염산염 (1.26 g, 18.7 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반하고 진공 농축시켰다. 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 연속적으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 N-메틸-2-메톡시벤즈아미드를 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.45(실리카겔, 50% 에틸 아세테이트/헥산).
- <301> N-메틸-2-메톡시벤즈아미드 (1.55 g, 9.36 mmol) 및 테트라히드로푸란(100 mL)를 혼합하고 가열 환류시켰다. 황화디메틸보란 착물 용액(28.1 mL, 테트라히드로푸란 중의 2.0 M, 56.2 mmol)을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후 1 시간 동안 가열 환류시켰다. 상온으로 냉각시키고 진공 농축시켜 잔여물을 수득하였다. 잔여물을 0°C로 냉각시켰다. 6M 염산 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 가열하여 1 시간 동안 환류시켰다. 0°C로 냉각시키고, pH가 7일 될 때까지 6M의 수산화나트륨 용액을 첨가한다. 에틸 아세테이트로 반응 혼합물을 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- <302> 실시예 45
- <303> 3,4,5-(트리메톡시)벤질메틸아민
- <304> 실시예 51에 대한 개시 물질
- <305> 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (2.9 g, 17.0 mmol) 및 테트라히드로푸란(170 mL)를 혼합하고 0°C로 냉각시켰다. 디이소프로필에틸아민 (5.92 mL, 34mmol)을 첨가하였다. 메틸아민 염산염 (1.26 g, 18.7 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반하고 진공 농축시켰다. 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 연속적으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 N-메틸-3,4,5-트리메톡시벤젠아미드를 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.45(실리카겔, 50% 에틸 아세테이트/헥산).
- <306> N-메틸-3,4,5-트리메톡시벤즈아미드 (1.55 g, 9.36 mmol) 및 테트라히드로푸란(100 mL)를 혼합하고 가열 환류시켰다. 황화디메틸보란 착물 용액(28.1 mL, 테트라히드로푸란 중의 2.0 M 용액, 56.2 mmol)을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후 1 시간 동안 가열 환류시켰다. 상온으로 냉각시키고 진공 농축시켜 잔여물을 수득하였다. 잔여물을 0°C로 냉각시켰다. 6M 염산 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 가열하여 1 시간 동안 환류시켰다. 0°C로 냉각시키고, pH가 7이 될 때까지 6M의 수산화나트륨 용액을 첨가한다. 에틸 아세테이트로 반응 혼합물을 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

- <307> 실시예 46
- <308> (S)-2-알릴아미노-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르
- <309> 반응식 B, 임의의 단계 a
- <310> (S)-2-아미노-3-페닐-프로피오산 메틸 에스테르 염산염 ((S)-페닐 알라닌 메틸 에스테르 염산염)(8.63 g, 40.0 mmol), 디이소프로필에틸아민 (6.8 mL, 40.0mmol), 및 브롬화 알릴 (1.8 mL, 20.0 mmol)을 THF (200 mL) 중에서 혼합하였다. 비활성 대기하에서 16 시간 동안 교반하였다. 브롬화 알릴 (1.8 mL, 20.0 mmol)을 첨가하고, 24 시간 동안 더 교반하였다. 진공 농축시켜서 잔여물을 수득하였다. 에틸 아세테이트로 잔여물을 희석시키고 물로 추출시켰다. 층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.43 (실리카겔, 30% 에틸 아세테이트/헥산).
- <311> 실시예 47
- <312> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르
- <313> 반응식 B, 임의의 단계 b:
- <314> (S)-2-알릴아미노-3-페닐-프로피오산 메틸 에스테르 (6.62 g, 30.4 mmol) 및 디-t-부틸 디카르보네이트(7.29 g, 33.5 mmol)을 DMF/에틸 아세테이트 (30 mL/30 mL) 중에서 혼합하였다. 비활성 대기하에서 16 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 반응 혼합물을 희석시키고 물로 추출시켰다. 층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 수득하였다.
- <315> 실시예 48
- <316> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온산
- <317> 반응식 B, 임의의 단계 e:
- <318> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노-3-페닐-프로피오산 메틸 에스테르(0.32 g, 1.0 mmol) 및 1M 수산화 나트륨 (10 mL, 10 mmol)을 에탄올 (10 mL) 중에서 혼합하였다. 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.40 (실리카겔, 5% 메탄올/디클로로메탄).
- <319> 실시예 49
- <320> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <321> 반응식 B, 단계 f:
- <322> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노-3-페닐-프로피오산 (11.1 g, 36.35 mmol), 및 THF (360 mL)을 혼합하였다. -22°C로 냉각시켰다. N-메틸모르폴린 (7.09 mL, 54.53 mmol)을 첨가하고 10 분 동안 교반하였다. 이소부틸 클로로포름에이트 (7.09 mL, 54.53 mmol)을 첨가하고 30분간 -22 °C에서 교반하였다. N-메틸-N-벤질아민 (7.09 mL, 54.53 mmol)을 첨가하였다. 상온으로 승온하면서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물로 추출하였다. 층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 수득하였다.
- <323> 실시예 50
- <324> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <325> 반응식 B, 임의의 단계 g:
- <326> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피오산 (1.59 g, 5.20 mmol), (2-메톡시-벤질)메틸아민 (0.79 g, 5.20 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 (1.12 g, 5.72 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.38 g, 2.52 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (1.34 mL, 6.5 mmol)을 디클로로메탄 (50mL) 중에서 혼합하고 18 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고 1M 염산, 중탄산나트륨의 포화 수용액 및 염화나트륨의 포화 수용액으로 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 분리된 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 5% 에틸 아세테이트/헥산 및 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 연속적으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 얻었다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.55 (실리카겔, 30% 에틸 아세테이트/헥산).
- <327> 실시예 51
- <328> (S)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <329> 반응식 B, 단계 g:
- <330> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피오산 (0.91 g, 2.97 mmol), (3,4,5-트리메톡시)-벤질메틸아민 (0.63 g, 2.97 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 (0.63 g, 3.27 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.349 g, 3.27 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.77 mL, 6.27 mmol)을 디클로로메탄 (30mL) 중에서 혼합하고 18 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로

희석하고 1M 염산, 중탄산나트륨의 포화 수용액 및 염화나트륨의 포화 수용액으로 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 분리된 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 10% 메탄올/디클로로메탄 및 30% 메탄올/디클로로메탄으로 연속적으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 얻었다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.30 (실리카겔, 30% 에틸 아세테이트/헥산).

<331> 실시예 52

<332> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온산

<333> 반응식 B, 임의의 단계 j:

<334> (S)-2-아미노-3-(나프트-2-일)프로피온산 ((S)-2-나프틸-알라닌)(2.0g, 9.29 mmol) 및 디-t-부틸 디카르보네이트 (2.23 g, 10.22 mmol)을 1/1 DMF/에틸 아세테이트 (200 mL) 중에서 혼합하였다. 디이소프로필에틸아민 (2.0 mL)을 첨가하여 (S)-2-아미노-3-(2-나프틸)-프로피온산을 용해시키고 18 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고 1M 염산 용액으로 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 분리된 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜서 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.47 (실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄).

<335> 실시예 53

<336> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드

<337> 반응식 B, 임의의 단계 k:

<338> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-(나프트-2-일)프로피온산 (2.92g, 9.3 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(1.96g, 10.22mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(1.38g, 10.22 mmol), N-메틸-N-벤질아민 (9.3 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (1.78 mL, 10.22 mmol)을 디클로로메탄 (100mL) 중에서 혼합하고 18 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고 1M 염산 용액, 중탄산나트륨의 포화 수용액 및 염화 나트륨의 포화 수용액으로 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 분리된 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.29 (실리카겔, 20% 에틸 아세테이트/헥산).

<339> 실시예 54

<340> (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드

<341> 반응식 B, 임의의 단계 k:

<342> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-(나프트-2-일)프로피온산 (1.23g, 3.93 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(0.435g, 2.2mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(0.297g, 2.2 mmol), N-메틸-N-(3,4-디클로로벤질)아민 (0.382 , 2.0 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.53 mL, 2.2 mmol)을 디클로로메탄 (20mL) 중에서 혼합하고 72 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고 1M 염산 용액, 중탄산 나트륨의 포화 수용액 및 염화 나트륨의 포화 수용액으로 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 분리된 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 수득하였다

<343> 실시예 55

<344> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-아미노]-3-(나프틸-2-일)-프로피온아미드

<345> 반응식 B, 임의의 단계 k:

<346> (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온산 (1.89 g, 6.0 mmol), (2-메톡시벤질)메틸아민 (1.67 g, 11.1 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 (1.30 g, 6.6 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.89 g, 6.6 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (1.59 mL, 6.6 mmol)을 디클로로메탄 (60mL) 중에서 혼합하고 18 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고 1M 염산, 중탄산나트륨의 포화 수용액 및 염화나트륨의 포화 수용액으로 추출하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 분리된 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜서 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다.

<347> 실시예 56

<348> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드

<349> 반응식 B, 임의의 단계 l:

<350> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-(나프트-2-일)프로피온아미드(3.3g, 7.9 mmol) 및 THF/DMF (70mL/7mL)을 혼합하고 0°C 빙조에서 냉각시켰다. 수소화 나트륨 (0.7 g, 오일 중의 60%, 17.38 mmol) 및 브롬화 알릴 (4.1 mL, 47.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 상온으로 승온시키고, 18 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 염화 암모늄의 포화 수용액에 부었다. 층을 분리시키고 디클로로메탄으로 수성층을 추출하였다. 유기층을 혼합하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 10% 에틸 아세테이트/헥산 및 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 연속적으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 수득하였다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.59 (실리카겔, 20% 에틸 아세테이트/헥산).

<351> 실시예 57

- <352> (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드
- <353> 반응식 B, 임의의 단계 1:
- <354> (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-(나프트-2-일)프로피온아미드(0.48g, 0.99 mmol) 및 THF/DMF (9mL/1mL)을 혼합하고 0°C 빙조에서 냉각시켰다. 수소화 나트륨(0.0487 g, 오일 중의 60%, 2.0 mmol) 및 브롬화 알릴 (0.52 mL)을 첨가하였다. 반응을 상온으로 승온시키고, 18 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 염화 암모늄의 포화 수용액에 부었다. 층을 분리시키고 디클로로메탄으로 수성층을 추출하였다. 유기층을 혼합하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 10% 에틸 아세테이트/헥산 및 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 연속적으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 고상으로 수득하였다.
- <355> 실시예 58
- <356> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드
- <357> 반응식 B, 임의의 단계 1:
- <358> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-(나프트-2-일)프로피온아미드 (0.63g, 1.41 mmol) 및 THF/DMF (15mL/5mL)을 혼합하고 0°C 빙조에서 냉각시켰다. 수소화 나트륨(0.0677 g, 오일 중의 60%, 2.82 mmol) 및 브롬화 알릴 (0.73 mL, 8.46 mmol)을 첨가하였다. 반응을 상온으로 승온시키고, 18 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 염화 암모늄의 포화 수용액에 부었다. 층을 분리시키고 디클로로메탄으로 수성층을 추출하였다. 유기층을 혼합하였다. MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜서 표제 화합물을 얻었다 : TLC R<sub>f</sub> = 0.55 (실리카겔, 20% 에틸 아세테이트/헥산).
- <359> 실시예 59
- <360> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <361> 반응식 B, 단계 g:
- <362> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (10.04 g, 24.5 mmol)와 피리딘 (0.13 mL)을 디클로로메탄/메탄올 (300 mL/30 mL) 중에서 혼합하였다. -78°C로 냉각시켰다. 지속하는 청색광이 얻어질 때까지 용액을 통하여 오존화 산소를 통과시켰다. 청색이 사라질 때까지 용액을 통하여 질소를 통과시켰다. 디메틸 술파이드(55 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온하고 16 시간 동안 교반시켰다. 진공 농축시켜 잔여물을 수득하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 추출하였다. 층을 분리하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켰다. 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 표제 화합물을 수득하였다: TLC R<sub>f</sub> = 0.53 (실리카겔, 10% 에틸 아세테이트/헥산).
- <363> 실시예 60
- <364> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <365> 반응식 D, 단계 g:
- <366> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.66 g, 1.52 mmol), N-메틸모르폴린-N-옥시드 (0.20 g, 1.67 mmol), 아세톤 (5 mL), 및 물 (5 mL)을 혼합하였다. 오스뮴 테트라옥시드 (0.78 mL, THF 중 0.04M, 0.032 mmol)을 첨가하고, 비활성 대기하에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 나트륨 비술파이트의 포화 용액에 붓고, 중간생성물 디올을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 조 생성된 디올을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 취하였다. 조 생성된 디올을 클로로포름 (10 mL)에 용해시켰다. 클로로포름 (10 mL) 중의 납 테트라아세테이트 (0.74 g, 1.67 mmol)의 용액을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 용액에 부었다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 분리시켰다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용할 수 있다.
- <367> 실시예 61
- <368> (S)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드
- <369> 반응식 B, 단계 g:
- <370> (S)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-알릴아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.50 g, 1.0 mmol), N-메틸모르폴린-N-옥시드 (0.13 g, 1.1 mmol), 아세톤 (15 mL), 및 물 (20 mL)을 혼합하였다. 오스뮴 테트라옥시드 (0.51 mL, THF 중 0.04M, 0.021 mmol)을 첨가하고, 비활성 대기하에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 나트륨 비술파이트의 포화 용액에 따루어 붓고, 중간생성물 디올을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켰다. 조 생성된 디올을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 취하였다. 조 생성된 디올을 클로로포름 (10 mL)에 용해시켰다. 클로로포름 (10 mL) 중의 용액으로서 납 테트라아세테이트 (0.48 g, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반시켰다. 반응물을 중탄산나트륨의 포화 수용액에 따루어 붓고 디

클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 사용할 수 있다.

<371> 실시예 62

<372> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드

<373> 반응식 B, 단계 g:

<374> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드 (3.34 g, 7.29 mmol)와 피리딘 (0.03 mL)을 디클로로메탄/메탄올 (66 mL/7 mL) 중에서 혼합하였다. -78 °C로 냉각시켰다. 지속하는 청색광이 얻어질 때까지 용액을 통하여 오존화 산소를 통과시켰다. 청색이 사라질 때까지 용액을 통하여 질소를 통과시켰다. 디메틸 술파이드(12 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온시키고 16 시간 동안 교반시켰다. 진공에서 농축시켜 잔여물을 수득하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 추출하였다. 층을 분리하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켰다. 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 표제 화합물을 수득하였다: TLC R<sub>f</sub> = 0.70 (실리카겔, 50% 에틸 아세테이트/헥산).

<375> 실시예 63

<376> (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드

<377> 반응식 B, 단계 g:

<378> (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드 (0.26 g, 0.50 mmol), N-메틸모르폴린-N-옥시드 (0.065 g, 0.55 mmol), 아세톤 (10 mL), 테트라히드로푸란 (5 mL), 및 물 (5 mL)을 혼합하였다. 오스뮴 테트라옥시드 (0.26 mL, THF 중 0.04M, 0.042 mmol)을 첨가하고, 비활성 대기하에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 나트륨 비술파이트의 포화 용액에 붓고, 중간생성물 디올을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 조생성된 디올을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 취하였다. 조생성된 디올을 클로로포름 (10 mL)에 용해시켰다. 클로로포름 (10 mL) 중의 납 테트라아세테이트 (0.24 g, 0.55 mmol)의 용액을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 용액에 부었다. 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 분리하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용할 수 있다.

<379> 실시예 64

<380> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드

<381> 반응식 B, 단계 g:

<382> (S)-N-(2-메톡시벤질)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-(나프트-2-일)-프로피온아미드 (0.46 g, 0.96 mmol), N-메틸모르폴린-N-옥시드 (0.12 g, 1.06 mmol), 아세톤 (20 mL), 및 물 (10 mL)을 혼합하였다. 오스뮴 테트라옥시드 (0.50 mL, THF 중 0.04M, 0.02 mmol)을 첨가하고, 비활성 대기하에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 나트륨 비술파이트의 포화 용액에 따루어 붓고, 중간생성물 디올을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 조생성된 디올을 수득하여, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 취하였다. 조생성된 디올을 클로로포름 (10 mL)에 용해시켰다. 클로로포름 (10 mL) 중의 납 테트라아세테이트 (0.46 g, 1.06 mmol)의 용액을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 용액에 따루어 부었다. 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 분리하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용할 수 있다.

<383> 실시예 65

<384> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-3-히드록시프로필아미노]-3-페닐-프로피온아미드

<385> 반응식 B, 임의 단계 h:

<386> 보란의 용액(1.5 mL, THF 중 1M, 1.5 mmol)을 비활성 대기하에서 빙조에서 0°C로 냉각시켰다. 시클로헥센 (0.31 mL, 3.1 mmol)을 첨가하고, 계속 냉각시키면서 15 분 동안 교반하였다. 상기 제조된 THF 중의 디시클로헥실보란의 현탁액을 (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (2 mmol)에 첨가하고, 빙조에서 15 분 동안 교반시켰다. 상온으로 가온하고 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 pH 7의 인산염 완충액 (40 mL) 및 에탄올 (20 mL)로 희석하였다. 30% 과산화수소 (8 mL)를 첨가하였다. 상온에서 20 시간 동안 교반시켰다. 진공에서 농축시켜 잔여물을 수득하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 추출하였다. 층을 분리하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켰다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<387> 실시예 66

<388> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-3-옥소-프로필아미노]-3-페닐-프로피온아미드

&lt;389&gt;

반응식 B, 임의 단계 i:

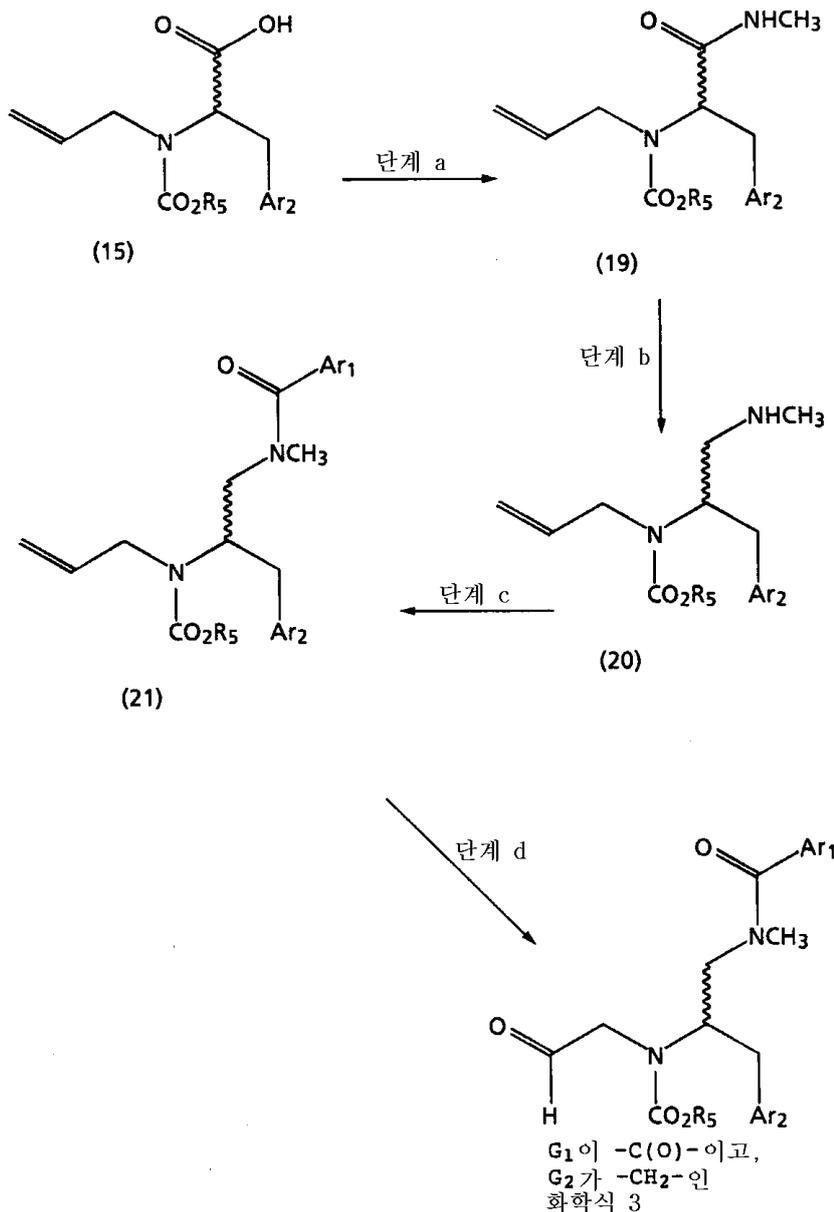
&lt;390&gt;

(S)-N-벤질-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-3-히드록시프로필아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (20 mmol), 트리에틸아민 (10 mmol), 및 디메틸 술폭시드 (4 mL)을 혼합하였다. 상기 제조된 용액을 디메틸 술폭시드 (12 mL) 중의 피리딘/상산화황 착물 (6.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 추출하였다. 층을 분리하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용할 수 있다.

&lt;391&gt;

반응식 A.1.에서 출발 물질로 사용된, G<sub>1</sub>은 -C(O)-이고 G<sub>2</sub>는 -CH<sub>2</sub>-인 화학식 3의 알데히드를 제조하기 위한 일반적인 합성 방법을 반응식 C에 나타낸다. 반응제 및 출발 물질은 당업계의 숙련자가 용이하게 입수할 수 있다. 반응식 C에서, 모든 치환체는 달리 언급되지 않는한, 상기된 바와 같다.

## 반응식 C



&lt;393&gt;

반응식 C, 단계 a에서, 반응식 B의 방법을 사용하여 제조된 구조식 15의 적합한 알릴-카바메이트 산은 메틸아민 또는 메틸아민의 염과 아마이드화 반응하여 구조식 19의 알릴-카바메이트산-N-메틸 아마이드를 생성한다.

&lt;394&gt;

구조식 15의 적합한 알릴-카바메이트산은 입체 화학, R<sub>5</sub> 및 Ar<sub>2</sub>가 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같은 산, 또는 분할 또는 탈보호시킴으로써 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은 입체 화학 또는 Ar<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>를 제공하는 산일 수 있다.

&lt;395&gt;

아미드화 반응물은 제조될 수 있으나 메틸아민 또는 메틸아민의 첨가 전에 단리될 필요는 없는

혼합된 무수물 또는 (0)-히드록시벤조트리아졸과 같은 활성화 중간체를 통해 진행될 수 있다.

<396>

예를 들면, 구조식 15의 적합한 알릴-카바메이트 산은 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 N-메틸모르폴린과 같은 적합한 염기 1.2 내지 1.7 당량과 반응한다. 일반적으로, 1.2 내지 1.7 당량의 이소부틸 클로로포름에이트를 첨가하기 전에 반응 혼합물은 -50 °C 내지 0 °C로, 바람직하게는 -25 °C 내지 -20 °C로 냉각된다. 일반적으로, 반응물은 30분 동안 3시간까지 교반되어 혼합된 무수물, 활성화된 중간체가 형성된다. 온도를 -50 °C 내지 0 °C로 유지시키면서 메틸아민 또는 메틸아민의 염을 첨가한다. 아민의 첨가가 종료된 후, 반응은 실온으로 승온될 수 있다. 반응은 2 내지 48 시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

<397>

별법으로, 예를 들면, 구조식 15의 알릴-카바메이트 산은 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 같은 다소 과량의 커플링제의 존재하에서 다소 과량의 메틸아민 또는 메틸아민의 염 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물과 반응한다. 디이소프로필에틸아민과 같은 적합한 용매 존재하에서 반응을 수행한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

<398>

반응식 C, 단계 b에서, 구조식 19의 알릴-카바메이트산-N-메틸 아미드가 환원되어 구조식 20의 N-메틸아미노 화합물을 생성한다.

<399>

예를 들면, 구조식 19의 알릴-카바메이트 산-N-메틸 아미드는 수소화다이소부틸알루미늄 또는 수소화알루미늄리튬, 바람직하게는 수소화다이소부틸알루미늄과 반응한다. 테트라히드로푸란 또는 톨루엔과 같은 적합한 용매 중에서 반응을 수행한다. 일반적으로, -20 °C 내지 용매의 환류 온도에서 반응을 행한다. 당업계에 공지된 적합한 후처리를 하고, 이 때 사용된 후처리는 제조된 생성물 및 사용된 환원제에 죄우되며, 후처리 후 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

<400>

반응식 C, 단계 c에서, 구조식 20의 N-메틸아미노 화합물은 적합한 염화 아로일산으로 아로일화되어 구조식 21의 N-메틸 아로일아미드를 생성한다.

<401>

적합한 염화 아로일산,  $Ar_1C(O)Cl$ 은  $Ar_1$ 이 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같은 것, 또는 탈보호시킴으로써 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 바와 같은  $Ar_1$ 을 제공하는 것이다.

<402>

예를 들면, 구조식 20의 N-메틸아미노 화합물은 적합한 염화 아로일산  $Ar_1C(O)Cl$ 과 반응한다. 반응은 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 또는 피리딘과 같은 적합한 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 디클로로메탄, 클로로포름, 피리딘, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 물과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 일반적으로, -20 °C 내지 용매의 환류 온도에서 반응이 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

<403>

반응식 C, 단계 d에서, 구조식 21의 N-메틸 아로일아미드는  $G_1$ 이 -C(O)-이고,  $G_2$ 가 -CH<sub>2</sub>-인 구조식 3의 알데히드로 전환된다. 메탄올 존재하에 가오존분해시키고, 이후에 환원성 후처리하는 방법 또는 중간체 디올을 오스뮴 테트라옥시드 매개로 형성시키고, 이후에 납 테트라아세테이트 또는 나트륨 메타-퍼요오데이트로 절단하는 방법에 의해 구조식 21의 N-메틸 아로일 아미드는  $G_1$ 이 -C(O)-이고,  $G_2$ 가 -CH<sub>2</sub>-인 구조식 3의 알데히드로 전환될 수 있다.

<404>

예를 들면, 구조식 21의 N-메틸 아로일 아미드는 메탄올 존재하에서 오존과 반응한다. 디클로로메탄과 같은 적합한 용매 중에서 반응이 수행된다. 일반적으로, -100 °C 내지 -60 °C, 바람직하게는 -70 °C에서 반응이 수행된다. 트리부틸포스핀 또는 디메틸 술폰과 같은 적합한 환원제를 첨가하여 반응물을 환원적으로 후처리한다. 생성물은 증발에 의해 반응물로부터 분리되고 추가의 정제없이 사용될 수 있다. 생성물은 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 정제될 수 있다.

<405>

별법으로, 예를 들면, 구조식 21의 N-메틸 아로일아미드는 오스뮴 테트라옥시드와 반응하여 중간체 디올을 생성한다. 0.01 내지 0.05 몰 당량의 오스뮴 테트라옥시드 및 N-메틸모르폴린-N-옥시드와 같은 다소 과량의 산화제를 사용하여 반응을 수행할 수 있다. 아세톤/물 혼합물과 같은 용매 중에서 반응을 수행한다. 상온에서 반응을 수행하고 반응은 12 내지 48 시간을 필요로 한다. 반응 혼합물은 나트륨 비술파이트의 포화 용액에 첨가되고 중간체 디올은 추출 및 증발에 의해 분리되고 추가의 정제없이 사용된다. 중간체 디올을 다소 과량의 납 테트라아세테이트 또는 나트륨 메타-퍼요오데이트와 반응시킨다. 일반적으로, 클로로포름과 같은 용매 중에서 반응이 수행된다. 상온에서 반응이 수행되고 30분 내지 8시간을 필요로 한다. 생성물은 추출 및 증발에 의해 반응 영역으로부터 분리될 수 있고, 추가의 정제 없이 사용될 수 있다. 생성물은 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 적합한 방법에 의해 정제될 수 있다.

<406>

실시예 67

<407>

(S)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온아미드

<408>

반응식 C, 단계 a:

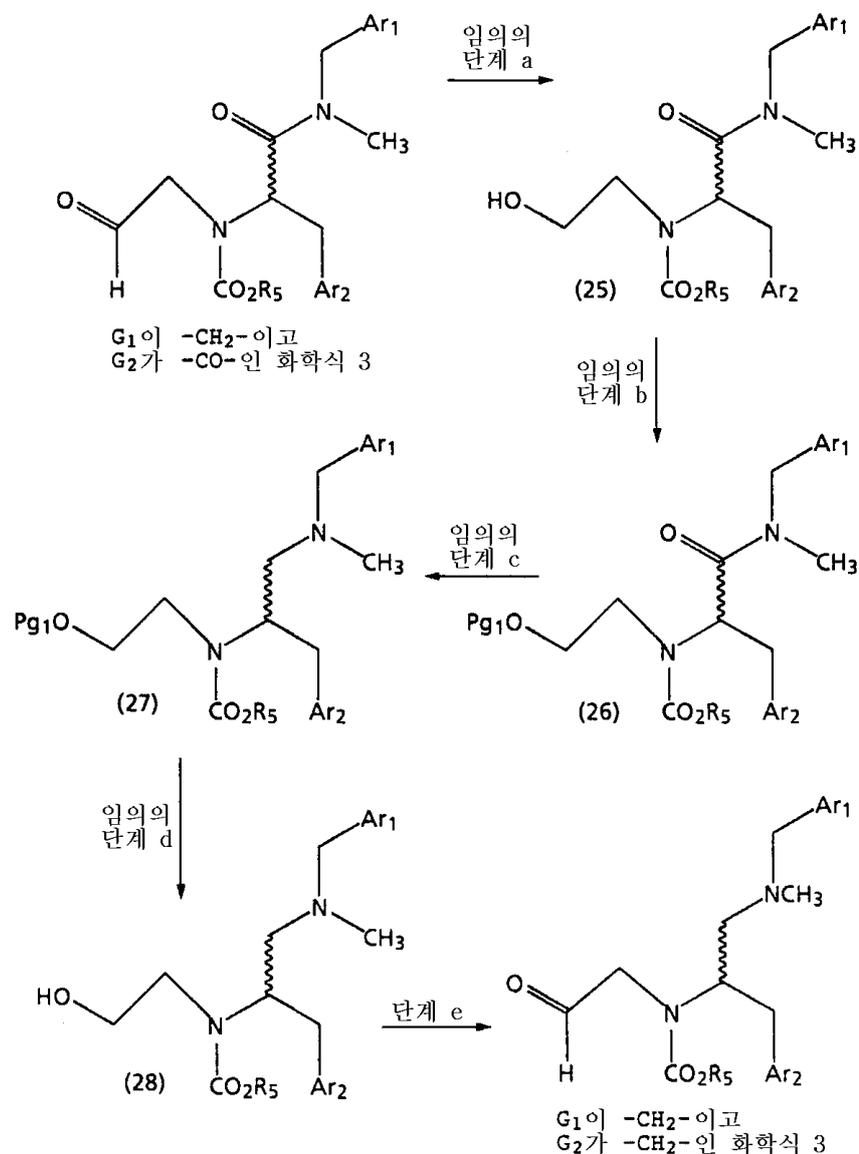
<409>

디클로로메탄 (23 mL) 중에서 (S)-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온산 (0.7 g, 2.29 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 (0.50 g, 2.52 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.38 g, 2.52 mmol), 메틸아민 염산염 (0.17 g, 2.52 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.59 mL, 2.52 mmol)을 혼합하고, 18 시간 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트로 희석하고, 1M 염산, 중탄산나트륨의 포화 수용액 및 염화나트륨의 포화 수용액으로 추출하였다. 분리된 유기층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켰다. 5% 메탄올/디클로로메탄 및 10% 메탄올/디클로로메탄으로 순차적으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 표제 화합물을 수득하였다: TLC  $R_f$  = 0.44 (실리카겔, 30% 에틸 아세테이트/헥산).

- <410> 실시에 68
- <411> (S)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로필아민
- <412> 반응식 C, 단계 b:
- <413> (S)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (0.31 g, 0.98 mmol) 을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 드라이아이스/아세톤조에서 -78°C로 냉각시켰다. 수소화디이소부틸알루미늄 (1.96 mL, 톨루엔 중 1.5M, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 서서히 상온으로 가온시키고 16 시간 동안 교반시켰다. 수산화나트륨의 15% 수용액 (3.0 mL)을 서서히 첨가하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜, 표제 화합물을 혼합물로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 취하였다.
- <414> 실시에 69
- <415> (S)-N-메틸-N-[[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐프로필]-벤즈아미드
- <416> 반응식 C, 단계 c:
- <417> 디클로로메탄 (20 mL) 중에서 (S)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로필아민 (1.23 g, 4.25 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.36 mL, 2.0 mmol)을 혼합하였다. 빙조에서 0°C로 냉각시켰다. 벤조일 클로라이드 (0.24 mL, 2.0 mmol)을 첨가하고, 0°C에서 2 시간 동안 반응물을 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켰다. 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 표제 화합물을 수득하였다: TLC R<sub>f</sub> = 0.59 (실리카겔, 20% 에틸 아세테이트/헥산).
- <418> 실시에 70
- <419> (S)-N-메틸-N-[[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐프로필]- (3,4,5-트리메톡시)벤즈아미드
- <420> 반응식 C, 단계 c:
- <421> 디클로로메탄 (40 mL) 중에서 (S)-N-메틸-2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐-프로필아민 (0.57 g, 1.87 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.65 mL, 3.74 mmol)을 혼합하였다. 빙조에서 0°C로 냉각시켰다. 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (0.43 g, 1.87 mmol)을 첨가하고, 0°C에서 4 시간 동안 반응물을 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켰다. 5% 에틸 아세테이트/헥산, 20% 에틸 아세테이트/헥산 및 35% 에틸 아세테이트/헥산으로 순차적으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- <422> 실시에 71
- <423> (S)-N-메틸-N-[[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐프로필]- (3,4,5-트리메톡시)벤즈아미드
- <424> 반응식 C, 임의 단계 d:
- <425> (S)-N-메틸-N-[[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐프로필]- (3,4,5-트리메톡시)벤즈아미드 (0.145 g, 0.29 mmol), N-메틸모르폴린-N-옥시드 (0.037 g, 0.32 mmol), 아세톤 (5 mL), 및 물 (5 mL)을 혼합하였다. 오스뮴 테트라옥시드 (0.51 mL, THF 중 0.04M, 0.006 mmol)을 첨가하고, 불활성 대기 하에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 나트륨 비술파이트의 포화 용액에 붓고, 중간생성물 디올을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜, 조생성된 디올을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 취하였다. 조생성된 디올을 클로로포름 (10 mL)에 용해시켰다. 클로로포름 (10 mL) 중의 용액으로서 납 테트라아세테이트 (0.32 g, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 중탄산나트륨의 포화 수용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: TLC R<sub>f</sub> = 0.79 (실리카겔, 10% 메탄올/디클로로메탄). 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 사용할 수 있다.
- <426> 실시에 72
- <427> (S)-N-메틸-N-[[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐프로필]-벤즈아미드
- <428> 반응식 C, 임의 단계 d:
- <429> (S)-N-메틸-N-[[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-알릴아미노]-3-페닐프로필]-벤즈아미드 (0.14 g, 0.35 mmol), N-메틸모르폴린-N-옥시드 (0.044 g, 0.38 mmol), 아세톤 (5 mL), 및 물 (5 mL)을 혼합하였다. 오스뮴 테트라옥시드 (0.18 mL, THF 중 0.04M, 0.0074 mmol)을 첨가하고, 불활성 대기하에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 나트륨 비술파이트의 포화 용액에 붓고, 중간생성물 디올을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜, 조생성된 디올을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 취하였다. 조생성된 디올을 클로로포름 (5 mL)에 용해시켰다. 클로로포름 (5 mL) 중의 용액으로서 납 테트라아세테이트 (0.16 g, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 중탄산나트륨의 포화 수용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: TLC R<sub>f</sub> = 0.76 (실리카겔, 50% 에틸 아세테이트/헥산). 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 사용할 수 있다.

&lt;430&gt;

반응식 A.1.에서 출발 물질로 사용된,  $G_1$ 이  $-\text{CH}_2-$ 이고  $G_2$ 는  $-\text{CH}_2-$ 인 화학식 3의 알데히드를 제조하기 위한 일반적인 합성 방법을 반응식 D에 나타냈다. 반응제 및 출발 물질은 당업계의 숙련인이 쉽게 이용할 수 있다. 반응식 D에서, 모든 치환체는 달리 언급되지 않는한, 상기한 바와 같다.

**반응식 D**

&lt;432&gt;

반응식 D, 임의의 단계 a에서, 구조식 3의 적합한 알데히드는 적합한 환원제를 사용하여 환원되어 구조식 25의 알코올 아마이드를 생성한다.

&lt;433&gt;

구조식 3의 적합한 알데히드는  $G_1$ 이  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $G_2$ 가  $-\text{C}(=\text{O})-$ 이며, 입체 화학,  $R_5$ ,  $\text{Ar}_1$ ,  $\text{Ar}_2$ 가 화학식 1의 생성물에서 요구되는 바와 같은 알데히드, 또는 분할 및 탈보호 또는 변형시킴으로써 화학식 1의 최종 생성물에서 요구되는 입체 화학 또는  $\text{Ar}_1$ ,  $\text{Ar}_2$  및  $R_5$ 를 제공할 수 있는 입체 화학 및  $\text{Ar}_1$  및  $\text{Ar}_2$  및  $R_5$ 를 갖는 알데히드일 수 있다.  $G_1$ 이  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $G_2$ 가  $-\text{CH}_2-$ 인 구조식 3의 알데히드를 사용하기 위해,  $G_1$ 이  $-\text{CH}_2-$ 이고,  $G_2$ 가  $-\text{C}(=\text{O})-$ 이며,  $R_5$ 가 t-부틸인 알데히드를 사용하는 것이 바람직하다.

&lt;434&gt;

예를 들면, 구조식 3의 적합한 알데히드는 수소화붕소나트륨과같은 적합한 환원제 1 내지 4 당량과 반응한다. 적합한 환원제는 임의의 단계 a에서 알데히드를 환원시키고 존재할 수 있는 임의의 보호기의 아마이드에 영향을 미치지 않는다. 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 반응이 수행된다. 일반적으로, 0 °C 내지 용매의 환류 온도에서 반응이 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 72 시간을 필요로 한다. 생성물은ケン칭, 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

&lt;435&gt;

반응식 D, 단계 b에서, 적합한 히드록시 보호기,  $\text{Pg}_1$ 을 사용하여 구조식 25의 알코올 아마이드가 보호되어 구조식 26의 보호된 히드록시 아마이드 화합물이 제공된다. 구조식 25의 알코올 아마이드는 반응식

D, 임의의 단계 a에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

- <436> 적합한 히드록시 보호기는 아마이드를 환원시키는 것으로, 이들 보호기로는 테트라히드로피란-2-일, t-부틸디메틸실릴, 또는 t-부틸디페닐실릴이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 히드록시 보호기의 선택 및 사용은 당업계에 공지되어 있고 티. 그리네의 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience (1981)]에 기재되어 있다.
- <437> 반응식 D, 임의의 단계 c에서, 구조식 26의 보호된 히드록시 아마이드 화합물은 적합한 아마이드 환원제를 사용하여 환원되어 구조식 27의 보호된 히드록시 아민 화합물을 생성한다.
- <438> 예를 들면, 구조식 26의 보호된 히드록시 아마이드 화합물은 수소화알루미늄리튬, 수소화디이소부틸알루미늄, 황화디메틸보란 착물과 같은 적합한 아마이드 환원제 1 내지 5 당량과 반응시킨다. 테트라히드로피란, 톨루엔 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매 중에서 반응이 수행된다. 일반적으로, 0 °C 내지 용매의 환류 온도에서 반응이 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 72 시간을 필요로 한다. 생성물은 케칭, 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.
- <439> 반응식 D, 임의의 단계 d에서, 구조식 27의 보호된 히드록시 아민 화합물은 탈보호되어 구조식 28의 히드록시 아민 화합물을 생성한다.
- <440> 적합한 히드록시 보호기의 용도 및 선택은 당업계에 공지되어 있고 티. 그리네의 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience (1981)]에 기재되어 있다.
- <441> 당업계의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, G<sub>1</sub>이 -CH<sub>2</sub>-이고 G<sub>2</sub>가 -C(O)-인 구조식 3의 알데히드 또는 구조식 25의 알코올은 반응식 D, 임의의 단계 d에 기재된 바와 같이 수소화알루미늄리튬, 수소화디이소부틸알루미늄 또는 황화디메틸보란 착물과 같은 적합한 아마이드 환원제를 사용하여 구조식 28의 히드록시 아민 화합물로 직접 환원될 수 있다.
- <442> 반응식 D, 단계 e에서, 구조식 28의 히드록시아민 화합물은 산화되어 G<sub>1</sub>이 -CH<sub>2</sub>-, G<sub>2</sub>가 -CH<sub>2</sub>-인 구조식 3의 알데히드가 제공된다.
- <443> 3차 아민을 포함하는 화합물에서 알코올의 산화는 당업계에 공지되어 있고 쉽게 이해되며 문헌 [T. P. Burkholder and P. L. Fuchs, J. Am. Chem. Soc. 112, 9601 (1990) 및 M. P. Kotick et al. J. Med. Chem. 26, 1050 (1983)]에 기재되어 있다.
- <444> 예를 들면, 2 몰 당량의 디메틸 술폰사이드는 약 -60 °C에서 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산 무수물의 용액에 적가된다. 첨가가 완료된 후, 약 2 시간 동안 반응물을 교반한다. 디클로로메탄 중의 용액으로서 구조식 28의 히드록시 아민 화합물 몰 당량을 적가한다. 첨가 완료 후, 약 40 분 동안 반응 혼합물을 교반한 후, 3배 내지 5배 과량의 트리에틸아민을 첨가한다. 1 내지 5 시간 동안 상온으로 승온시키면서 반응 혼합물을 교반한다. 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 방법으로 생성물을 분리 및 정제시킬 수 있다.
- <445> 실시예 75
- <446> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-히드록시-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아מיד
- <447> 반응식 D, 임의의 단계 a:
- <448> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아מיד (5.0 mmol) 및 나트륨 보로하이드라이드 (5.0 mmol)을 에탄올 (20 mL) 중에서 혼합하였다. 16시간 동안 교반하였다. 진공 농축시켜 잔여물을 수득하였다. 에틸 아세테이트로 잔여물을 희석시키고 0.5 M 염산 용액 및 물로 추출시켰다. 층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- <449> 실시예 76
- <450> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-테트라히드로피란-2-일-옥시-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아מיד
- <451> 반응식 D, 임의의 단계 b:
- <452> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-히드록시-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아מיד (4 mmol) p-톨루엔술폰산 (50 mg), 및 디히드로피란 (4 mmol)을 무수 디히드로메탄 중에서 혼합하였다. 8 시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 0.5 M 수산화나트륨 용액에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- <453> 실시예 77
- <454> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-테트라히드로피란-2-일-옥시-프로필아미노]-3-페닐-프로피온아מיד
- <455> 반응식 D, 임의의 단계 b:
- <456> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-3-히드록시프로필아미노]-3-페닐-프로피온아מיד (4 mmol) p-톨루엔술폰산 (50 mg), 및 디히드로피란 (4 mmol)을 무수 디히드로메탄 중에서 혼합하였다. 8 시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 0.5 M 수산화나트륨 용액에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- <457> 실시예 78

- <458> (S)-N-벤질-N-메틸-N-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-테트라히드로피란-2-일-옥시-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민
- <459> 반응식 D, 임의의 단계 c:
- <460> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-테트라히드로피란-2-일-옥시-에틸아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (4 mmol) 및 수소화알루미늄트리튬 (8 mmol)을 테트라히드로푸란 (20 mmol) 중에서 혼합하였다. 48 시간 동안 가열 환류시켰다. 상온으로 냉각시키고, 물 (0.3 mL), 15% 수산화 나트륨 용액 (0.3 mL), 및 물 (0.9 mL)을 천천히 첨가하였다. 모든 시약이 퀸치(Quench)될 때까지 교반하였다. 에틸아세테이트 및 물 사이에 잔여물을 분배시켰다. 유기층을 분리시키고 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- <461> 실시예 79
- <462> (S)-N-벤질-N-메틸-N-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-테트라히드로피란-2-일-옥시-프로필아미노]-3-페닐-프로필아민
- <463> 반응식 D, 임의의 단계 c:
- <464> (S)-N-벤질-N-메틸-2-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-테트라히드로피란-2-일-옥시-프로필아미노]-3-페닐-프로피온아미드 (4 mmol) 및 수소화알루미늄트리튬 (8 mmol)을 테트라히드로푸란 (20 mmol) 중에서 혼합하였다. 48 시간 동안 가열 환류시켰다. 상온으로 냉각시키고, 물 (0.3 mL), 15% 수산화 나트륨 용액 (0.3 mL), 및 물 (0.9 mL)을 천천히 첨가하였다. 모든 시약이 퀸치(Quench)될 때까지 교반하였다. 에틸아세테이트 및 물 사이에 잔여물을 분배시켰다. 유기층을 분리시키고 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- <465> 실시예 80
- <466> (S)-N-벤질-N-메틸-N-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-히드록시-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민
- <467> 반응식 D, 임의의 단계 d:
- <468> (S)-N-벤질-N-메틸-N-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-테트라히드로피란-2-일-옥시-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민 (2.0 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (3 mmol)을 메탄올 (20 mL) 중에서 혼합하였다. 8 시간 후, 진공 증발시켰다. 디클로로메탄 및 0.5 M 수산화 나트륨 용액 사이에 잔여물을 분배시켰다. 유기층을 분리시키고 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- <469> 실시예 81
- <470> (S)-N-벤질-N-메틸-N-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-히드록시-프로필아미노]-3-페닐-프로필아민
- <471> 반응식 D, 임의의 단계 d:
- <472> (S)-N-벤질-N-메틸-N-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-테트라히드로피란-2-일-옥시-프로필아미노]-3-페닐-프로필아민 (2.0 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (3 mmol)을 메탄올 (20 mL) 중에서 혼합하였다. 8 시간 후, 진공 증발시켰다. 디클로로메탄 및 0.5 M 수산화 나트륨 용액 사이에 잔여물을 분배시켰다. 유기층을 분리시키고 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- <473> 실시예 82
- <474> (S)-N-메틸-N-벤질-N-[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민
- <475> 반응식 D, 임의의 단계 e:
- <476> 트리플루오로아세트산 무수물 (4.8 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)와 혼합하고 -60 °C로 냉각시켰다. 온도를 -55 °C 미만으로 유지시키면서 디클로로메탄 (1mL) 중의 디메틸술폰사이드 (9.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 2분 동안 교반하였다. 디클로로메탄 중의 (S)-N-벤질-N-메틸-N-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-히드록시-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민 (2.0 mmol)의 용액을 첨가하고 45 분 동안 교반하였다. 반응물을 -78 °C로 냉각시키고 트리에틸아민 (10mmol)을 적가하였다. 반응물을 상온으로 승온시키고 45분간 교반하였다. 반응물을 물에 부었다. 이 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 분리시키고 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- <477> 실시예 83
- <478> (S)-N-메틸-N-벤질-N-[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-2-옥소-프로필아미노]-3-페닐-프로필아민
- <479> 트리플루오로아세트산 무수물 (4.8 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)와 혼합하고 -60 °C로 냉각시켰다. 온도를 -55 °C 미만으로 유지시키면서 디클로로메탄 (1mL) 중의 디메틸술폰사이드 (9.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 2분 동안 교반하였다. 디클로로메탄 중의 (S)-N-벤질-N-메틸-N-[N-(t-부톡시카르보닐)-2-히드록시-에틸아미노]-3-페닐-프로필아민 (2.0 mmol)의 용액을 첨가하고 45 분 동안 교반하였다. 반응물을 -78 °C로 냉각시키고 트리에틸아민 (10mmol)을 적가하였다. 반응물을 상온으로 승온시키고 45분간 교반하였다. 반응물을 물에 부었다. 이 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 분리시키고 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 증발시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- <480> 타치키닌은 통상의 C-말단 서열, Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>를 갖는 뉴로펩티드 종이다. 타치키닌은 말초 및 중추 신경계에 널리 분포되어 있고, 여기에서 타치키닌은 3종 이상의 수용체형에 결합되어 있

다.  $NK_1$ ,  $NK_2$  및  $NK_3$  수용체는 각각 물질 P, 뉴로키닌 A (NKA), 및 뉴로키닌 B (NKB)에 대한 우선적인 결합 친화도를 갖는 것으로 정의된다.

- <481> 우선적인 수용체, 즉  $NK_1$ 에 대한 물질 P의 효과에 대한 길항 작용은 바람직한 수용체, 즉  $NK_2$ 에 대한 NKA의 효과를 저해하지 않는다. 따라서,  $NK_1$  및  $NK_2$  수용체 모두에 대하여 친화도를 갖는 길항제의 잠재적인 이점은 두가지 수용체 모두를 통해 매개되는 질병 및 증상의 임상적 발현을 감소시키거나 예방할 수 있다는 것이다.
- <482> 타치키닌 길항제의 용도는, 방광염, 기관지 협착증, 과감작 반응, 통증의 치료, 말초 신경병, 후포진성 신경통, 역면역성 반응, 천식, 기관기염, 기침, 비염, 및 알러지 등의 호흡성 질병, 결막염 및 춘계 결막염과 같은 눈 질병, 접촉 피부염, 아토피성 피부염 및 담아진과 같은 피부병, 류머티스 관절염 및 골관절염 등과 같은 감염성 질병, 크론(Crohn)병, 구도 및 게양형성 대장염과 같은 위장 증상, 양기나 및 편두통과 같은 혈관확장에 기인하는 증상, 및 불안, 울병, 정신병, 정신분열증, 치매와 같은 중추 신경계 질병 및 증상을 포함하는 각종의 타치키닌 매개 질병 및 증상에 대한 치료로 나타내어진다.
- <483> 타치키닌 매개 질병 및 증상은 타치키닌이 전체적으로 또는 부분적으로 임상 발현에 관련된 질병 및 증상인 것으로 이해된다. 나아가서, 타치키닌의 관여가 반드시 특정 타치키닌 매개 질병 및 증상의 원인이 되는 것은 아니다. 타치키닌 길항제는 타치키닌 매개 질병 및 증상의 치료에 의한 완화를 조절하거나 제공하는데 있어서 유용하다.
- <484> 본 발명은 신규하고 유용한 화학식 1의 타치키닌 길항제, 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 염을 생성한다. 더욱 상세하게는, 본 발명은  $NK_1$  수용체 길항제,  $NK_2$  수용체 길항제, 및  $NK_1$  과  $NK_2$  수용체 모두의 길항제인 화학식 1의 화합물을 생성한다.
- <485> 추가의 태양으로, 본 발명은 타치키닌 매개 질병 및 증상을 갖는 환자에게 화학식 1의 화합물을 치료학적 유효량 투여하는 것을 포함하는, 타치키닌 매개 질병 및 증상의 치료가 필요한 환자의 치료 방법을 제공한다. 본 명세서에서 치료되는 것으로 기재된 각종 질병 및 증상은 당업계 숙련자에게 공지되어 있고 잘 이해되고 있다. 또한, 당업계 숙련자는 치료학적 유효량의 화학식 1의 화합물로 현재 질병 또는 증상을 갖는 환자를 치료하거나 질병 또는 증상 상태의 환자를 예방적으로 치료하여 관련 질병 및 증상에 영향을 줄 수도 있다.
- <486> 본원에서, "환자"란 특정 타치키닌 매개 질병 또는 증상을 갖는 포유류와 같은 온혈 동물을 의미한다. 기니(guinea) 돼지, 개, 고양이, 쥐, 생쥐, 말, 소, 양 및 인간은 이 용어의 범위에 속하는 동물의 예로 이해된다.
- <487> 본원에서, 화학식 1의 화합물의 "치료학적 유효량"이란 타치키닌-매개 질병 및 증상을 조절하는데 효과적인 양을 의미한다. "조절"이란 본원에서 기술된 질병 및 증상의 진행을 감소시키거나, 저해하거나, 제지시키거나 정지시킬 수 있는 모든 과정을 의미하지만, 반드시 모든 질병 및 증상의 증세를 완전히 제거하는 것을 의미하지는 않으며, 타치키닌 매개 질병 및 증상의 예방적 치료를 포함하는 의미이다.
- <488> 치료학적 유효량은 당업계 숙련자인 진단자가 참여하여, 통상의 방법을 사용함으로써, 그리고 유사한 환경에서 얻어진 결과를 관찰함으로써 쉽게 결정될 수 있다. 치료학적 유효량, 즉 복용량을 결정함에 있어서, 포유류의 종류, 크기, 나이 및 일반적인 건강 증상, 관련된 특정 질병, 질병의 정도 또는 관련도 또는 심도, 각 환자의 반응, 투여되는 특정 화합물, 투여 방법, 투여 제제의 생체 이용률 특성, 선택되는 투여 요법, 부수적인 약물의 사용, 및 다른 관련 사항을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 인자가 참여하는 진단자에 의해 고려된다.
- <489> 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량은 일일 체중 kg 당 약 0.1 mg (mg/kg/일) 내지 약 100 mg/kg/일의 범위에서 변할 것으로 예상된다. 바람직한 양은 당업계 숙련자에 의해 결정될 수 있다.
- <490> 상기의 타치키닌 매개 질병 및 증상의 환자를 치료함에 있어서, 화학식 1의 화합물은, 경구, 흡입 및 비경구 경로를 포함하여 화합물이 유효량으로 생체 이용 가능하도록 하는, 임의의 형태 및 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 화학식 1의 화합물은 에어로졸 또는 건조 분말을 흡입하여 경구적으로, 피하, 근육내, 정맥내, 피부투과, 비강내, 직장내, 국부적 경로 등의 방식으로 투여될 수 있다. 경구 또는 흡입 투여는 천식과 같은 호흡기 질병 및 증상의 치료에 일반적으로 바람직하다. 제제를 제조하는 당업계 숙련자는, 선택된 화합물의 특성, 처리될 질병 또는 증상, 질병 또는 증상의 단계, 및 다른 관련 사항에 따라 적합한 투여 형태 및 방식을 쉽게 선택할 수 있다. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).
- <491> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 제약 조성물 형태로 투여될 수 있고, 담체 또는 부형제의 비율 및 특성은 선택된 화합물의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여 경로, 및 표준적인 제약학적 관례에 의해 결정된다. 자체적으로 효과적인 본 발명의 화합물은, 안정성, 결정화의 용이성, 용해도의 증가 등을 위해 산 부가염 또는 염기 부가염과 같은 제약학적으로 허용되는 염의 형태로 제제되거나 투여될 수 있다.
- <492> 또 다른 태양으로, 본 발명은 1종 이상의 제약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합되거나 다른 식으로 조합된 화학식 1의 화합물을 치료학적 유효량 포함하는 제약 조성물을 생성한다.
- <493> 제약 조성물은 제약학 분야에 공지된 방법으로 제조된다. 담체 또는 부형제는 활성 성분에 대한 운반체 또는 매개체로 작용할 수 있는 고체, 반고체, 또는 액체 물질일 수 있다. 적합한 담체 또는 부형제는 당업계에 공지되어 있다. 제약 조성물은 경구, 흡입, 비경구 또는 국부용으로 제제될 수 있고, 정제, 캡슐제, 에어로졸제, 흡입제, 좌약제, 용액제, 현탁제 등의 형태로 환자에 투여될 수 있다.
- <494> 본 발명의 화합물은 예를 들면, 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 이들은 젤라틴 캡슐 내에 밀봉되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구적인 치료 투여를 위해, 화합물은 부형

제와 함께 혼합되어, 정제, 구내 정제, 캡슐제, 연금약액제, 현탁제, 시럽, 웨이퍼, 추잉검 등의 형태로 사용될 수 있다. 이들 제제는 활성 성분인 본 발명의 화합물을 4% 이상으로 포함해야 하지만, 이는 특정 형태에 따라 변할 수 있고, 통상적으로 단위체의 4 내지 70 중량%이다. 조성물에 존재하는 화합물의 양은 적합한 복용량이 얻어지도록 하는 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 당업계 숙련자에 의해 결정될 수 있다.

&lt;495&gt;

또한, 정제, 환제, 캡슐제, 구내 정제 등은, 미세결정질 셀룰로오스, 검 트라가칸스 또는 젤라틴과 같은 결합제, 전분 또는 유당과 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 옥수수 전분 등과 같은 붕해제, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스(Sterotex)와 같은 활탁제, 콜로이드성 이산화 규소와 같은 활주제, 및 자당 또는 사카린과 같은 감미제 또는 페파민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제와 같은 향미제를 포함하는, 1종 이상의 보조제를 포함할 수 있다. 투약 단위 형태가 캡슐제일 경우, 상기 형태의 물질 이외에, 폴리에틸렌 글리콜 또는 지방유와 같은 액상 담체를 포함할 수 있다. 다른 투약 단위는 예를 들면, 코팅제와 같은 투약 단위의 물리적 형태를 변형시킬 수 있는 다른 각종의 물질을 포함할 수 있다. 즉, 정제 또는 환제는 설탕, 젤라틴, 또는 다른 장용성 코팅제로 피복될 수 있다. 시럽제는, 본 화합물 이외에 감미제로서의 자당 및 특정 보존제, 염료 및 착색제 및 향미제를 포함할 수 있다. 이와 같은 각종의 조성물 제조에 사용되는 물질은 제약학적으로 순수하고 사용되는 양에서 비독성이어야 한다.

&lt;496&gt;

비경구적인 치료적 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 용액제 또는 현탁제에 혼합될 수 있다. 이들 제제는 본 발명의 화합물을 0.1% 이상 포함해야 하나, 이는 0.1 내지 약 50 중량% 범위에서 변화할 수 있다. 이들 조성물에 존재하는 화학식 1의 화합물의 양은 적합한 복용량이 얻어지도록 하는 양이다. 바람직한 조성물 및 제제는 당업계 숙련자에 의해 결정될 수 있다.

&lt;497&gt;

또한, 본 발명의 화합물은 에어로졸 또는 건조 분말과 같이 흡입에 의해 투여될 수 있다. 전달은, 액화 또는 압축 가스에 의해, 또는 본 발명의 화합물 또는 이의 제제를 분산시키는 적합한 펌프 시스템에 의해 이루어질 수 있다. 화학식 1의 화합물의 흡입에 의해 투여되는 제제는 단일상, 이중상 또는 삼중상 시스템으로 전달될 수 있다. 각종의 시스템이 화학식 1의 화합물의 에어로졸 투여에 사용될 수 있다. 건조 분말 제제는, 화학식 1의 화합물을 적합한 입자 크기로 펠렛화 또는 제분화하거나, 펠렛화 또는 제분화된 화학식 1의 화합물을 유당 등과 같은 적합한 담체 물질과 혼합하여 제조된다. 흡입에 의한 전달 수단은 필요한 용기, 활성화제, 밸브, 부수 용기 등을 포함한다.

&lt;498&gt;

흡입에 의한 투여를 위한 바람직한 에어로졸 및 건조 분말 제제는 당업계 숙련자에 의해 결정될 수 있다.

&lt;499&gt;

또한, 본 발명의 화합물은 국부 투여될 수 있고, 이 때 담체는 용액, 연고 또는 겔 기재를 적합하게 포함할 수 있다. 기재는 예를 들면, 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 광유, 등; 물 및 알코올과 같은 희석제; 유화제; 및 안정화제 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 국부 제제는 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약학적 염을 약 0.1 내지 약 10 % w/v (단위 부피당 중량)의 농도로 포함할 수 있다.

&lt;500&gt;

또한, 용액 또는 현탁액은, 주사용 물, 염수액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 향균제; 아스코르브산 또는 중황산 나트륨과 같은 산화 방지제; 에틸렌 디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제; 및 염화 나트륨 또는 포도당과 같은 등장 조절제 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 복수 복용 용기(multiple dose vial)에 포함될 수 있다.

&lt;501&gt;

당업계 숙련자는  $NK_1$  수용체 및  $NK_2$  수용체의 시험관내 친화도를 하기와 같이 결정할 수 있다. 타치키닌 길항제의  $NK_1$  수용체 친화도는 기니피그 허파(Keystone Biologicals, Cleveland, OH)에서 평가되고,  $NK_2$  수용체에 대한 친화도는 HSKR-1 세포(인간 공장(空腸)  $NK_2$  수용체를 발현하는 마우스 3T3 섬유아 세포)에서 평가된다. 조직 또는 세포를 15 부피의 50 mM 트리스 HCl 완충액 (pH 7.4, 4 °C)에서 플리트론(Polytron)으로 균질화하고 원심분리한다. 펠렛을 트리스-HCl 완충액에 재현탁시키고 원심분리하고, 펠렛을 재현탁액으로 2회 세척한다. 최종 펠렛을 조직의 경우 40 mg/mL 농도로, 세포의 경우에는 20 mg/mL의 농도로 인큐베이션 완충액 중에 재현탁시키고, 사용전에 실온에서 15 분 이상 보존한다. 50 mM 트리스-HCl (pH 7.4, 실온), 0.1% 소 혈청 알부민, 2 mM  $MnCl_2$ , 40  $\mu$ g/ml 바시트라신, 4  $\mu$ g/ml 류펩틴 및 키모스타틴, 10  $\mu$ M 티오르판 및 다양한 함량의 추정 타치키닌 길항제를 포함하는 최종 부피 500  $\mu$ l의 완충액 중의  $^{125}$ I-Bolton Hunter Lys-3 표지된 물질 P 및  $^{125}$ 요오드화스티달-1-뉴로키닌 A인 0.1 nM의 라디오리간드에, 250  $\mu$ l의 막제제를 2회 첨가하여 수용체 결합을 개시한다. 실온에서 90분( $NK_1$  수용체 분석) 또는 2시간( $NK_2$  수용체 분석) 동안 인큐베이션을 수행하고, 50 mM 트리스-HCl 완충액(pH 7.4, 4 °C)을 첨가한 후 0.1% 폴리에틸렌아민( $NK_1$  수용체 분석) 또는 0.5% 소 혈청 알부민( $NK_2$  수용체 분석)으로 예비 담금 처리한 GF/B 여과지를 통해 진공 여과시켜 결합을 종결시킨다. 필터 결합 방사성을 감마 계수관에서 정량화한다. 비특이 결합은 1  $\mu$ M의 물질 P 또는 뉴로키닌의 존재하에서의 결합으로 정의된다. 특이 결합은 총 결합에서 비특이 결합을 공제하여 계산된다. 시험 화합물 또는 표준물에 의한 요오드화 SP 또는 NKA 결합의 경합은 이러한 최고 경합 퍼센트로 표현된다. 반복 곡선 적합화 프로그램을 이용한 비선형 회귀법(GraphPAD Inplot, San Diego, CA)을 사용하여 각 시험 화합물에 대한  $IC_{50}$ 값(수용체 결합의 50%를 억제하기 위해 요구되는 농도)을 구한다.

&lt;502&gt;

또한, 당업계 숙련자는 하기의 방법으로 시험관 내에서의  $NK_1$  수용체 및  $NK_2$  수용체 길항 작용을 결정할 수도 있다. 각각  $NK_1$  또는  $NK_2$  수용체 길항제의 존재 및 부재하에 UC11 또는 SKLKB8#3에서 타치키닌 매개 포스파티딜이노시톨(PI, 이노시톨 포스페이트) 축적을 측정한다. 분석 2 내지 3일 전에 125,000 세포/웰의 비로 24 웰 플레이트에 세포를 시드(seed)한다. 분석 20-24 시간 전에 0.2  $\mu$ M 미오[2- $^3$ H(N)]이노시톨 0.5 mL를 세포에 부하한다. 배양된 세포를 95%  $O_2$  - 5%  $CO_2$  환경하에서 37°C로 유지한다. 분석 당일, 매질을 흡인시키고, RPMI-1640 매질 (UC11 세포의 경우) 또는 D-MEM/F12 매질

(SKLKB82#3 세포의 경우) (40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  바시트라신, 류펩틴 및 키모스타틴 각 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 0.1% 소 혈청 알부민 및 10  $\mu\text{M}$  티오판 및 10 mM LiCl 함유)내에서 시험 화합물을 부가하여 세포를 인큐베이션한다. 15분 후 SP를 UC11 세포에 또는 NKA를 SKLKB82#3 세포에 다양한 농도로 부가하여 반응을 개시시킨다. 60분 동안 실온에서 인큐베이션한 후, 매질을 제거하고 모든 웰에 0.1 mL의 메탄올을 부가하여 반응을 종결한다. 메탄올 (0.5 mL)을 2회 웰에 첨가하여 세포를 얻고, 클로로포름(1 mL) 및 이중 증류수 (0.5 mL)를 첨가한다. 시료를 와동시키고, 원심분리한 후, 0.9 mL의 수성(상부) 상을 뽑아내어, 2 mL의 이중 증류된  $\text{H}_2\text{O}$ 에 첨가한다. 혼합물을 와동시키고, 50% Bio-Rad AG 1-X8 (포르메이트형, 100-200 메쉬) 교환 칼럼 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) 상에 부가한다. 칼럼을 순차적으로 1) 10 mL의 이중 증류수, 2) 5mL의 5mM 이나트륨 테트라보레이트/60 mM 나트륨 포르메이트, 및 3) 5mL의 1M 암모늄 포르메이트/0.1 M 포름산으로 세척한다. 세 번째 용출액을 수집하고, 1mL를 7mL 신틸레이션(scintillation) 유체로 계수한다. 유기(바닥) 상의 50  $\mu\text{L}$  부분을 뽑아내어, 신틸레이션 유리병에서 건조시키고, 7 mL 신틸레이션 유체로 계수하였다.

&lt;503&gt;

각 시료에 대하여, 50  $\mu\text{L}$  유기상 중의 DPM(혼입된 총 [ $^3\text{H}$ ]이노시톨)에 대한 수성상 부분 중의 DPM(총 이노시톨 포스페이트)의 비를 계산한다. 데이터는 기본 수치에 대한 [ $^3\text{H}$ ]-이노시톨 포스페이트의 작용제-유도 축적량의 퍼센트로 표현된다. 시험 화합물 및(또는) 표준물 존재시의 비율을 대조 시료(즉, 자극성 작용제 없음)의 비율과 비교한다. 투약 반응 그래프를 작성하고, 타치키닌 유도 포스파티딜이노시톨 전이를 억제하는 시험 화합물의 능력을 컴퓨터 프로그램을 이용하여 결정한다. 데이터는 기본 수치에 대한 총 이노시톨 포스페이트 축적의 자극 퍼센트로 표현되고 SP에 의해 생성되는 최대 반응에 대해 표준화된다. 투약-반응 곡선을 사용한 쉴드(Schild) 분석을 수행하여 경쟁적 길항제의 강도를 나타내는 수치를 얻고, 이를 작용제의 투여 효과를 해당 투여량에서 예상되는 효과의 반으로 감소시키는 길항제의 복용 효과를 감소시키는 길항제의 몰 농도의 음의 대수인  $\text{pA}_2$ 로 표현한다.

&lt;504&gt;

당업계 숙련자는, 기니 피그 기관(氣管)에서 SP-유도성 플라즈마 단백질 과도를 막는 본 발명의 화합물의 능력을 평가함으로써 본 발명의 화합물이 생체내  $\text{NK}_1$  수용체 길항제임을 결정할 수 있다. 기니 피그 기관에서 작용제 유도된 에반스 블루(Evans Blue) 염료 축적을 평가함으로써 후모세관 정맥을 통한 SP-유도성 단백질 유출이 평가된다. 동물을 펜토바르비탈로 마취시키고, 에반스 블루 염료(20mg/kg 정맥 주사, 0.9% NaCl 용액으로 제조됨)를 주사한다. 염료 투여 1 분 후, 길항제를 정맥내 투여하고 이어서 SP (0.3 nmol/kg)를 정맥내 투여한다. 5 분 후 50 mL의 0.9% NaCl 용액을 심장을 통해 주입하여 순환계로부터 과량의 염료를 제거한다. 기관 및 제1 기관지를 제거하여, 건조시킨 후, 측정한다. 조직을 50  $^{\circ}\text{C}$ 에서 24 시간 동안 포름아미드로 추출하여 분광광도계(620nm)로 염료를 정량화한다. 측정치를 바탕치(염료만 있고, 작용제 없음)로부터 공제한다. 선형 회귀 분석으로  $\text{ED}_{50}$  (SP-유도 플라즈마 단백질 유출을 50% 억제하는 화합물의 양)을 계산한다.

&lt;505&gt;

당업계 숙련자는 NKA 유도 호흡 효과를 억제하는 본 발명의 화합물의 능력을 평가함으로써 본 발명의 화합물이 생체내의  $\text{NK}_2$  수용체 길항제임을 결정할 수 있다. 또한, 기도 감각 신경으로부터 SP 및 NKA 모두를 방출하는 것으로 공지된 캄사이신 투여 후  $\text{NK}_1$  및  $\text{NK}_2$  길항 작용을 평가할 수 있다. 의식이 있는 기니 피그에서의 NKA 및 캄사이신 유도 호흡 효과의 길항 작용은 하기와 같이 수행된다. 생체내 실험은 수컷 덩칸 하트리에 (Duncan Hartley) 기니 피그 (250-350 g)를 사용하여 수행된다. 발리딘 DP 45-16 미분 압력 변환기에 의해 참조 상자에 각각 연결된 4개의 작은 망상 유리 상자로 이루어진 변형된 전체 몸체 혈관계를 동시에 사용하여, 의식이 있는 4마리의 동물의 호흡 패턴의 변화를 모니터링한다. 4개의 상자는 공기 공급 라인 (에어로졸 전달을 위해서도 사용됨) 및 폐기 공기 라인을 구비한다. 공급 및 폐기 라인은 동일한 길이 및 협공을 가지며, 공통의 공급 챔버로부터 유도되고, 공통의 폐기 챔버내로 분출된다. 이와 같은 시스템을 사용하여, 공급 공기 및 대기압에서의 변동을 동일하게 유지하고 미분 압력 변환기에 의한 전체 시그널로부터 제거할 수 있다. 아날로그 압력 시그널은 데이터 트랜스레이션(Data Translation) DT2821을 A 내지 D 보드를 통해 디지털화된다. 데이터는 100 시료/초/동물의 속도로 수집된다. 압력 변화의 각 주기는 최소압 및 최대압 사이에서 결정되는 상승 및 하락 기울기, 하락 기울기에 대한 상승 기울기의 비, 및 초기 골 압력 및 봉우리 사이클 압력 간의 변화 크기와 같은 파라미터를 사용하여 분석한다. 이들 수치를 사용하여(그리고 동물을 관찰하여), 정상 호흡, 강제적인 호기(복부 상승에 의해 명백함), 현저한 호흡기 증상(SREs : 일반적으로 기침, 종종 재채기 또는 혈떡임 노이즈로부터 구별되는 일시적이고 과도한 압력 증가를 특징으로 함) 및 System V UNIX 작동 시스템을 가동하는 PCAT 286에 따른 이동/노이즈로 압력 사이클을 구분한다. 호흡 곤란은, 동물에서 관찰될 수 있는 고통스러운 호흡으로의 전이와 관련된, 혈관계 압력의 현저하고 지속적인 증가로 정의된다.

&lt;506&gt;

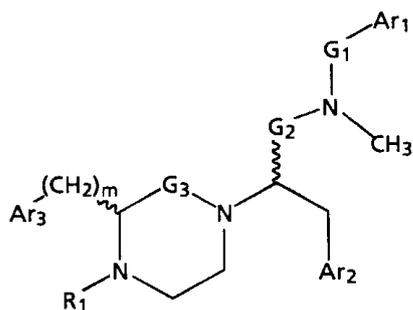
각종의 기관지협착제에 대한 기도 반응을 관찰하는 전형적인 실험 도중, 디빌비스 울트라넵 (DeVilbiss Ultraneb) 99 울트라소닉 분무기를 사용하여 19 분 동안 에어로졸을 전달하고, 이 시간 동안 혈관계 압력을 모니터링한다. 분무 전에, 1분의 정지 호흡 압력 데이터를 수집하여 기준 압력을 설정한다. 예비 실험으로, 기관지 협착제의 다양한 농도를 평가하여, 호흡 곤란증을 나타내는 동물의 수를 최대화하거나 반응의 정도는 최소화하는 농도를 선택한다. 결과적으로, 뉴로키닌 A는 0.05%의 최종 농도로 전달되고, 캄사이신은 0.001%의 농도에 전달된다. 모든 기관지 협착제의 분무를 위한 운반체는 자체로는 호흡 효과를 유도하지 못하는 포스페이트 완충 염수(pH 7.4)이다. 추정되는 타치키닌 수용체 길항제는 에어로졸 노출 개시 20 분 전에 정맥내 투여되거나, 또는 에어로졸 노출 개시 1 시간 전에 경구 투여된다.

(57) 청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 1의 화합물, 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 염.

<화학식 1>



식 중,

G<sub>1</sub>은 -CH<sub>2</sub>- 또는 -C(O)-이고,

G<sub>2</sub>은 -CH<sub>2</sub>- 또는 -C(O)-이며,

G<sub>3</sub>은 -CH<sub>2</sub>- 또는 -C(O)-이고,

m은 0 또는 1이며,

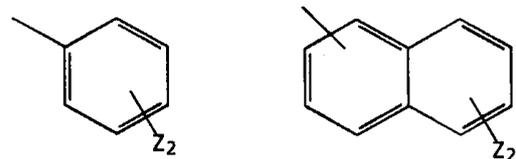
Ar<sub>1</sub>은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이고,



(식 중,

Z<sub>1</sub>은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)

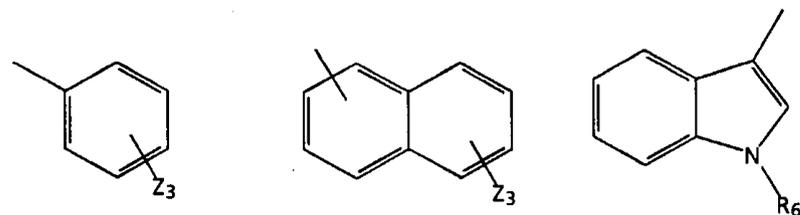
Ar<sub>2</sub>은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이며,



(식 중,

Z<sub>2</sub>은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)

Ar<sub>3</sub>은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이고,

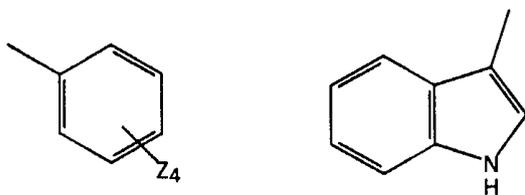


(식 중,

Z<sub>3</sub>은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고, R<sub>6</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 또는 -CH(O)임)

R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar<sub>4</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>C(O)Ar<sub>4</sub>이며, 여기서, q는 1 내지 4의 정수이고,

Ar<sub>4</sub>는 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이고,



(식 중,

Z<sub>4</sub>는 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)

단, G<sub>1</sub>이 -C(0)-이면, G<sub>2</sub>는 -C(0)-이 아니고,

또한, G<sub>3</sub>이 -CH<sub>2</sub>-이면, G<sub>1</sub> 및 G<sub>2</sub>는 -CH<sub>2</sub>-이다.

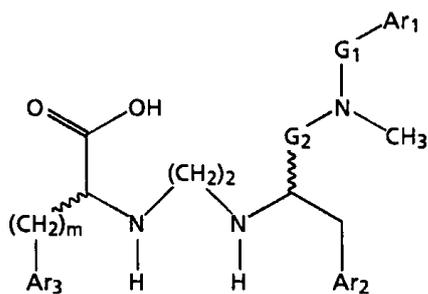
### 청구항 2

제1항에 있어서, 화합물이 (S 또는 R)-2-[(S 또는 R)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-피페라진-1-일]-1-[N-메틸-N-벤질-3-(페닐)-프로피온아미드] 또는 그의 혼합물인 화합물.

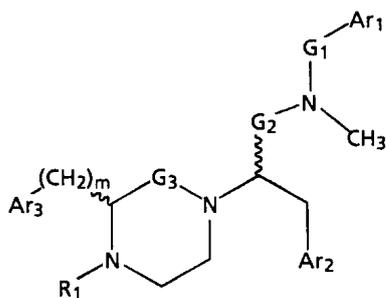
### 청구항 3

커플링제를 사용하여 하기 화학식 5a의 화합물을 고리화하고, 아민의 알킬화, 인돌 질소에의 첨가 반응, 또는 아마이드화물(amidate)의 형성에 의해 임의로 변형시키고, 임의로 탈보호하고, 임의로 허용되는 염 또는 허용되는 염기와 추가 반응시켜 제약학적으로 허용되는 염을 제조하는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물, 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

<화학식 5a>



<화학식 1>



식 중,

G<sub>1</sub>은 -CH<sub>2</sub>- 또는 -C(0)-이고,

G<sub>2</sub>은 -CH<sub>2</sub>- 또는 -C(0)-이며,

G<sub>3</sub>은 -C(0)-이고,

m은 0 또는 1이며,

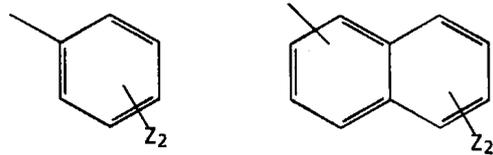
Ar<sub>1</sub>은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이고,



(식 중,

Z<sub>1</sub>은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)

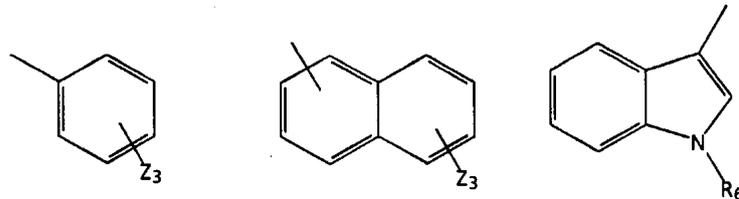
Ar<sub>2</sub>은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이며,



(식 중,

Z<sub>2</sub>은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)

Ar<sub>3</sub>은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이고,

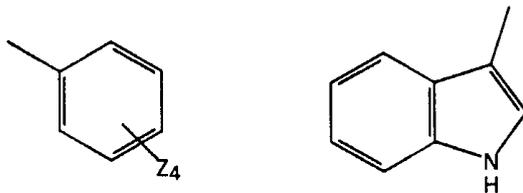


(식 중,

Z<sub>3</sub>은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고, R<sub>6</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 또는 -CHO임)

R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar<sub>4</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>C(O)Ar<sub>4</sub>이며, 여기서, q는 1 내지 4의 정수이고,

Ar<sub>4</sub>는 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이며,



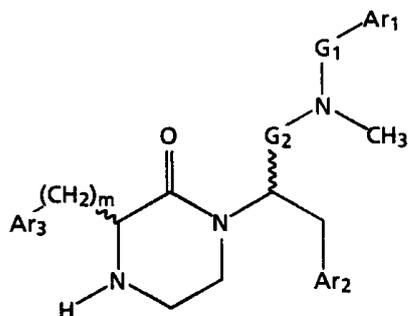
(식 중,

Z<sub>4</sub>은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)

단, G<sub>1</sub>이 -C(O)-이면, G<sub>2</sub>는 -C(O)-이 아니다.

#### 청구항 4

수소화알루미늄리튬, 수소화다이소부틸알루미늄, 및 황화디메틸보란 착물로 이루어진 군으로부터 선택된 아미드 환원제를 사용하여 하기 화학식:



[식 중,

$G_1$ 은  $-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{C}(=\text{O})-$ 이고,

$G_2$ 은  $-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{C}(=\text{O})-$ 이며,

$m$ 은 0 또는 1이며,

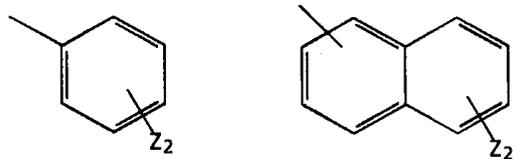
$\text{Ar}_1$ 은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이고,



(식 중,

$Z_1$ 은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬, 및  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)

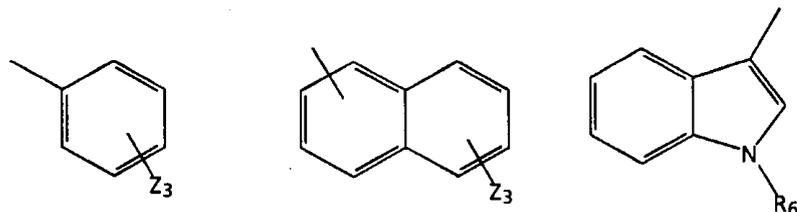
$\text{Ar}_2$ 은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이며,



(식 중,

$Z_2$ 은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬, 및  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)

$\text{Ar}_3$ 은 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이다



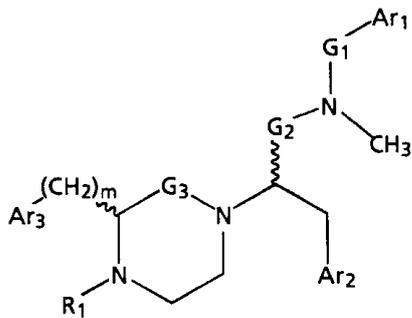
(식 중,

$Z_3$ 은 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬, 및  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체이고,

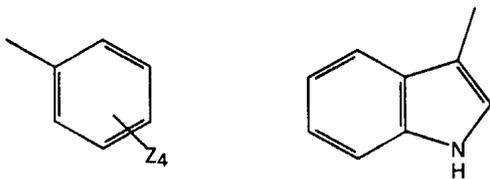
$R_6$ 은 수소,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 알킬, 또는  $-\text{CHO}$ 임)]

의 화합물을 환원시키고, 아민의 알킬화, 인돌 질소에의 첨가 반응, 또는 아미드화물의 형성에 의해 임의로 변형시키고, 임의로 탈보호하고, 임의로 허용되는 염 또는 허용되는 염기와 추가 반응시켜 제약학적으로 허용되는 염을 제조하는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물, 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

&lt;화학식 1&gt;



식 중,

m, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> 및 Ar<sub>3</sub>은 상기에서 정의된 바와 같고,G<sub>3</sub>은 -CH<sub>2</sub>-이고,R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar<sub>4</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>C(O)Ar<sub>4</sub>이며, 여기서, q는 1 내지 4의 정수이고,Ar<sub>4</sub>는 하기 화학식의 군으로부터 선택된 라디칼이며,

(식 중,

Z<sub>4</sub>는 수소, 할로겐, 벤질옥시, 히드록시, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체임)단, G<sub>1</sub>이 -C(O)-이면, G<sub>2</sub>는 -C(O)-이 아니다.**요약**

본 발명은 치환된 피페라진 유도체 (본 명세서에서, 화합물 또는 화학식 1의 화합물이라함), 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 염 및 타치키닌 수용체 길항제로서의 그의 용도에 관한 것이다. 이들 길항제는 천식, 기침, 및 기관지염을 포함하는 타치키닌 매개 질병 및 증상 치료에 유용하다.

&lt;화학식 1&gt;

