



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0090248
(43) 공개일자 2010년08월13일

(51) Int. Cl.

C07C 217/60 (2006.01) C07D 215/24 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7010118

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년11월10일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년05월07일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/009469

(87) 국제공개번호 WO 2009/068177

국제공개일자 2009년06월04일

(30) 우선권주장

P200703157 2007년11월28일 스페인(ES)

(71) 출원인

알미랄, 에스.에이.

스페인 바르셀로나 08022, 론다 텔 제네랄 미트르
151

(72) 발명자

지율리오 마타사 빅토르

스페인 이-08198 라 플로레스타 아브다. 베르게
데 몬트세라트 109에이

푸이그 두란 카를로스

스페인 이-08024 바르셀로나 씨/아스투리아스 93
넘버2 2에이

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

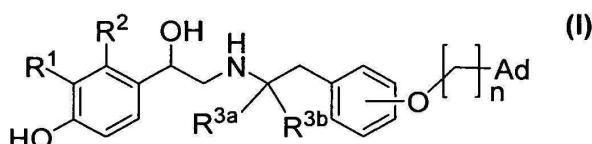
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) β 2 아드레날린 수용체의 효능제로서의 4-(2-아미노-1-히드록시에틸)페놀의 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 입체이성질체를 제공한다:



(식 중,

- R¹ 은 -CH₂OH, -NH(CO)H로부터 선택되는 기이고,
- R² 는 수소 원자이거나; 또는
- R¹ 과 R² 는 함께 -NH-C(O)-CH=CH- 기 (식 중, 질소 원자는 R¹ 을 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 R² 를 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합됨) 를 형성하고;
- R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 수소 원자 및 C₁₋₄ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- n 은 1 내지 3 의 정수를 나타내며;
- Ad 는 1-아다만틸 또는 2-아다만틸기를 나타냄).

(72) 발명자

프라트 키노네스 마리아

스페인 이-08003 바르셀로나 씨/안드레아 도리아 2
넘버1 -1에이

솔레 푸에 라이아

스페인 이-08950 에스플루구에스 데 리오브레가트
씨/프란체스 루넬 19 넘버1 4에이

례라 솔데빌라 오리올

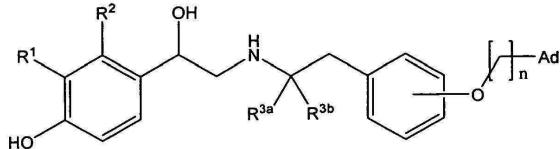
스페인 이-17005 지로나 씨/나르시스 몬투리올 33
넘버1 3에이

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 입체이성질체:

[화학식 (I)]



(식 중,

- R^1 은 $-CH_2OH$, $-NH(CO)H$ 로부터 선택되는 기이고,
- R^2 는 수소 원자이거나; 또는
- R^1 과 R^2 는 함께 $-NH-C(O)-CH=CH-$ 기 (식 중, 질소 원자는 R^1 을 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 R^2 를 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합됨) 를 형성하고;
- R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 수소 원자 및 C_{1-4} 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- n 은 1 내지 3 의 정수를 나타내며;
- Ad 는 1-아다만틸 또는 2-아다만틸기를 나타냄).

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^1 이 $-NH(CO)H$ 기를 나타내고 R^2 가 수소 원자이거나; 또는 R^1 과 R^2 가 함께 $-NH-C(O)-CH=CH-$ 기 (식 중, 질소 원자는 R^1 을 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 R^2 를 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합됨) 를 형성하는 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, R^1 과 R^2 가 함께 $-NH-C(O)-CH=CH-$ 기 (식 중, 질소 원자는 R^1 을 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 R^2 를 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합됨) 를 형성하는 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 및 R^{3b} 가 독립적으로 수소 원자 및 메틸기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, R^{3a} 가 수소 원자를 나타내고, R^{3b} 가 수소 원자 및 메틸기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

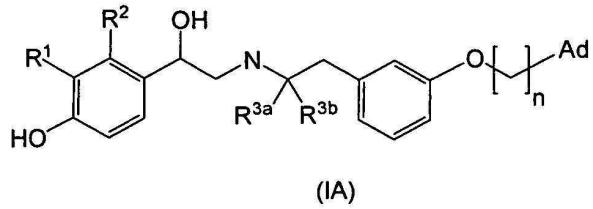
제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1 또는 2 의 값을 갖는 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, n 이 2 의 값을 갖는 화합물.

청구항 8

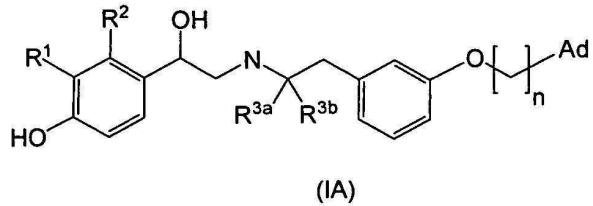
제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IA)를 갖는 화합물:



(식 중, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , n 및 Ad 는 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같음).

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (IA)를 갖는 화합물:



(식 중,

R^1 과 R^2 는 함께 $-NH-C(O)-CH=CH-$ 기 (식 중, 질소 원자는 R^1 을 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 R^2 를 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합됨)를 형성하고,

R^{3a} 는 수소 원자를 나타내고, R^{3b} 는 수소 원자 및 메틸기로 이루어진 군으로부터 선택되며,

n 은 2의 값을 가짐).

청구항 10

제 1 항에 있어서, 하기 화합물 중 하나인 화합물:

5-{((1R)-2-[((1R,S)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온},

5-{((1R)-2-[(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온},

5-{((1R)-2-[(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온},

(5-{((1R)-2-[(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-2-히드록시페닐)포름아미드},

4-{2-[(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀,

5-{((1R)-2-[(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온},

5-{((1R)-2-({2-[4-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸)아미노}-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온},

5-{((1R)-2-({2-[3-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸)아미노}-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온},

5-{((1R)-2-[(2-{3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온},

5-{((1R)-2-[(2-{4-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온},

(5-((1R)-2-[(2-[3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐]에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-히드록시페닐)포름아미드,

(5-{(1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-히드록시페닐)포름아미드,

5-{(1R)-2-[((1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온,

5-{(1R)-2-[(2-{4-[2-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온,

5-[(1R)-2-({2-[3-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸]-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온,

4-{(1R)-2-[((1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀,

5-{(1R)-2-[(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1,1-디메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온,

및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.

청구항 11

치료적 유료량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 치료적 유효량의 하나 이상의 기타 치료제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 기타 치료제가 코르티코스테이로이드, 항콜린제, 또는 PDE4 저해제인 약학 조성물.

청구항 14

제 11 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입에 의한 투여용으로 제형화된 약학 조성물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 기타 치료제를 포함하는 조합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 기타 치료제가 코르티코스테로이드, 항콜린제, 또는 PDE4 저해제인 조합물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 인체 또는 동물체의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, β 2 아드레날린 수용체 활성과 관련된 병리학적 상태 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 병리학적 상태 또는 질환이 폐질환으로부터 선택되는 화합물.

청구항 20

제 18 항에 있어서, 병리학적 상태 또는 질환이 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환인 화합물.

청구항 21

제 18 항에 있어서, 병리학적 상태 또는 질환이 조기진통, 녹내장, 신경 장애, 심장 장애 및 염증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 22

제 18 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 정의된 병리학적 상태 또는 질환의 치료용 약제의 제조에서의, 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 용도.

청구항 23

유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 제 18 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 정의된 병리학적 상태 또는 질환을 겪는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 치료적 유효량의 하나 이상의 기타 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 기타 치료제가 코르티코스테로이드, 항콜린제, 또는 PDE4 저해제인 방법.

청구항 26

조절량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 정의된 화합물로 β 2 아드레날린 수용체를 자극하는 것을 포함하는, β 2 아드레날린 수용체의 활성의 조절 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 β 2 아드레날린 수용체 효능제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, β 2 아드레날린 수용체 활성과 관련된 질환을 치료하기 위해 상기 화합물을 사용하는 방법, 및 상기 화합물을 제조하는데 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] β 2 아드레날린 수용체 효능제는 폐질환, 예컨대 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환 (만성 기관지염 및 폐기종 포함)의 치료에 유효한 약물로 인식되고 있다. β 2 아드레날린 수용체 효능제는 또한 조기진통, 녹내장을 치료하는데 유용하고, 신경 장애 및 심장 장애를 치료하는데 잠재적으로 유용하다.

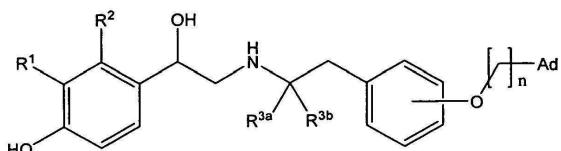
[0003] 특정 β 2 아드레날린 수용체 효능제로 이룬 성공에도 불구하고, 이 효능제는 원하는 것보다 적은 효능, 선택성, 개시 및/또는 작용 지속력을 가진다. 따라서, 향상된 특성을 갖는 추가의 β 2 아드레날린 수용체 효능제에 대한 필요성이 있다. 바람직한 상기 효능제는, 기타 특성 중에서, 향상된 효능, 선택성, 개시, 향상된 안전성 차이, 향상된 치료 원도우 및/또는 작용 지속력을 가질 수 있다.

발명의 내용

[0004] 발명의 개요

[0005] 본 발명은 β 2 아드레날린 수용체 효능제 활성을 갖는 신규 화합물을 제공한다. 따라서, 하기 화학식 (I)의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0006] [화학식 (I)]



[0007]

- [0008] (식 중,
- [0009] · R¹ 은 -CH₂OH 및 -NH(CO)H 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R² 는 수소 원자를 나타내거나; 또는
- [0010] · R¹ 과 R² 는 함께 -NH-C(O)-CH=CH- 기 (식 중, 질소 원자는 R¹ 을 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 R² 를 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합됨) 를 형성하고;
- [0011] · R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 수소 원자 및 C₁₋₄ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0012] · n 은 1 내지 3 의 정수를 나타내며;
- [0013] · Ad 는 1-아다만틸 또는 2-아다만틸기를 나타냄).
- [0014] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 기타 치료제를 포함하는 조합물, 및 상기 조합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0015] 또한, 본 발명은 포유동물에 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 β2 아드레날린 수용체 활성과 관련된 질환 또는 상태 (예, 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환과 같은 폐질환, 조기진통, 녹내장, 신경 장애, 심장 장애, 또는 염증) 의 치료 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 치료적 유효량의, 하나 이상의 기타 치료제와 본 발명의 화합물의 조합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0016] 개별적이고 상이한 양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한, 본원에 기재되어 있는 중간체 및 합성 방법을 제공한다.
- [0017] 또한, 본 발명은 의학적 치료법에 사용하기 위한 본원에 기재되는 본 발명의 화합물, 및 포유동물에서 β2 아드레날린 수용체 활성과 관련된 질환 또는 상태 (예, 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환과 같은 폐질환, 조기진통, 녹내장, 신경 장애, 심장 장애, 또는 염증) 를 치료하기 위한 제형 또는 약제의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 기재할 때, 하기 용어는 달리 지시되지 않는 한 다음과 같은 의미를 가진다.
- [0019] 용어 "치료적 유효량" 은 치료가 필요한 환자에 투여되는 경우 치료를 달성하는데 충분한 양을 지칭한다.
- [0020] 본원에 사용되는 용어 "치료" 는 하기를 포함하는, 인간 환자의 질환 또는 의학적 상태의 치료를 지칭한다:
- [0021] (a) 질환 또는 의학적 상태가 발생하는 것을 방지하는 것, 즉 환자의 예방 치료;
- [0022] (b) 질환 또는 의학적 상태를 개선시키는 것, 즉 환자의 질환 또는 의학적 상태의 퇴행을 일으킴;
- [0023] (c) 질환 또는 의학적 상태를 억제하는 것, 즉 환자의 질환 또는 의학적 상태의 발달을 지체시킴; 또는
- [0024] (d) 환자의 질환 또는 의학적 상태의 증상을 경감시킴.
- [0025] 구 "β2 아드레날린 수용체 활성과 관련된 질환 또는 상태" 에는 β2 아드레날린 수용체 활성과 관련되어 있다고 현재 알려져 있거나 미래에 발견될 질환 및/또는 상태 모두가 포함된다. 상기 질환에는 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환 (만성 기관지염 및 폐기종 포함) 과 같은 폐질환, 및 신경 장애 및 심장 장애가 포함되나 이에 제한되지 않는다. β2 아드레날린 수용체 활성은 또한 조기진통 (국제 특허 출원 공개공보 제 WO 98/09632 호 참조), 녹내장 및 일부 유형의 염증 (국제 특허 출원 공개공보 제 WO 99/30703 호 및 특허 출원 공개공보 제 EP 1 078 629 호 참조) 과 관련되어 있다고 공지되어 있다.
- [0026] 본원에서 사용되는 용어 C₁₋₄ 알킬에는 탄소수 1 내지 4 의 임의 치환, 선형 또는 분지형 라디칼이 포함된다. 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸이 포함된다.
- [0027] 상기 임의 치환 알킬기는 전형적으로는 동일 또는 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 치환기는 바람직하게는 할로겐 원자, 바람직하게는 불소 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의

알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로는, 알킬기 상의 치환기 자체는 비치환된다. 바람직한 임의 치환 알킬기는 1, 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환되거나 비치환된다.

[0028] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 포유동물과 같은 환자에 투여하는데 허용가능한 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 지칭한다. 이러한 염은 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다.

[0029] 약학적으로 허용가능한 산 유래의 염에는 아세트산염, 벤젠술폰산염, 벤조산염, 캄포술폰산염, 시트르산염, 에탄술폰산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 브롬화수소산염, 염산염, 락트산염, 말레산염, 말산염, 만델산염, 메탄술폰산염, 점액산염, 질산염, 판토텐산염, 인산염, 숙신산염, 황산염, 타르타르산염, p-톨루엔술폰산염, 진나포산(1-히드록시-2-나프토산) 염, 나파디실산(1,5-나프탈렌디술폰산) 염 등이 포함된다. 푸마르산, 브롬화수소산, 염산, 아세트산, 황산, 메탄술폰산, 진나포산 및 타르타르산 유래의 염이 특히 바람직하다.

[0030] 약학적으로 허용가능한 무기 염기 유래의 염에는 알루미늄염, 암모늄염, 칼슘염, 구리염, 철(Fe^{3+}) 염, 철(Fe^{2+}) 염, 리튬염, 마그네슘염, 망간(Mn^{3+}) 염, 망간(Mn^{2+}) 염, 칼륨염, 나트륨염, 아연염 등이 포함된다. 암모늄염, 칼슘염, 마그네슘염, 칼륨염 및 나트륨염이 특히 바람직하다.

[0031] 약학적으로 허용가능한 유기 염기 유래의 염에는 치환 아민, 시클릭 아민, 천연 아민 등을 비롯한 1 차, 2 차 및 3 차 아민의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등이 포함된다.

[0032] 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용질 분자, 즉 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 용매 분자에 의해 형성된 복합체 또는 집합체를 지칭한다. 이러한 용매화물은 통상적으로는 용질 및 용매의 물비가 실질적으로 고정된 결정질 고체이다. 대표적인 용매에는 예를 들어 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세트산 등이 포함된다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이다.

[0033] 용어 "또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 입체이성질체"가 염, 용매화물 및 입체이성질체의 모든 순열, 예컨대 화학식(I)의 화합물의 입체이성질체의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다고 인식될 것이다.

[0034] 용어 "아미노 보호기"는 아미노 질소에서 원하지 않는 반응을 방지하는데 적합한 보호기를 지칭한다. 대표적인 아미노 보호기에는 포르밀; 아실기, 예를 들어 아세틸과 같은 알카노일기; tert-부톡시카르보닐(Boc)과 같은 알콕시카르보닐기; 벤질옥시카르보닐(Cbz) 및 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc)과 같은 아릴메톡시카르보닐기; 벤질(Bn), 트리틸(Tr) 및 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸과 같은 아릴메틸기; 트리메틸실릴(TMS) 및 tert-부틸디메틸실릴(TBS)과 같은 실릴기 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0035] 용어 "히드록시 보호기"는 히드록시기에서 원하지 않는 반응을 방지하는데 적합한 보호기를 지칭한다. 대표적인 히드록시 보호기에는 메틸, 에틸 및 tert-부틸과 같은 알킬기; 아실기, 예를 들어 아세틸과 같은 알카노일기; 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 9-플루오레닐메틸(Fm) 및 디페닐메틸(벤즈히드릴, DPM)과 같은 아릴메틸기; 트리메틸실릴(TMS) 및 tert-부틸디메틸실릴(TBS)과 같은 실릴기 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0036] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함한다. 따라서, 본 발명에는 라세미 혼합물, 거울상 이성질체, 및 하나 이상의 입체이성질체가 농축된 혼합물이 포함된다. 기재되고 청구되는 본 발명의 범주에는 화합물의 라세미 형태 및 개별적인 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 입체이성질체-농축 혼합물이 포함된다.

[0037] 본 발명의 구현예에서, R^1 은 $-NH(CO)H$ 기를 나타내고, R^2 는 수소 원자를 나타내거나; 또는 R^1 과 R^2 는 함께 $-NH-C(O)-CH=CH-$ 기(식 중, 질소 원자는 R^1 을 갖는 폐닐 고리의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 R^2 를 갖는 폐닐 고리의 탄소 원자에 결합됨)를 형성한다. 더욱 바람직하게는, R^1 과 R^2 는 함께 $-NH-C(O)-CH=CH-$ 기(식 중, 질소 원자는 R^1 을 갖는 폐닐 고리의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 R^2 를 갖는 폐닐 고리의 탄

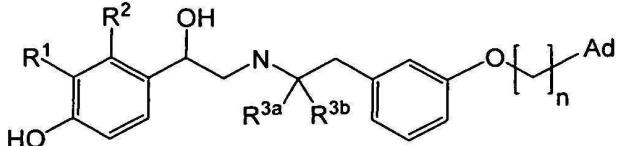
소 원자에 결합됨) 를 형성한다.

[0038] 본 발명의 또 다른 구현예에서, R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 수소 원자 및 메틸기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 R^{3a} 는 수소 원자를 나타내고, R^{3b} 는 수소 원자 및 메틸기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0039] 화학식 (I) 의 화합물의 또한 또 다른 구현예에서, n 은 1 또는 2 의 값을 가지고, 더욱 바람직하게는 n 은 2 의 값을 가진다.

[0040] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (IA) 의 화합물을 제공한다:

[화학식 (IA)]



[0042] [0043] 또한 또 다른 구현예에서, 본 발명은 R^1 과 R^2 가 함께 $-NH-C(O)-CH=CH-$ 기 (식 중, 질소 원자는 R^1 을 갖는 페닐 고리의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 R^2 를 갖는 페닐 고리의 탄소 원자와 결합됨) 를 형성하고, R^{3a} 및 R^{3b} 가 독립적으로 수소 원자 및 메틸기로 이루어진 군으로부터 선택되며, n 이 2 의 값을 갖는 화학식 (IA) 의 화합물을 제공한다.

[0044] 본 발명의 특정한 개별 화합물에는 하기가 포함된다:

[0045] 5-{(1R)-2-[((1R,S)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0046] 5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0047] 5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0048] (5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-히드록시페닐)포름아미드

[0049] 4-{2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀

[0050] 5-{(1R)-2-[{(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0051] 5-{(1R)-2-[(2-{4-(1-아다만틸)에톡시}페닐)에틸]아미노)-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0052] 5-{(1R)-2-[(2-[3-(1-아다만틸)에톡시]페닐)에틸]아미노)-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0053] 5-{(1R)-2-[(2-{4-[3-(1-아다만틸)프로포시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0054] 5-{(1R)-2-[(2-{3-[3-(1-아다만틸)프로포시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0055] (5-{(1R)-2-[(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-히드록시페닐)포름아미드

[0056] (5-{(1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-히드록시페닐)포름아미드

[0057] 5-{(1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0058] 5-{(1R)-2-[(2-{4-[2-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0059] 5-{(1R)-2-[(2-[3-(2-아다만틸)에톡시]페닐)에틸]아미노)-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

[0060] 4-{(1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀

- [0061] 5-((1R)-2-[(2-(3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐)-1,1-디메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온
- [0062] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.
- [0063] 특히 하기 화합물에 관심이 있다:
- [0064] 5-((1R)-2-[((1R,S)-2-(3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐)-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온
- [0065] 5-((1R)-2-[(2-(3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐)에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온
- [0066] 5-[(1R)-2-({2-[3-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸]-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온
- [0067] 5-((1R)-2-[(2-{3-(1-아다만틸)프로포시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온
- [0068] 5-((1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온
- [0069] 5-[(1R)-2-({2-[3-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸]-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온.
- [0070] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 상기 정의된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.
- [0071] 본 발명의 구현예에서, 약학 조성물은 치료적 유효량의 하나 이상의 기타 치료제를 추가로 포함한다.
- [0072] 또한 본 발명의 구현예에서, 약학 조성물은 흡입 투여용으로 제형화된다.
- [0073] 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 기타 치료제, 특히 코르티코스테로이드, 항콜린제 및 PDE4 저해제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약물과 조합될 수 있다.
- [0074] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 조합물은 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물, 및 플루티카손 프로피오네이트, 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -(-(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르 및 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-17 α -프로피오닐옥시-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-(2-옥소-테트라하이드로푸란-3S-일) 에스테르, 모메타손 푸로에이트, 3(R)-(2-히드록시-2,2-디티엔-2-일아세톡시)-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 및 (3R)-1-페네틸-3-(9H-잔テン-9-카르보닐)옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물을 포함한다.
- [0075] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 β 2 아드레날린 수용체 효능제를 포함하는 치료적 유효량의 약학 조성물을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, β 2 아드레날린 수용체 활성과 관련된 포유동물의 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다. 특히, 폐질환, 바람직하게는 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환인 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0076] 질환의 치료 방법은 또한 본 발명의 범주 내에서 조기진통, 녹내장, 신경 장애, 심장 장애 및 염증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료에 적용될 수 있다.
- [0077] 일반적 합성 절차
- [0078] 본 발명의 화합물은 본원에 기재되어 있는 방법 및 절차를 사용하거나 유사한 방법 및 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등) 이 제시되어 있다고 인식될 것이다. 또한 달리 설명되지 않는 한 다른 공정 조건을 사용할 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매로 변할 수 있으나, 이러한 조건은 통상의 최적화 절차로 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0079] 추가로, 당업자에게 자명한 바와 같이, 종래의 보호기는 특정 관능기가 원하지 않는 반응을 겪는 것을 방지하기 위해 필요할 수 있다. 특정 관능기에 대한 적합한 보호기와 보호 및 탈보호에 적합한 조건의 선택은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 다수의 보호기, 및 이의 도입 및 제거는 [T. W. Greene 및 G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999] 및 거기에 언급된 참고 문헌에 기재되어 있다.

- [0080] 본 발명의 화합물의 제조 방법은 본 발명의 추가의 구현예로서 제공되고, 하기 절차로 설명된다.
- [0081] 화학식 (I) 의 화합물의 제조를 위한 가장 통상적인 경로 중 하나를 하기 도 1 에 나타낸다.
- [0082] 화학식 (II) 의 아미노 출발 화합물은 시판되거나, 또는 문헌 (예를 들어, [Bioorg.Med.Chem. 8 (2000), 1762]; [J. Med. Chem., 2002, 45 (24), 5276] 및 US 2005/0043337 제조 84 참조) 에 그 자체로 공지되어 있다.
- [0083] 화학식 (II) 의 중간체는, 예를 들어, t-부틸옥시카르보닐 (BOC) 유도체에 의해 N-보호되어 화학식 (III) 의 중간체를 생성한다. 이 반응은 0 °C 내지 실온 범위의 온도에서 수산화나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산수소나트륨을 디클로로메탄, THF 또는 디옥산과 같은 용매에 첨가함으로써, 통상적으로 화학식 (II) 의 중간체를 중성 또는 염기성 조건 하에서 디터부틸디카르보네이트로 처리하여 수행된다.
- [0084] 화학식 (III) 의 보호된 유도체는 실온 내지 용매의 비점 범위의 온도에서, 탄산세슘, 탄산칼륨 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 첨가로, THF, DMF 또는 DMSO 와 같은 용매에서, 화학식 (IV) (식 중, X¹ 은 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트 또는 브로마이드와 같은 적합한 이탈기를 나타냄) 의 아디만틸 유도체와 알킬화된다.
- [0085] 화학식 (IV) 의 중간체는 전형적으로는 문헌 (US 3678137, WO 2002/092606 참조) 에 기재되어 있는 바와 같이 상응하는 알코올로부터 제조된다.
- [0086] 화학식 (V) 의 중간체의 화학식 (VI) 의 상응하는 아민으로의 N-탈보호는 보호기 P¹ 의 특성에 따라 수행된다. P¹ 이 BOC 기인 경우, 화학식 (V) 의 유도체는 실온 내지 40 °C 범위의 온도에서 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산 또는 디옥산 중 염화수소와 같은 산성 매질로 처리된다.
- [0087] 화학식 (VII) 의 중간체는 화학식 (VI) 의 아민 유도체와 화학식 (VII) (식 중, X² 는 브롬과 같은 적합한 이탈기를 나타내고, P² 는 트리알킬실릴기와 같은 산소 보호기이고, P³ 은 벤질과 같은 보호기 또는 (R¹ 과 함께) 아세토닐 라디칼임) 의 중간체의 알킬화에 의해 수득될 수 있다. 이 반응은 요오드화나트륨의 임의 첨가로, 80 내지 150 °C 범위의 온도에서 탄산수소나트륨 또는 3 차 아민기와 같은 산 제거제의 존재 하에 DMF, DMSO 또는 N-메틸피롤리돈과 같은 용매에서 수행된다.
- [0088] 화학식 (VII) 의 중간체는 문헌 (예를 들어, US2004059116, 실시예 9C; WO2004/011416, 실시예 2 및 WO2004/016578, 실시예 1ii 참조) 에 따라 제조될 수 있다.
- [0089] 화학식 (IX) 의 중간체를 생성하는 화학식 (VIII) 의 중간체의 산소 탈보호는, 실릴 보호기 (P²) 의 경우, 예를 들어 테트라부틸암모늄 플루오라이드 또는 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드와 같은 플루오라이드 이온의 존재 하에, 실온 내지 용매의 비점 범위의 온도에서 THF 와 같은 용매에서 일어난다.
- [0090] 대안적으로, 화학식 (VI) 의 중간체와 화학식 (X) (식 중, P³ 은 상기 정의된 바와 같음) 의 글리옥실 유도체를 환원제의 존재 하에 반응시켜, 화학식 (IX) 의 중간체를 직접 수득할 수 있다. 이 반응은 0 °C 내지 실온 범위의 온도에서 DMSO 와 메탄올의 혼합물과 같은 용매에서 수행된다. 환원제는 수소화붕소나트륨 또는 수소화시아노붕소나트륨과 같은 수소화물일 수 있다.
- [0091] 화학식 (X) 의 중간체는 문헌 (예를 들어, EP 147719, 실시예 2; US 4,753,962 상세한설명 54 및 GB 1247370, 실시예 1 참조) 에 기재되어 있는 바와 같이 제조된다.
- [0092] 표적 화합물 (I) 을 생성하는 화학식 (IX) 의 중간체의 탈보호는, 0-벤질 보호 (P³) 의 경우, 촉매로서 차콜상의 팔라듐을 사용하여 메탄올, THF 또는 이들의 혼합물과 같은 용매에서 화학식 (IX) 의 중합체의 수소화에 의해 수행될 수 있다.
- [0093] 하기 도 2 에 나타내는 대안적인 방식에서, 화학식 (VI) 의 중간체인 아민 유도체는 카르복실산 또는 에스테르와 같은 관능성 전구체를 갖는 화학식 (X I) 의 폐놀 유도체의 알킬화에 의해 제조될 수 있다.
- [0094] 화학식 (III) 의 중간체의 알킬화에 대해 기재된 바와 동일한 조건을 사용하여 화학식 (IV) (식 중, X¹ 은 상기 정의된 바와 같음) 의 알킬화제로 화학식 (X I) 의 중간체를 처리함으로써, 화학식 (X II) 의 중간체를 생성한다. 실온 내지 환류 범위의 온도에서 알코올성 매질 중에, 통상적으로는 수산화나트륨 또는 수산화리튬으로

에스테르 관능기를 가수분해한 후, 생성된 카르복실산은 Curtius 분해를 통해 화학식 (VI) 의 상응하는 아민 유도체로 변환될 수 있다. 이 반응은, 특히, 예를 들어 나트륨 아지드를 이용한 혼합 무수물의 처리에 의해 수득된 아실아지드를 톨루엔 또는 자일렌과 같은 비활성 용매에서 환류 가열시킴으로써 달성될 수 있다.

[0095] 실시예

일반. 시약, 출발 물질, 및 용매를 시판 공급사에게 구입하고, 받은 대로 사용하였다. 농축은 Buchi 회 전식 증발기를 사용하여 진공 하에 증발시키는 것을 지칭한다. 필요시, 지시된 용매계로 실리카 겔 (40 내지 63 μm)에서 플래시 크로마토그래피하여 반응 생성물을 정제하였다. 분광분석 데이터를 Varian Gemini 300 분광계 및 Varian Inova 400 분광계에서 기록하였다. 용점을 Buechi 535 장치에서 기록하였다. Gilson 피스톤 펌프 321, Gilson 864 진공 탈기기, Gilson 액체 취급기 215, Gilson 189 주입 모듈, Gilson Valvemate 7000, 1/1000 스플리터, Gilson 307 메이크-업 펌프, Gilson 170 다이오드 배열 검출기 및 Thermoquest Finnigan aQa 검출기를 장착한 Gilson 기기에서 HPLC-MS를 수행하였다. SunFire C18 역상 컬럼 (100 \AA , 5 μm , 19 x 100 mm, WATERS 사제)을 사용하여 반-분취 정제를 수행하였다.

[0097] 중간체 1. 3-[*(1E)-2-니트로프로프-1-엔-1-일*]페놀

3-히드록시벤즈알데하يد (20 g, 0.16 mol)의 아세트산 (40 mL) 용액에 니트로 에탄 (32 mL, 0.45 mol) 및 암모늄 아세테이트 (8 g, 0.1 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C 에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 400 mL의 수용액에 붓고, 침전물을 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 고체로 수득하였다 (23.68 g, 81%). MS (M $+$): 180.

[0099] 중간체 2. 1-(벤질옥시)-3-[*(1E)-2-니트로프로프-1-엔-1-일*]벤젠

중간체 1 (23.68 g, 0.13 mol)의 디메틸포름아미드 (175 mL) 용액에 수소화나트륨 (60%, 5.29 g, 0.13 mol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 벤질 브로마이드 (15.72 mL, 0.13 mol)를 혼합물에 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 표제 화합물을 수득하고 (26.46 g, 74%), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M $+$): 270.

[0101] 중간체 3. (*1R,S*)-1-[3-(벤질옥시)페닐]프로판-2-아민

중간체 2 (26.46 g, 0.1 mol)의 테트라하이드로푸란 (1ℓ) 용액을 수소화알루미늄리튬 (12 g, 0.32 mol)의 테트라하이드로푸란 (180 mL) 용액에 0°C 에서 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (12 mL), 수산화나트륨 4N (12 mL) 및 마지막으로 다시 물 (36 mL)을 용액에 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 수 분 동안 교반하고, 생성된 염을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세정하였다. 여과액의 유기층을 수상으로부터 분리시키고, 수산화나트륨 1N으로 염기 성화시키고 에테르, 에틸 아세테이트 및 염화메틸렌으로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (14.07 g, 60%). MS (M $+$): 242.

[0103] 중간체 4. tert-부틸 {(*1R,S*)-2-[3-(벤질옥시)페닐]-1-메틸에틸}-카르바메이트

중간체 3 (14.07 g, 60 mmol)의 테트라하이드로푸란 (200 mL)과 메탄올 (10 mL)의 혼합물 용액을 boc 무수물 (13.36 g, 60 mmol)의 테트라하이드로푸란 (50 mL) 용액에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을 염화메틸렌에 용해시키고 유기층을 물로 수회 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 오일을 수득하고 (19.91 g, 98%), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M $+$): 342.

[0105] 중간체 5. tert-부틸 [(*1R,S*)-2-(3-히드록시페닐)-1-메틸에틸]-카르바메이트

중간체 4 (19.91 g, 60 mmol)의 메탄올 (350 mL) 용액에 차콜 상의 팔라듐 (10%, 1 g)을 첨가하였다. 혼합물을 40 psi에서 밤새 수소화시켰다. 촉매를 Celite®를 통해 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 표제 화합물을 오일로서 수득하고 (14.6 g; 99.1%), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M $+$): 252.

[0107] 중간체 6. 2-(1-아다만틸)에틸 4-메틸벤젠솔포네이트

1-아다만탄에탄올 (3.06 g, 16.9 mmol)과 트리에틸아민 (2.8 mL, 20.1 mmol)의 염화메틸렌 (30 mL) 용액에 4-메틸벤젠-1-솔포닐 클로라이드 (3.88 g, 20.3 mmol)의 염화메틸렌 (40 mL) 중 혼탁액을 0°C 에서 첨가하였

다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 얼음 및 암모니아 50 % 수용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 펜탄으로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (5.4 g, 90 %). MS (M^+): 335.

[0109] 중간체 7. tert-부틸 (2-{(1R,S)-2-(1-아다만틸)에톡시}페닐)-1-메틸에틸)카르바메이트

[0110] 중간체 5 (3.5 g, 11.7 mmol) 의 디메틸포름아미드 (50 mL) 용액에 중간체 6 (5.8 g, 17.5 mmol) 의 디메틸포름아미드 (50 mL) 용액 및 탄산세슘 (5.7 g, 17.5 mmol) 을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에 50 °C 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 끓고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 미정제 오일을, 헥산/에틸 아세테이트 (10:1) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (4.17 g, 45 %) 을 무색 오일로서 수득하였다. MS (M^+): 414.

[0111] 중간체 8. (1R,S)-1-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}프로판-2-아민

[0112] 중간체 7 (5.6 g, 6.7 mmol) 의 디옥산 (15 mL) 용액에 염화수소 (디옥산 중 4M, 15 mL) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하고 (1.9 g, 81 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M^+): 349.

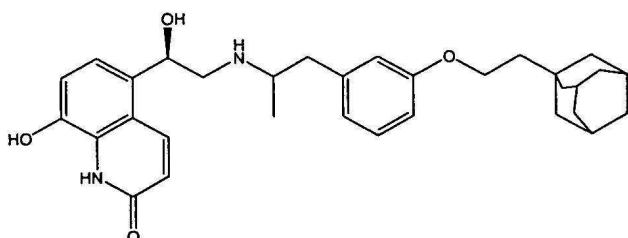
[0113] 중간체 9. 5-((1R)-2-{(1R,S)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노}-1-{[tert-부틸(디메틸실릴)옥시]에틸)-8-(벤질옥시)-퀴놀린-2(1H)-온

[0114] 중간체 8 (1.54 g, 4.9 mmol) 과 (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (1.6 g, 3.2 mmol) 의 N-메틸파롤리디논 (6 mL) 용액에 요오드화나트륨 (0.74 g, 4.9 mmol) 및 탄산수소나트륨 (0.83 g, 9.8 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C 에서 6 시간 동안 가열하고, 물에 부었다. 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염화암모늄으로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을, 헥산/에틸 아세테이트 (3:1 내지 1:1) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하고 (0.81 g, 34 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M^+): 722.

[0115] 중간체 10. 5-{(1R)-2-[((1R,S)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0116] 중간체 9 (0.81 g, 1.12 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (9 mL) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (테트라하이드로푸란 중 1M, 2 mL) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 염화메틸렌 및 물을 첨가하여 미정제물을 분액하였다. 유기층을 물로 수회 세정하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 표제 화합물을 거품으로 수득하고 (0.68 g, 99 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M^+): 607.

[0117] 실시예 1. 5-{(1R)-2-[((1R,S)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온.



[0118]

[0119] 중간체 10 (0.68 g, 1.12 mmol) 의 메탄올 (30 mL) 과 몇 방울의 테트라하이드로푸란의 혼합물 용액에 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.07 g) 을 첨가하였다. 혼합물을 풍선압 하에 실온에서 밤새 수소화시켰다. 촉매를 Celite® 를 통해 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을 에테르로 처리하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.48 g, 85 %).

[0120] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 디메틸솔UBLE이트- D^6): 1.52-1.74 (bs, 17H); 1.96 (bs, 3H); 2.53-2.55 (m, 2H); 2.81-2.91 (m, 2H); 3.98-4.04 (m, 1H); 5.11 (bs, 1H); 6.56 (d, $J=9.8$ Hz, 1H); 6.72-6.8 (m, 4H); 6.96 (d,

$J=8.1\text{ Hz}, 1\text{H}$; 7.11 (d, $J=8.1\text{ Hz}, 1\text{H}$); 7.2 (q, $J=7.14\text{ Hz}, 1\text{H}$); 8.2 (d, $J=9\text{ Hz}, 1\text{H}$).

[0121] MS (M^+): 517.

중간체 11. 4-[$(1E)$ -2-나트로프로프-1-에-1-일]페놀

[0123] 중간체 1 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 4-히드록시벤즈알데히드 (15 g, 0.12 mol), 나트로에탄 (24 mL, 0.33 mol) 및 암모늄 아세테이트 (5.9 g, 0.08 mol)로부터 수득하였다 (반응 시간: 20 시간). 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (15.4 g, 70%). MS (M^+): 180.

중간체 12. 1-(벤질옥시)-4-[$(1E)$ -2-나트로프로프-1-에-1-일]벤젠

[0125] 중간체 2 에 대해 기재된 동일한 절차를 사용하여, 중간체 11 (15.37 g, 90 mmol), 수소화나트륨 (60 %, 3.4 g) 및 벤질 브로마이드 (10.2 g, 90 mmol)로부터 수득하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하고 (21.3 g, 92 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M^+): 270.

중간체 13. ($1R,S$)-1-[4-(벤질옥시)페닐]프로판-2-아민

[0127] 중간체 3 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 12 (21.3 g, 0.08 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (9 g, 0.24 mol)으로부터 수득하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하고 (19.1 g, 61 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M^+): 242.

중간체 14. 4-(($2R,S$)-2-아미노프로필)페놀

[0129] 중간체 5 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 13 (11.6 g, 48 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.4 g)으로부터 수득하였다. 수득된 잔류물을 에틸 에테르로 결정화시켜 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (4.9 g, 67%). MS (M^+): 152.

중간체 15. tert-부틸 [($1R,S$)-2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸]카르바메이트

[0131] 중간체 14 (4.9 g, 32.4 mmol) 의 디옥산 (10 mL) 용액에 탄산칼륨 (9 g, 64.8 mmol), 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (7.8 g, 35.6 mmol) 의 디옥산 (10 mL) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 미정제물을 분액하였다. 유기층을 탄산수소나트륨 용액, 염화암모늄 및 염수로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 오일로서 수득하고 (8.1 g, 95 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M^+): 252.

중간체 16. tert-부틸 (2-{4-[$(1R,S$)-2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)카르바메이트

[0133] 중간체 15 (1 g, 4.3 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (6 mL) 의 용액 및 1-아다만탄에탄올 (0.77 g, 4.2 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (6 mL) 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트 (2.9 mL, 6.4 mmol) 와 트리페닐포스핀 (1.6 g, 6.4 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (4 mL) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 48 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 염화메틸렌과 물을 첨가하여 분액하였다. 유기층을 물, 탄산수소나트륨 (4 %) 및 염수로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을, 헥산/에틸 아세테이트 (30:1)로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.39 g, 22%). MS (M^+): 414.

중간체 17. ($1R,S$)-1-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}프로판-2-아민

[0135] 중간체 16 (0.3 g, 0.75 mmol) 의 메탄올 중 염화수소 1.25M 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하고 (0.23 g, 97 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M^+): 314.

중간체 18. 5-(($1R$)-2-{(($1R,S$)-2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노}-1-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-8-(벤질옥시)-퀴놀린-2(1H)-온

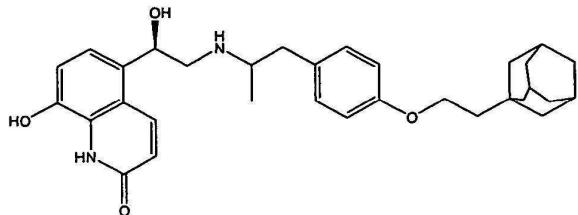
[0137] 중간체 17 (0.3 g, 0.93 mmol) 과 (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (0.44 g, 0.9 mmol) 의 디메틸 슬록사이드 (4.5 mL) 용액에 요오드화나트륨 (0.2 g, 1.3 mmol) 및 탄산수소나트륨 (0.2 g, 2.7 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 85 °C에서 6 시간 동안 가열하고, 물에 부었다. 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염화암모늄으로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을, 헥산/에틸 아세테이트 (3:1 내지 1:1)로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 백색 거품으로 수득하였다 (0.3 g, 35%). MS

(M⁺): 722.

[0138] 중간체 19. 5-{(1R)-2-[((1R,S)-2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0139] 중간체 18 (0.21 g, 0.3 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (20 mL) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.155 g, 0.59 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 염화메틸렌과 물을 첨가하여 미정제물을 분액하고, 유기층을 물로 수회 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하고 (0.17 g, 95 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 607.

[0140] 실시예 2. 5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)-아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온.



[0141]

[0142] 실시예 1 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 19 (0.15 g, 0.25 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.03 g) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 48 시간). 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올/암모니아 (40:4:0.2) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.056 g, 44 %).

[0143] ¹H-NMR (300 MHz, 디메틸суլ포사이드-D⁶): 0.88 (d, J=5.22 Hz, 3H); 1.55–1.57 (m, 8H); 1.60–1.64 (m, 5H); 1.90–1.93 (m, 3H); 2.39–2.77 (bs, 7H); 3.35 (bs, 3H); 3.90–3.96 (m, 2H); 4.96 (s, 1H); 6.5 (d, J=9.6 Hz, 1H); 6.75–7.05 (m, 6H); 8.15 (d, J=9.6 Hz, 1H).

[0144] MS (M⁺): 517.

[0145] 중간체 20. tert-부틸 [2-(4-히드록시페닐)에틸]카르바메이트

[0146] 4-(2-아미노에틸)페놀 (2 g, 14.5 mmol) 의 디옥산 (12 mL) 과 물 (30 mL) 의 혼합물을 용액에 탄산칼륨 (2 g, 14.8 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.2 g, 14.6 mmol) 의 디옥산 (15 mL) 용액을 0 °C 에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 미정제물을 분액하고, 유기층을 물 및 탄산수소나트륨 (4 %) 으로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 표제 화합물을 오일로서 수득하고 (3.4 g, 99 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 238.

[0147] 중간체 21. tert-부틸 (2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)-카르바메이트

[0148] 중간체 7 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 20 (0.12 g, 0.51 mmol), 중간체 6 (0.2 g, 0.51 mmol) 및 탄산세슘 (0.165 g, 0.51 mmol) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 24 시간). 미정제물을, 헥산/에틸 아세테이트 (10:1) 을 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.167 g, 80 %) 을 무색 오일로서 수득하였다. MS (M⁺): 400.

[0149] 중간체 22. (2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아민

[0150] 중간체 17 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 메탄올 중 염화수소 1.25M 중의 중간체 21 (0.167 g, 1.42 mmol) 로부터 수득하였다. 용매를 제거하여 표제 화합물을 백색 고체 염으로서 수득하고 (0.127 g, 98 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 300.

[0151] 중간체

23.

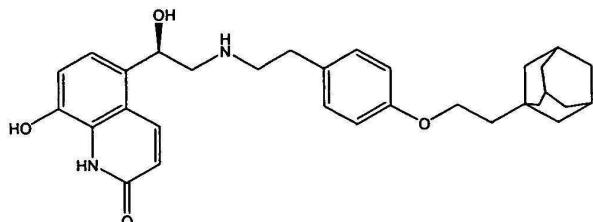
5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]에틸}-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0152] 중간체 18 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 22 (0.26 g, 0.87 mmol), (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (0.4 g, 0.82 mmol), 요오드화나트륨 (0.18 g, 1.2 mmol) 및 탄산수소나트륨 (0.2 g, 2.4 mmol) 으로부터 수득하였다. 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 헥산/에틸 아세테이트 (3:1 내지 5:1) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.157 g, 27 %). MS (M⁺): 708.

[0153] 중간체 24. 5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0154] 중간체 19 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 23 (0.15 g, 0.22 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.092 g, 0.35 mmol) 로부터 수득하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하고 (0.1 g, 78 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 593.

[0155] 실시예 3. 5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온.



[0156]

[0157] 실시예 1 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 24 (0.1 g, 0.17 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.02 g) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 밤새). 수득된 미정제물을 에테르로 분쇄하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.081 g, 95 %).

[0158] ¹H-NMR (300 MHz, 디메틸суլ포사이드-D⁶): 1.48–1.7 (m, 14H); 1.93 (bs, 3H); 2.88–3.18 (m, 7H); 3.98 (t, J=7.1 Hz, 2H); 5.41 (s, 1H); 6.19 (bs, 1H); 6.58 (d, J=10.1 Hz, 1H); 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.0 (d, J=7.9 Hz, 1H); 7.11–7.17 (m, 3H); 8.2 (d, J=10.1 Hz, 1H); 10.53 (bs, 1H).

[0159] MS (M⁺): 503.

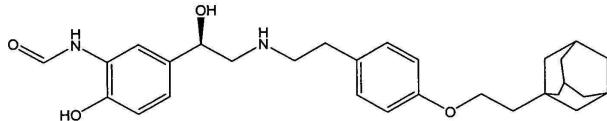
[0160] 중간체 25. [5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]에틸}-2-(벤질옥시)페닐]-포름아미드

[0161] 중간체 22 (0.4 g, 1.34 mmol) 와 (R)-N-(2-(벤질옥시))-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)페닐)포름아미드 (0.62 g, 0.82 mmol) 의 디메틸 솔풀사이드 (3 mL) 용액에 요오드화나트륨 (0.59 g, 3.99 mmol) 및 탄산수소나트륨 (0.67 g, 8.03 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 130 °C 에서 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 끓고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 표제 화합물을 황색 거품으로 수득하고 (0.84 g, 73 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 684.

[0162] 중간체 26. [5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(벤질옥시)페닐]포름아미드

[0163] 중간체 25 (1.23 g, 1.44 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (20 mL) 용액에 실리카 젤 상의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1 내지 1.5 mmol/g, 2 g) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 우선 실온에서 밤새 교반한 후, 45 °C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 실리카를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 유기층을 물로 수회 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을, 클로로포름/메탄올 (75:1) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.36 g, 61 %). MS (M⁺): 569.

[0164] 실시예 4. (5-{(1R)-2-[{(2-{4-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸}-2-히드록시페닐)포름아미드.



[0165]

[0166] 중간체 26 (0.32 g, 0.56 mmol)의 메탄올 (5 ml)과 테트라하이드로푸란 (5 ml)의 혼합물을 용액에 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.03 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 psi에서 3일 동안 수소화시켰다. 촉매를 Celite®를 통해 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을, 클로로포름/메탄올 (6:1)로 용출시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.102 g, 37 %).

[0167]

¹H-NMR (300 MHz, 디메틸су폴사이드-D⁶): 1.48–1.7 (m, 16H); 1.92 (bs, 3H); 2.60–2.64 (m, 4H); 2.75 (bs, 2H); 3.97 (t, J=7.14 Hz, 2H); 4.5 (s, 1H); 6.80–6.83 (m, 4H); 7.08 (d, J=8.2 Hz, 2H); 8.03 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 9.56 (s, 1H).

[0168]

MS (M⁺): 479.

[0169]

중간체

27.

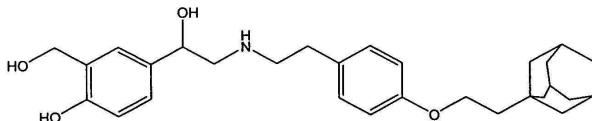
2-[(2R,S)-2-{4-[2-(1-adamantyl)ethyl]amino}-1-[4-(벤질옥시)-3-(히드록시메틸)페닐]에틸]에탄올

[0170]

중간체 22 (0.32 g, 1.1 mmol)와 1-(4-(벤질옥시)-3-(히드록시메틸)페닐)-2,2-디히드록시에타논 (0.32 g, 1.13 mmol)의 테트라하이드로푸란 (5 ml)과 메탄올 (5 ml)의 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (0.12 g, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 미정제물을 분액시키고, 유기층을 물 및 탄산수소나트륨 (4 %)으로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 미정제물을, 클로로포름/메탄올 (75:1 내지 25:1)로 용출시키고 실리카겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.158 g, 25 %). MS (M⁺): 556.

[0171]

실시예 5. 4-{2-[(2-{4-[2-(1-adamantyl)ethyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(히드록시메틸)페닐]-2-(히드록시메틸)페놀.



[0172]

[0173] 중간체 27 (0.158 g, 0.26 mmol)의 메탄올 (16 ml) 용액에 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.03 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 풍선압 하에 24시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 Celite®를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 표제 화합물을 푸마레이트로 수득하였다 (0.077 g, 62 %).

[0174]

¹H-NMR (300 MHz, 디메틸су폴사이드-D⁶): 1.48–1.7 (m, 14H); 1.93 (bs, 3H); 2.80–2.99 (m, 6H); 3.98 (t, J=6.59 Hz, 2H); 4.47 (s, 2H); 4.72 (d, J=7.9 Hz, 1H); 6.49 (s, 1H); 6.73 (d, J=8.24 Hz, 1H); 6.85 (d, J=8.24 Hz, 1H); 7.03 (d, J=7.96 Hz, 1H); 7.12 (d, J=7.96 Hz, 1H); 7.3 (s, 1H, 푸마릭). MS (M⁺): 466.

[0175]

중간체 28. 3-(2-아미노에틸)페놀.

[0176]

2-(3-메톡시페닐)에탄아민 (10 g, 66.1 mmol)의 브롬화수소산 (48 %, 67 ml) 수용액을 140 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을 염화메틸렌과 헥сан (1:1)의 혼합물로 세정하였다. 표제 화합물을 회색 오일로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 138.

[0177] 중간체 29. tert-부틸 [2-(3-히드록시페닐)에틸]카르바메이트

[0178]

중간체 20에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 28 (11 g, 80.2 mmol), 탄산칼륨 (23.1 g) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (11.2 g, 51.3 mmol)로부터 수득하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하고 (10.8 g) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 238.

[0179]

중간체 30. tert-부틸 (2-{3-[2-(1-adamantyl)에톡시]페닐}에틸)-카르바메이트

[0180] 중간체 29 (10 g, 2.37 mmol)의 디메틸포름아미드 (75 mL) 용액에 수소화나트륨 (60 %, 1.18 g)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 중간체 44 (5.9 g, 22.8 mmol)의 디메틸포름아미드 (25 mL) 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 미정제물을 분액하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제화합물을 고체로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 400.

[0181] 중간체 31. (2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아민

[0182] 중간체 30 (7 g, 17.5 mmol)의 디옥산 (70 mL) 용액에 염화수소 (디옥산 중 1.25M, 25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과하고, 디옥산 및 에테르로 세정하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올/암모늄 (40:4:0.2)으로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (2.6 g, 50 %). (M⁺): 300.

[0183] 중간체 32.

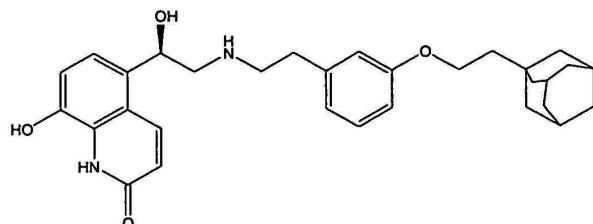
5-((1R)-2-[(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]에틸)-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0184] 중간체 31 (0.51 g, 1.7 mmol)의 디메틸 술폭사이드 (1.5 mL) 용액 및 (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (1.06 g, 2.17 mmol)의 디메틸 술폭사이드 (2 mL) 용액에 탄산수소나트륨 (0.53 g, 6.37 mmol) 및 요오드화나트륨 (0.970 g, 6.47 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 끓고, 여과하였다. 미정제물을, 염화메틸렌으로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.84 g, 63 %). MS (M⁺): 708.

[0185] 중간체 33. 5-((1R)-2-[(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0186] 중간체 32 (0.48 g, 0.68 mmol)의 테트라하이드로푸란 (12 mL) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.284 g, 1.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 미정제물을 분액하였다. 유기층을 물로 수회 세정하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.375 g, 88 %). MS (M⁺): 593.

[0187] 실시예 6. 5-((1R)-2-[(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0188]

[0189] 실시예 1에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 33 (0.365 g, 0.62 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.075 g)으로부터 수득하였다 (반응 시간: 20 시간). 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올/암모늄 (40:2.5:0.1)으로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.113 g, 65 %).

[0190] ¹H-NMR (300 MHz, 디메틸술폭사이드-D⁶): 1.57-1.73 (m, 14H); 1.96 (bs, 3H); 2.84 (bs, 6H); 2.94 (t, J=6.5 Hz, 2H); 4.00 (t, J=7.14 Hz, 2H); 5.11 (bs, 1H); 6.50 (d, J=9.69 Hz, 1H); 6.75 (m, 3H); 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.07 (d, J=7.96 Hz, 1H); 7.19 (d, J=7.45 Hz, 1H); 8.06 (d, J=8.69 Hz, 1H).

[0191]

MS (M⁺): 503.

[0192] 중간체 34. 1-아다만틸메틸 트리플루오로메탄술포네이트

[0193] 1-아다만탄메탄올 (5 g, 30.07 mmol)의 염화메틸렌 (23 mL) 용액 및 에틸디이소프로필 아민 (5.76 mL, 33.07 mmol)에 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (5.55 mL, 33.05 mmol)의 염화메틸렌 (5 mL) 용액을 -50 °C에서 첨가하였다. 반응물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올/암모늄 (40:2.5:0.1)으로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (4.0 g, 65 %). MS (M⁺): 303.

가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을, 헥산/에틸 아세테이트 (20:5)로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (5.5 g, 61%).

[0194] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.09 (s, 2H); 2.05 (bs, 3H); 1.59–1.78 (m, 12H).

중간체 35. tert-부틸 {2-[4-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸}-카르바메이트

[0196] 중간체 34 (4.2 g, 14.07 mmol)의 무수 디메틸포름아미드 (12 mL) 용액 및 중간체 20 (0.98 g, 4.14 mmol)의 무수 디메틸포름아미드 (2 mL) 용액에 탄산세슘 (1.8 g, 5.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65 °C에서 72 시간 동안 교반하였다. 미정제물을 물에 끓고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 수산화나트륨 2N 용액, 물 및 염수로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 표제 화합물을 오일로서 수득하고 (1.3 g, 67%) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M^+): 386.

중간체 36. {2-[4-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸}아민

[0198] 중간체 17에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 메탄올 중 염화수소 1.25M 중의 중간체 35 (1.3 g, 3.37 mmol)로부터 수득하였다. 수득된 침전물을 여과로 분리시켜, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.84 g, 87%). MS (M^+): 286.

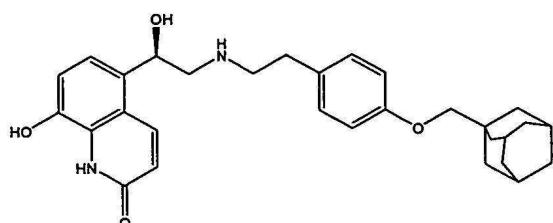
중간체 37. 5-((1R)-2-(2-[4-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸)아미노)-1-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0200] 중간체 32에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 36 (0.162 g, 0.57 mmol), (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (0.205 g, 0.42 mmol), 탄산수소나트륨 (0.216 g, 2.57 mmol) 및 요오드화나트륨 (0.184 g, 1.23 mmol)으로부터 수득하였다 (반응 시간: 3 시간). 미정제물을, 헥산/에틸 아세테이트 (3:1 내지 1:1)로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.104 g, 32%). MS (M^+): 694.

중간체 38. 5-[(1R)-2-(2-[4-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸)아미노]-1-히드록시에틸]-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0202] 중간체 33에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 테트라하이드로푸란 (3 mL) 중 중간체 37 (0.243 mg, 0.35 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.16 g, 0.61 mmol)로부터 수득하였다. 헥산으로 처리하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.17 g, 80%). MS (M^+): 579.

실시예 7. 5-[(1R)-2-(2-[4-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸)아미노]-1-히드록시에틸]-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0204]

[0205] 실시예 1에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 38 (0.17 g, 0.32 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10%, 0.034 g)으로부터 수득하였다 (반응 시간: 2 일). 수득된 미정제물을 에테르로 분쇄하고, 여과하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.102 g, 69%).

[0206] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 디메틸суլ포사이드- D_6): 1.66–1.79 (m, 12H); 2.02 (bs, 3H); 2.99 (bs, 2H); 3.19 (bs, 2H); 3.54 (bs, 2H); 5.4 (bs, 1H); 6.61 (d, $J=9.89$ Hz, 1H); 6.93 (d, $J=8.51$ Hz, 2H); 7.05 (d, $J=8.24$ Hz, 1H); 7.19–7.21 (m, 3H); 8.29 (d, $J=9.89$ Hz, 1H); 10.57 (d, $J=10.4$ Hz, 1H).

[0207] MS (M^+): 489.

중간체 39. 3-(1-아다만틸메톡시)벤즈알데히드

[0209] 3-히드록시벤즈알데히드 (0.54 g, 4.42 mmol)의 디메틸 술포사이드 (5 mL) 용액에 수소화나트륨 (60%, 0.186

g) 을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 후, 중간체 34 (1.32 g, 4.42 mmol) 의 디메틸 술폭사이드 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 48 시간 동안 교반하고, 혼합물을 물에 끓고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 수산화나트륨 2N 용액, 물 및 염수로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을, 헥산/에틸 아세테이트 (10:1)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.493 g, 41%).

[0210] 중간체 40. 1-아다만틸메틸 3-[*(E*)-2-니트로비닐]페닐 에테르

중간체 1에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 39 (0.49 g, 1.81 mmol), 암모늄 아세테이트 (0.1 g, 1.3 mmol) 및 니트로메탄 (0.213 g, 3.48 mmol)으로부터 수득하였다 (반응 시간: 36 시간). 표제 화합물을 수득하고 (0.54 g, 58%) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M+): 314.

[0212] 중간체 41. {2-[3-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸}아민

중간체 3에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 40 (0.165 g, 0.53 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (0.066 g, 1.74 mmol)으로부터 수득하였다 (반응 시간: 3 시간). 미정제물을, 클로로포름으로 용출시켜 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.174 g, 50%). MS (M+): 286.

[0214] 중간체 42. 5-((1*R*)-2-{2-[3-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸}아미노)-1-{[tert-부틸(디메틸실릴)옥시]에틸}-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

중간체 41 (0.117 g, 0.41 mmol)의 디메틸 술폭사이드 (0.8 mL) 용액 및 (*R*)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (0.2 g, 0.41 mmol)의 디메틸 술폭사이드 (0.8 mL) 용액에 탄산수소나트륨 (0.103 g, 1.23 mmol) 및 요오드화나트륨 (0.092 g, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 150 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 끓고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에테르 및 에틸 아세테이트로 세정하였다. 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하고 (0.231 g, 57%) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M+): 694.

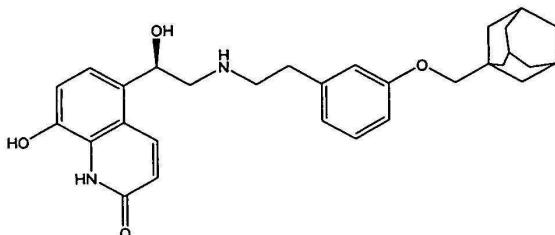
[0216] 중간체 43. 5-[(1*R*)-2-{2-[3-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸}아미노]-1-히드록시에틸]-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

중간체 33에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 42 (0.231 g, 0.33 mmol)의 테트라하이드로푸란 (10 mL) 용액 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.177 g, 0.56 mmol)로부터 수득하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올/암모늄 (40:2.5:0.1)으로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.075 g, 39%). MS (M+): 579.

[0218] 실시예

8.

5-[(1*R*)-2-{2-[3-(1-아다만틸메톡시)페닐]에틸}아미노]-1-히드록시에틸]-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온.



[0219]

중간체 43 (0.075 g, 0.13 mmol)의 메탄올 (3 mL)과 테트라하이드로푸란 (1 mL)의 혼합물 용액에 몇 방울의 메탄올 중 염화수소 1.25M 및 차콜 상의 팔라듐 (10%, 0.015 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 풍선압 하에 밤새 수소화시켰다. 촉매를 Celite®를 통해 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을 에테르로 처리하고, 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.055 g, 82%).

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 디메틸술폭사이드- D_6^6): 1.62–1.75 (m, 12H); 1.98 (bs, 3H); 2.93–3.20 (m, 4H); 3.51 (s, 2H); 5.42 (bs, 1H); 6.57 (d, $J=9.89$ Hz, 1H); 6.80–6.82 (m, 3H); 7.00 (d, $J=8.24$ Hz, 1H); 7.16 (d, $J=8.24$ Hz, 1H); 7.22 (t, $J=7.96$ Hz, 1H); 8.23 (d, $J=9.89$ Hz, 1H); 10.5 (s, 1H).

[0222] MS (M⁺): 489.

중간체 44. 2-(1-아다만틸)에틸 메탄솔포네이트

1-아다만틸에탄올 (3 g, 16.64 mmol) 의 염화메틸렌 (50 mL) 용액 및 트리에틸아민 (2.8 mL, 19.95 mmol) 을 10 분 동안 교반하였다. 이어서, 메탄솔포닐 클로라이드 (1.55 mL, 20.03 mmol) 를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하였다. 염화메틸렌과 탄산수소나트륨 (4 %) 용액을 첨가하여 미정제 물을 분액하였다. 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하고 (4.1 g, 96 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

중간체 45. 3-(1-아다만틸)프로판니트릴

중간체 44 (4.1 g, 16.01 mmol) 의 디메틸 솔포사이드 (18 mL) 용액에 시안화나트륨 (0.98 g, 20 mmol) 을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C 에서 1.5 시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 에테르와 물을 첨가하여 미정제물을 분액하고, 유기층을 물로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하고 (2.9 g, 98 %) 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

중간체 46. 3-(1-아다만틸)프로판산

중간체 45 (2.9 g, 15.76 mmol) 의 에탄올 (20 mL) 용액에 수산화칼륨 (6.2 g, 110.5 mmol) 을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 물과 에테르를 첨가하여 미정제물을 분액하였다. 수성층을 에테르로 2 회 세정한 후, 염산 2N 으로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (2.9 g, 88 %).

중간체 47. 메틸 3-(1-아다만틸)프로파노에이트

중간체 46 (2.9 g, 13.98 mmol) 의 메탄올 (22.6 mL) 용액에 황산 (0.4 mL, 6.94 mmol) 을 0 °C 에서 15 분 동안 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 미정제물을 분액하였다. 유기층을 탄산수소나트륨 (4 %) 용액, 물 및 염수로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 표제 화합물을 적색 오일로서 수득하고 (2.9 g, 95 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

중간체 48. 3-(1-아다만틸)프로판-1-올

중간체 47 (3.89 g, 17.49 mmol) 의 무수 테트라하이드로푸란 (5 mL) 용액을 아르곤 하에 0 °C 에서 수소화알루미늄리튬 (0.74 g, 19.5 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (22 mL) 용액에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (20 mL), 수산화나트륨 4N (20 mL) 및 마지막으로 다시 물 (40 mL) 을 0 °C 에서 용액에 첨가하였다. 혼합물을 몇분 동안 교반하고, 생성된 염을 Celite® 패드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하고 (3.3 g, 97 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

중간체 49. 3-(1-아다만틸)프로필 메탄솔포네이트

중간체 44 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 염화메틸렌 (40 mL) 중 중간체 48 (2.28 g, 11.73 mmol), 트리에틸아민 (4 mL, 27.9 mmol) 및 메탄솔포닐 클로라이드 (2.18 mL, 28.1 mmol) 로부터 수득하였다. 염화메틸렌과 물을 첨가하여 수득된 미정제물을 분액하고, 유기층을 탄산수소나트륨 (4 %) 용액, 물 및 염수로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하고 (2.4 g, 99 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

중간체 50. tert-부틸 (2-{4-[3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에틸)-카르바메이트

중간체 7 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 20 (0.62 g, 2.60 mmol), 중간체 49 (0.92 g, 3.39 mmol) 및 탄산세슘 (1.1 g, 3.38 mmol) 으로부터 수득하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 표제 화합물 (1.21 g, 79 %) 을 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

중간체 51. 2-{4-[3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에탄아민

중간체 17 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 메탄올 중 염화수소 1.25 M 중의 중간체 50 (1.2 g, 2.94 mmol) 으로부터 수득하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 표제 화합물을 염으로서 수득하고 (0.62 g, 67 %), 추가

의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 314.

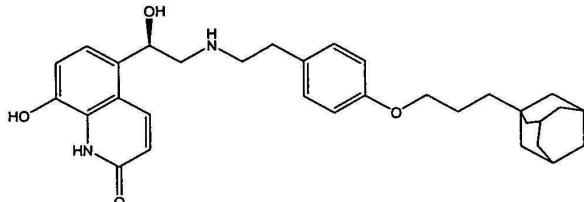
[0239] 중간체 52. 5-((1R)-2-[(2-{4-[3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에틸)-아미노]-1-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0240] 중간체 32 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 51 (0.62 g, 1.97 mmol), (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (0.96 g, 1.97 mmol), 요오드화나트륨 (0.06 g, 0.4 mmol) 및 탄산수소나트륨 (0.33 g, 3.94 mmol) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 1.5 시간). 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (90:1 내지 90:1) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.6 g, 35 %). MS (M⁺): 722.

[0241] 중간체 53. 5-((1R)-2-[(2-{4-[3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에틸)-아미노]-1-히드록시에틸)-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0242] 중간체 19 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 52 (0.6 g, 0.84 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.45 g, 1.44 mmol) 로부터 수득하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (90:6) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.4 g, 78 %). MS (M⁺): 607

[0243] 실시예 9. 5-((1R)-2-[(2-{3-[3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온.



[0244]

[0245] 실시예 1 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 53 (0.33 mg, 0.55 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.04 g) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 2 일). 에테르 및 염화메틸렌으로 수득된 미정제물을 분쇄하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.21 g, 74 %).

[0246] ¹H-NMR (300 MHz, 디메틸솔록사이드-D⁶): 1.10-1.17 (m, 2H); 1.46 (bs, 6H); 1.64 (bs, 8H); 1.92 (bs, 3H); 2.9-3.18 (m, 4H); 3.89 (t, J= 6.6 Hz, 3H); 5.4 (bs, 1H); 6.18 (bs, 1H); 6.57 (d, J=9.9 Hz, 1H); 6.87 (d, J=8.24 Hz, 2H); 7.00 (d, J=8.24 Hz, 1H); 7.15 (dd, J=8.24, 5.77 Hz, 3H); 8.22 (d, J=9.89 Hz, 1H); 10.5 (bs, 1H).

[0247] MS (M⁺): 407.

[0248] 중간체 54. tert-부틸 {2-[3-(벤질옥시)페닐]에틸}카르바메이트

[0249] 2-(3-(벤질옥시)페닐)에탄아민 (2.87 g, 12.63 mmol) 의 디옥산 (110 mL) 용액에 수산화나트륨 (0.5 g, 12.65 mmol) 의 수용액 (5 mL) 을 5 °C 에서 첨가하였다. 이어서, 디-tert-부틸디카르보네이트 (2.76 g, 12.65 mmol) 의 디옥산 (20 mL) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 5 °C 에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 미정제물을 분액하였다. 유기층을 물로 세정하고, 미정제물을, 헥산/에틸 아세테이트 (15:1) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (1.43 g, 34 %). MS (M⁺): 328.

[0250] 중간체 55. tert-부틸 [2-(3-히드록시페닐)에틸]카르바메이트

[0251] 중간체 54 (1.4 g, 4.37 mmol) 의 메탄올 (50 mL) 용액에 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.143 g) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 풍선압 하에 실온에서 밤새 수소화시켰다. 촉매를 Celite® 을 통해 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 238.

[0252] 중간체 56. tert-부틸 (2-{3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐)에틸-카르바메이트

[0253] 중간체 7에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 55 (0.94 g, 3.97 mmol), 중간체 49 (1.4 g, 5.18 mmol) 및 탄산세슘 (1.6 g, 5.16 mmol) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 밤새). 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 고체로서 수득하고 (1.8 g, 98 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 414.

[0254] 중간체 57. 2-{3-[3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에탄아민

[0255] 중간체 17에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 메탄올 중 염화수소 1.25 M 중의 중간체 56 (1.8 g, 4.38 mmol) 으로부터 수득하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 표제 화합물을 염으로서 수득하고 (1 g, 68 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 314.

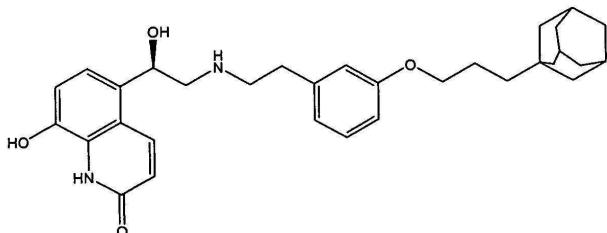
[0256] 중간체 58. 5-((1R)-2-[(2-{3-[3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에틸)-아미노]-1-{{tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸}-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0257] 중간체 32에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 57 (0.64 g, 2.04 mmol), (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (0.99 g, 2.04 mmol), 탄산수소나트륨 (0.34 g, 4.07 mmol) 및 요오드화나트륨 (0.06 g, 0.41 mmol) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 1 시간). 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (90:1 내지 90:2)로 용출시키고 실리카 겔을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.48 g, 33 %). MS (M⁺): 722.

[0258] 중간체 59. 5-((1R)-2-[(2-{3-[3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에틸)-아미노]-1-히드록시에틸)-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0259] 중간체 19에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 중간체 58 (0.48 g, 0.67 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.36 g, 1.13 mmol)로부터 수득하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (90:4)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.25 g, 62 %). MS (M⁺): 607.

[0260] 실시예 10. 5-((1R)-2-[(2-{4-[3-(1-아다만틸)프로폭시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0261]

[0262] 실시예 1에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 59 (0.25 g, 0.42 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.025 g) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 3 일). 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (30:1 내지 10:1)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.031 g, 20 %).

[0263] ¹H-NMR (300 MHz, 디메틸суլ포사이드-D⁶): 1.16-1.24 (m, 2H); 1.47 (bs, 6H); 1.64 (bs, 8H); 2.51 (bs, 3H); 2.85-3.1 (m, 6H); 3.90 (t, J=6.32 Hz, 2H); 5.31 (bs, 1H); 6.56 (d, J=9.89 Hz, 1H); 6.79 (bs, 3H); 6.98 (d, J=8.24 Hz, 1H); 7.13 (d, J=8.24, 1H); 7.21 (t, J=8.52 Hz, 1H); 8.2 (d, J=9.88 Hz, 1H).

[0264]

MS (M⁺): 407.

[0265] 중간체 60. [5-((1R)-2-[(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-{{tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸}-2-(벤질옥시)페닐] 포름아미드

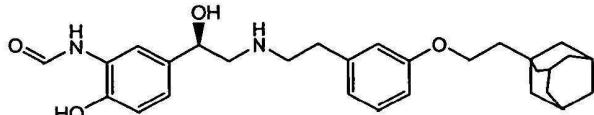
[0266] 중간체 25에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 31 (0.9 g, 3.01 mmol), (R)-N-(2-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)페닐)포름아미드 (1.4 g, 3.01 mmol), 요오드화나트륨 (0.5 g, 3 mmol) 및 탄산수소나트륨 (0.8 g, 9.05 mmol) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 40 분). 수득된 미정제물을, 염화메틸렌/염화메틸렌:메탄올 (1:3)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 거품으로서 수득하였다 (1.03 g, 50 %).

[0267] 중간체 61. [5-((1R)-2-[(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)-아미노]-1-히드록시에틸)-2-(벤질옥시)페

닐]포름아미드

[0268] 중간체 33에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 60 (1 g, 1.46 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.69 g, 2.64 mmol)로부터 수득하였다. 수득된 미정제물을, 염화메틸렌/염화메틸렌:메탄올 (99:1)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.8 g, 96%).

[0269] 실시예 11. (5-((1R)-2-[(2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐)포름아미드.



[0270]

[0271] 실시예 1에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 61 (0.8 g, 1.41 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10%, 0.15 g)으로부터 수득하였다 (반응 시간: 3 시간). 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (98:2 내지 9:1)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.32 g, 47%).

[0272]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.51-1.64 (m, 14H); 1.92 (bs, 3H); 2.64-2.80 (m, 6H); 3.97 (bs, 2H); 4.5 (bs, 1H); 6.74-6.85 (m, 5H); 7.15 (bs, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 9.54 (s, 1H).

[0273]

MS (M⁺): 479.

중간체 62. 3-(2R,S)-2-아미노프로필)페놀

[0275]

[0275] 중간체 5에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 3 (15.2 g, 62.9 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10%, 1.4 g)으로부터 수득하였다. 수득된 미정제물을 결정화시켜, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (9.5 g, 99%). MS (M⁺): 152.

[0276]

중간체 63. 3-[(2R)-2-아미노프로필]페놀

[0277]

[Journal of Medicinal Chemistry (5276) 2002, Vol. 45, No. 24]에 기재되어 있는 동일한 절차에 의해, 중간체 62 (9.5 g, 62.9 mmol) 및 D-타르타르산 (9.4 g, 62.6 mmol)으로부터 수득하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (2.1 g, 44%). [α]_D=-13.7° [c=1.17, MeOH].

[0278]

중간체 64. tert-부틸 [(1R)-2-(3-히드록시페닐)-1-메틸에틸]-카르바메이트

[0279]

중간체 20에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 63 (2.1 g, 13.9 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.08 g, 13.7 mmol) 및 탄산칼륨 (3.2 g, 23.1 mmol)으로부터 수득하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하고 (3.5 g, 99.9%), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 252.

[0280]

중간체 65. tert-부틸 ((1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)카르바메이트

[0281]

중간체 30에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 64 (3.5 g, 13.8 mmol), 중간체 44 (3.5 g, 13.5 mmol) 및 수소화나트륨 (60%, 0.5 g)으로부터 수득하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하고 (5.8 g, 99.9%), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 414.

[0282]

중간체 66. ((1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)-아민

[0283]

중간체 8에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 65 (5.8 g, 14 mmol) 및 염화수소 (디옥신 중 4 M, 20 mL)로부터 수득하였다. 수득된 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올/암모늄 (40:4:0.2)으로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 표제 화합물을 수득하였다 (2.5 g, 58%). MS (M⁺): 314.

[0284]

중간체 67. [5-((1R)-2-[((1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-{[tert-부틸(디메틸실릴)옥시}에틸]-2-(벤질옥시)-페닐]포름아미드

[0285]

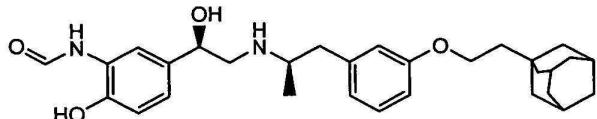
중간체 25에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 66 (0.3 g, 0.96 mmol), (R)-N-(2-(벤질옥시))-5-(2-브

로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)페닐)포름아미드 (0.45 g, 0.97 mmol), 요오드화나트륨 (0.4 g, 2.94 mmol) 및 탄산수소나트륨 (0.2 g, 2.86 mmol) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 50 분). 수득된 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (1:99 내지 2:99) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.3 g, 45 %). MS (M⁺): 698.

[0286] 중간체 68. [5-((1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]포름아미드

[0287] 중간체 33 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 67 (0.3 g, 0.43 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.24 g, 0.92 mmol) 로부터 수득하였다. 수득된 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (98:2 내지 95:5) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.24 g, 95 %). MS (M⁺): 583.

[0288] 실시예 12. (5-((1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐)포름아미드.



[0289]

[0290] 실시예 1 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 68 (0.24 g, 0.41 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.04 g) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 2 시간). 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (98:2 내지 90:10) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.07 g, 38 %).

[0291] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.93 (d, J=6.05 Hz; 3H); 1.49–1.7 (m, 14H); 1.92 (bs, 3H); 2.39–2.75 (m, 4H); 2.89 (bs, 1H); 3.9 (t, J=7.14 Hz; 2H); 4.47 (bs, 1H); 6.68–6.88 (m, 6H); 7.14–7.16 (m, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 9.55 (s, 1H).

[0292] MS (M⁺): 493.

[0293] 중간체 69. 5-((1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-[(tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]에틸)-8-(벤질옥시)-퀴놀린-2(1H)-온

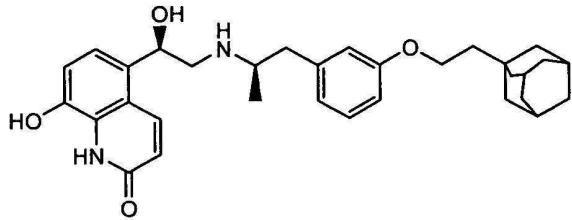
[0294] 중간체 32 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 66 (2.25 g, 7.18 mmol), (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (3.5 g, 7.16 mmol), 탄산수소나트륨 (1.8 g, 21.55 mmol) 및 요오드화나트륨 (3.2 g, 21.48 mmol) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 1 시간). 미정제물을, 염화메틸렌/염화메틸렌:메탄올 (1 % 내지 3 %) 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (2 g, 39 %).

[0295] MS (M⁺): 722.

[0296] 중간체 70. 5-((1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0297] 중간체 33 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 69 (2 g, 2.77 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (1.16 g, 4.44 mmol) 로부터 수득하였다 (반응 시간: 2 시간). 표제 화합물을 거품으로서 수득하고 (1.58 g, 94 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (M⁺): 607.

[0298] 실시예 13. 5-((1R)-2-[(1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0299]

[0300] 실시예 1에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 70 (1.58 g, 2.6 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.28 g) 으로부터 수득하였다 (반응 시간: 2 시간). 수득된 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (98:2 내지 9:1)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.83 g, 62 %).

[0301]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.92 (d, J=5.77 Hz, 3H); 1.47–1.69 (m, 14H); 1.92 (bs, 3H); 2.37–2.47 (m, 1H); 2.63–2.88 (m, 4H); 3.96 (t, J=7.14 Hz, 2H); 4.96 (bs, 1H); 6.49 (d, J=9.89 Hz, 1H); 6.65 (d, J=7.42 Hz, 1H); 6.71 (d, J=7.14 Hz, 1H); 6.89 (d, J=8.24 Hz, 1H); 7.03 (d, J=8.15 Hz, 1H); 7.11 (t, J=7.25 Hz, 1H); 8.15 (d, J=9.9 Hz, 1H).

[0302]

MS (M⁺): 517.

중간체 71. 메틸 트리시클로[3.3.1.13,7]헥크-2-일리덴아세테이트

[0304]

2-아다만탄온 (5 g, 33.28 mmol)의 32 mL 메탄올 용액에 메틸 2-(디에톡시포스포아세테이트) (9 mL, 49.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 냉각시키고, 이에 서서히 나트륨 메톡시드 (30 중량% 용액)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을 에틸 아세테이트 및 물로 처리하였다. 유기층을 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을, 헥산/에틸 아세테이트 (90:1)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (6.41 g, 90 %).

[0305]

중간체 72. 메틸 2-아다만틸아세테이트

[0306]

중간체 71 (6.4 g, 31.07 mmol)의 메탄올 (100 mL) 용액에 암모늄 포르미아이트 (7.8 g, 124.33 mmol)를 첨가한 후, 아르곤 하에 차콜 상의 팔라듐 (0.6 g, 10 %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 촉매를 Celite®를 통해 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을 물 및 에틸 아세테이트로 처리하고, 유기층을 추출하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (6.2 g, 95 %).

[0307]

중간체 73. 2-(2-아다만틸)에탄올

[0308]

수소화알루미늄리튬 (1.58 g, 41.63 mmol)의 무수 테트라하이드로푸란 용액에 중간체 72 (6.2 g, 29.76 mmol)의 테트라하이드로푸란 (55 mL) 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 물 (12 mL), 수산화나트륨 4N (12 mL) 및 마지막으로 다시 물 (36 mL)을 0 °C에서 용액에 첨가하였다. 혼합물을 몇 분 동안 교반하고, 생성된 염을 Celite® 패드를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세정하였다. 미정제물을 물 및 염화메틸렌으로 처리하고, 유기층의 용매를 감압 하에 제거하여, 표제 화합물을 오일로서 수득하고 (4.83 g, 90 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0309]

중간체 74. 2-(2-아다만틸)에틸 메탄술포네이트

[0310]

중간체 44에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 73 (2.4 g, 13.31 mmol), 트리에틸아민 (2.2 mL, 15.86 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (1.24 mL, 16.02 mmol)로부터 수득하였다 (반응 시간: 밤새). 표제 화합물을 오일로서 수득하고 (3.3 g, 95 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0311]

중간체 75. tert-부틸 (2-{4-[2-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)-카르바메이트

[0312]

중간체 7에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 20 (0.45 g, 1.92 mmol), 중간체 74 (0.64 g, 2.48 mmol) 및 탄산세슘 (0.82 g, 2.53 mmol)으로부터 수득하였다. 표제 화합물을 수득하고 (0.77 g, 99 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(M⁺): 400.

[0313] 중간체 76. (2-{4-[2-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아민

[0314] 중간체 17 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 75 (0.788 g, 1.97 mmol) 및 에탄올 (26 mL) 중 염화수소 1.25 M로부터 수득하였다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하고 (0.5 g, 84 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(M⁺): 300.

[0315] 중간체

77.

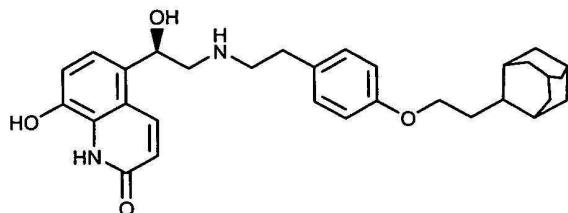
5-((1R)-2-[(2-{4-[2-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0316] 중간체 32 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 76 (0.5 g, 1.67 mmol), (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (0.81 g, 1.67 mmol), 탄산수소나트륨 (0.27 g, 3.33 mmol) 및 요오드화나트륨 (0.05 g, 0.33 mmol)으로부터 수득하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (90:1)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.6 g, 51 %). MS(M⁺): 708.

[0317] 중간체 78. 5-((1R)-2-[(2-{4-[2-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0318] 중간체 19 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 77 (0.6 g, 0.85 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.46 g, 1.45 mmol)로부터 수득하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (90:4)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 거품으로서 수득하였다 (0.33 g, 66 %). MS(M⁺): 593.

[0319] 실시예 14. 5-((1R)-2-[(2-{4-[2-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온.



[0320]

[0321] 실시예 1 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 78 (0.33 g, 0.57 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (34 mg, 0.32 mmol)으로부터 수득하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (20:1 내지 10:1)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.15 g, 52 %).

[0322] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 1.49 (d, J=12.09 Hz, 2H); 1.69-1.72 (m, 6H); 1.79-1.9 (m, 10H); 2.67-2.72 (m, 2H); 2.79-2.86 (m, 4H); 3.92-3.96 (m, 2H); 5.12 (bs, 1H); 6.52 (d, J=9.89 Hz, 1H); 6.83 (d, J=8.24 Hz, 2H); 6.93 (d, J=7.96 Hz, 1H); 7.08-7.1 (m, 3H); 8.18 (d, J=9.89 Hz, 1H).

[0323] MS(M⁺): 503.

[0324] 중간체 79. tert-부틸 (2-{3-[2-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)-카르바메이트

[0325] 중간체 7 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 29 (0.706 g, 2.98 mmol), 중간체 74 (0.99 g, 3.83 mmol) 및 탄산세슘 (1.2 g, 3.87 mmol)으로부터 수득하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하고 (1.1 g, 99 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(M⁺): 400.

[0326] 중간체 80. (2-{3-[2-(2-아다만틸)에톡시]페닐}에틸)아민

[0327] 중간체 17 에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 79 (1.25 g, 3.13 mmol) 및 메탄올 중 염화수소 1.25 M (40 mL)로부터 수득하였다 (반응 시간: 밤새). 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하고 (0.71 g, 76 %), 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS(M⁺): 300.

[0328] 중간체 81. 5-((1R)-2-({2-[3-(2-아다만틸에톡시)페닐]에틸}아미노)-1-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-8-

(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0329] 중간체 32에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 80 (0.711 g, 2.37 mmol), (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (1.1 g, 2.37 mmol), 탄산수소나트륨 (0.4 g, 4.76 mmol) 및 요오드화나트륨 (70 mg, 0.47 mmol)으로부터 수득하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (90:1 내지 90:2)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.712 g, 42%). MS(M⁺): 708.

[0330] 중간체 82. 5-[(1R)-2-{2-[3-(2-아다만틸메톡시)페닐]에틸}아미노]-1-히드록시에틸]-8-(벤질옥시)퀴놀린-2(1H)-온

[0331] 중간체 19에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 81 (0.71 g, 1.01 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 (0.54 g, 1.71 mmol)로부터 수득하였다. 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (90:4)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.48 g, 81%).

[0332] 실시예 15. 5-[(1R)-2-{2-[3-(2-아다만틸에톡시)페닐]에틸}아미노]-1-히드록시에틸]-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온.



[0333]

[0334] 실시예 1에 대해 기재된 동일한 절차에 의해, 중간체 82 (0.48 g, 0.82 mmol) 및 차콜 상의 팔라듐 (50 mg, 10%)으로부터 수득하였다 (반응 시간: 72 시간). 미정제물을, 염화메틸렌/메탄올 (20:1 내지 10:1)로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다 (0.19 g, 46%).

[0335] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 1.49 (d, J=11.54 Hz, 2H); 1.69–1.90 (m, 16H); 2.63–2.79 (m, 6H); 3.93–3.97 (m, 2H); 5.01 (bs, 1H); 6.49 (d, J=9.89 Hz, 1H); 6.71–6.76 (m, 3H); 6.90 (d, J=8.24 Hz, 1H); 7.05 (d, J=8.24 Hz, 1H); 7.14 (t, J=7.97 Hz, 1H); 8.16 (d, J=9.89 Hz, 1H).

[0336] MS(M⁺): 503.

[0337] 중간체 83. (R)-N-((R)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-(2,2-디메틸-4H-벤조[d][1,3]디옥신-6-일)에틸)-1-(3-(1-아다만틸)-에톡시페닐)프로판-2-아민

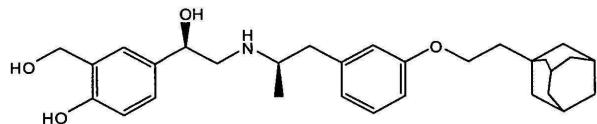
[0338] 8 ml의 N-메틸-2-피롤리돈 중 186 mg (2.21 mmol)의 탄산수소나트륨, 710 mg (1.76 mmol)의 (R)-(2-브로모-1-(2,2-디메틸-4H-벤조[d][1,3]디옥신-6-일)에톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (US 2004854829, 실시예 69e) 및 695 mg (2.21 mmol)의 중간체 66의 혼합물을 120 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 과량의 물을 침가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, 건조시키고, 농축하였다. 잔류물 (1.4 g)을 디클로로메탄, 이어서 디클로로메탄/메탄올 100:1로 용출시켜 실리카에서 크로마토그래피하여, 922 mg (68%)의 황색 오일을 수득하였다.

[0339] 중간체 84. N-(2-(히드록시)-2-(2,2-디메틸-4H-벤조[d][1,3]디옥신-6-일)에틸)-1-(3-(1-아다만틸)-에톡시페닐)프로판-2-아민

[0340] 30 ml의 무수 THF 중 794 mg (2.52 mmol)의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3 수화물 및 928 mg (1.26 mmol)의 중간체 83을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/물로 분액하였다. 유기층을 물로 세정하고, 건조시키고, 농축하였다. 용출액으로서 디클로로메탄/메탄올 90:3을 사용하여 실리카 겔에서 잔류물을 크로마토그래피하여, 590 mg (99.0% 수율)의 원하는 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.

[0341] 실시예 16. 4-((1R)-2-[((1R)-2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1-메틸에틸)아미노]-1-히드록시에틸)-2-(히드

록시메틸)페놀



[0342]

[0343] 2.5 mL 의 물 및 5 mL 의 아세트산 중 510 mg (0.99 mmol) 의 중간체 84 를 80 °C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켰다 (미량의 아세트산을 제거하기 위해, 시클로헥산을 후속 첨가함). 디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아 90:5:0.5 로 용출시켜 실리카 겔에서 잔류물을 크로마토그래피하여, 341 mg (69 % 수율) 의 표제 화합물을 무색 거품으로서 수득하였다.

[0344]

¹H-NMR (300 MHz, 디메틸суլ포사이드-D⁶): 1.07-1.10 (m, 3H); 1.56-1.70 (m, 15H); 1.97 (bs, 4H); 2.61-2.94 (m, 6H); 4.00 (t, J=6.59 Hz, 2H); 4.43-4.55 (m, 1H); 4.80 (s, 2H); 6.66-6.82 (m, 5H); 6.95 (bs, 1H); 7.11 (d, J=6.0 Hz, 1H); 7.15-7.21 (m, 2H); 7.26 (s, 2H).

[0345]

MS (M+): 480.

[0346]

중간체 85. 메틸 2,2-디메틸-3-(3-(1-아다만틸)에톡시페닐) 프로파노에이트

[0347]

4.05 g (19.45 mmol) 의 메틸 3-(3-히드록시페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (제조에 대해, WO03/082205 폐이지 148 참조) 를 40 mL 의 DMF 에 용해시켰다. 0.82 g 의 수소화나트륨 (60 % 혼탁액) 을 조금씩 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 5.02 g (19.43 mmol) 의 중간체 44 의 10 mL 의 DMF 용액을 서서히 첨가하였다. 용액을 60 °C 에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 잔류물을 분액하였다. 유기층을 물로 세정하고, 건조시키고, 농축하여, 7.3 g 의 오일을 수득하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0348]

중간체 86. 2,2-디메틸-3-(3-(1-아다만틸)에톡시페닐) 프로파온산

[0349]

6.68 g (18.02 mmol) 의 중간체 85 를 300 mL 의 메탄올에 용해시켰다. 30 mL 의 물 및 50 mL 의 2N NaOH 용액을 첨가하고, 계를 100 °C (수조 온도) 에서 4 시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시키고, 중성화를 위해 과량의 물 및 2N HCl 을 첨가하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, 건조시키고, 농축하였다. 잔류물 (5.0 g) 을 다음 단계에 그 자체로 사용하였다.

[0350]

중간체 87. 1,1-디메틸-2-(3-(1-아다만틸)에톡시페닐)에틸아민

[0351]

2.17 g (6.09 mmol) 의 중간체 86 을 200 mL 의 아세톤에 용해시켰다. 1.95 mL (13.99 mmol) 의 트리에틸아민을 첨가하고, 용액을 0 °C 로 냉각시켰다. 0.89 mL (6.84 mmol) 의 이소부틸 클로로포르미에이트의 15 mL 의 아세톤 용액을 계에 적가하였다. 30 분 후, 0 °C 에서 0.99 g (15.23 mmol) 의 나트륨 아자이드의 10 mL 의 수용액을 서서히 첨가하고, 0 °C 에서 교반을 추가 30 분 동안 수행하였다. 과량의 물을 첨가하고, 계를 에틸 에테르로 추출하고, 물로 세정하고, 건조시키며, 실온에서 농축하였다. 잔류물을 15 mL 의 툴루엔에 용해시키고, 이 용액을 150 mL 의 환류 툴루엔에 서서히 첨가하였다. 추가 시간 동안 환류를 수행하고, 용액을 농축하였다. 잔류물을 15 mL 의 디옥산에 용해시키고, 35 mL 의 5N HCl 을 첨가하고, 계를 100 °C 에서 30 분 동안 교반하였다. 용액을 2N NaOH 로 중화시키고, 에틸 에테르로 추출하였다. 에테르층을 물로 세정하고, 건조시키고, 농축하였다. 에틸 아세테이트/메탄올 10:1 이어서 6:1 로 용출시켜 실리카겔에서 잔류물을 크로마토그래피하여, 1.46 g (72 %) 의 황색 오일을 수득하였다.

[0352]

중간체 88. 8-(벤질옥시)-5-(1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-(2-메틸-1-(3-(2-(1-아다만틸)에톡시)페닐)프로판-2-일아미노)에틸)퀴놀린-2(1H)-온

[0353]

중간체 87 (0.981 g, 3.0 mmol) 과 (R)-8-(벤질옥시)-5-(2-브로모-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온 (1.463 g, 2.99 mmol) 의 N-메틸피롤리디논 (5 mL) 용액에 요오드화나트륨 (0.471 g, 3.14 mmol) 및 탄산수소나트륨 (0.352 g, 4.19 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 °C 에서 4 시간 동안 가열하고, 과량의 물에 부었다. 유기층을 디에틸 에테르로 추출하고, 물로 세정하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제물을, 디클로로메탄/메탄올 (90:1 내지 90:2) 로 용출시키고 실리카 겔을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 0.748 g (34 % 수율) 의 표제 화합물을 수득하였다.

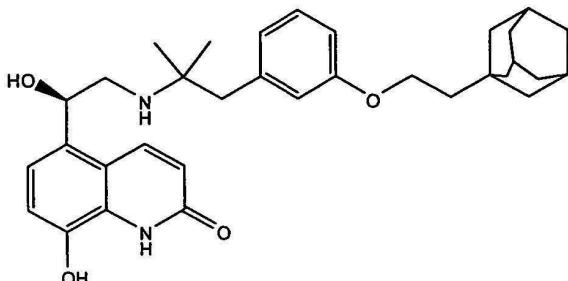
[0354] 중간체

89.

8-(벤질옥시)-5-(1-(히드록시)-2-(2-메틸-1-(3-(2-(1-아다만틸)에톡시)페닐)프로판-2-일아미노)에틸)퀴놀린-2(1H)-온

[0355] 중간체 88 (0.748 g, 1.02 mmol) 의 테트라하이드로포란 (15 mL) 용액에 0.546 g (1.73 mmol) 의 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸 아세테이트와 물을 첨가하여 미정제물을 분액하였다. 유기층을 물로 수회 세정하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을, 디클로로메탄/메탄올 90:4 로 용출시키고 실리카 젤을 이용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 0.505 g (80 % 수율) 의 표제 화합물을 수득하였다.

[0356] 실시예 17. 5-{(1R)-2-[2-{3-[2-(1-아다만틸)에톡시]페닐}-1,1-디메틸에틸]아미노]-1-히드록시에틸}-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0357]

[0358] 중간체 89 (0.505 g, 0.81 mmol) 의 15 mL 의 메탄올 용액에 차콜 상의 팔라듐 (10 %, 0.05 g) 을 첨가하였다. 혼합물을 풍선압 하에 실온에서 밤새 수소화시켰다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을 에테르로 처리하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.43 g, 99 %).

[0359]

¹H-NMR (300 MHz, 디메틸суլ포사이드-D⁶): 1.16 (s, 6H); 1.48-1.69 (m, 15H); 1.92 (bs, 2H); 2.50 (s, 1H); 2.87-2.99 (m, 4H); 3.98-4.02 (m, 2H); 5.40 (bs, 1H); 6.56 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6.73-6.84 (m, 3H); 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H); 7.18-7.23 (m, 2H); 8.24 (d, J=9Hz, 1H).

[0360]

MS (M⁺): 531.

시험 A

인간 아드레날린 β_1 및 β_2 수용체 결합 검정

[0363] 과잉발현되는 Sf9 세포로부터 제조되어 시판되는 막 (Perkin Elmer) 을 사용하여, 인간 아드레날린 β_1 및 β_2 수용체에 대한 결합 연구를 수행하였다.

[0364]

12.5 mM MgCl₂ 및 2 mM EDTA pH=7.4 를 갖는 75 mM Tris/HCl 인 검정 완충액 중 막 혼탁액 (β_1 에 대해서는 16 μ g/웰 및 β_2 에 대해서는 5 μ g/웰) 을 + 0.3 % PEI 로 전처리된 GFC Multiscreen 96 웰 플레이트 (Millipore) 에서 250 μ L 의 최종 부피의 상이한 농도의 시험 화합물 및 0.14 nM 3H-CGP12177 (Amersham) 로 인큐베이션시켰다. 비특이적인 결합을 1 μ M 프로파놀롤의 존재 하에 측정하였다. 온화한 진탕 하에 60 분 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 여과 및 2.5 μ M 트리스/염산 50 mM pH=7.4 로 세정하여 결합 반응을 종결시켰다. 2 회 수행되는 6 이상의 상이한 농도를 사용하여 각 시험 화합물의 수용체에 대한 친화도를 측정하였다. SAS 를 사용하는 비선형 회귀에 의해 IC₅₀ 값을 수득하였다.

[0365]

β_1 / β_2 비가 12 내지 1500 인, 본 발명의 화합물이 β_2 수용체에 대해 5 nM 미만 그리고 β_1 수용체에 대해 60 nM 초과의 IC₅₀ 값을 가진다는 것을 발견하였다.

[0366]

시험 B

분리된 기니피그 기관률 (중음)에 대한 작용의 상쇄 및 효능제 활성의 측정

[0368]

시험 화합물 및 생성물

- [0369] 시험 화합물을 중류수에 용해시켰다. 최대 10 % 폴리에틸렌 글리콜 300 및 몇 방울의 HCl 0.1 N 을 사용하여 이들 일부를 용해시켜야 했다. 이소프레날린 헤미설페이트 (Sigma I 5752) 를 중류수에 용해시켰다. 이어서, 저장 용액을 Krebs Henseleit 용액 (NaCl 118 mM, KCl 4.7 mM, CaCl₂ 2.52 mM, MgSO₄ 1.66 mM, NaHCO₃ 24.9 mM, KH₂PO₄ 1.18 mM, 글루코스 5.55 mM, 나트륨 피루베이트 2 mM) 에서 희석시켜, 각 화합물에 대해 상이한 농도 범위를 제조하였다.
- [0370] 실험 절차
- [0371] 기관륜 중 화합물의 활성을 이미 기재된 절차 (Cortijo 등, Eur J Pharmacol. 1991, 198, 171-176) 에 따라 평가하였다. 간단히, 즉시 방혈 (복부 대동맥) 로 머리에 타격을 입혀, 성인 수컷 기니피그 (400 내지 500 g) 를 희생시켰다. 기관을 잘라내고, 페트리 디쉬 내 Krebs 용액에 놓았다. 지지 결합 조직을 해부하고, 세포내강을 Krebs 용액으로 조심스럽게 씻어냈다. 각 기관을 단일 링으로 잘랐다. 우선, 평활근의 양쪽 연골에 면사를 부착하였다. 평활근 밴드의 반대편의 연골을 통해 절단함으로써 링을 열었다. 이어서, 링의 한 말단을 스트레인 게이지에 부착하고, 다른 말단을 1 g 의 안정시 장력 하에서 장기-배스에 부착시키고, 정적수축 변환기를 사용하여 링의 장력 변화를 측정하였다. 장기 배스는 37 °C 에서 산소 중에 5 % CO₂ 의 가스를 넣은 Krebs 용액을 함유하였다. 이어서, 조직을 1 시간 동안 방치시켜 안정화시켰다.
- [0372] 실험 개시에서, 이소프레날린을 0.1 μM 의 농도로 시험 링 이완을 위해 투여하였다. 이어서, 링을 Krebs 용액으로 2 회 세정하고, 15 내지 30 분 동안 방치하여 회복시켰다. 각 화합물에 대해, 누적 증가 농도의 범위 (0.01 nM 내지 0.1 μM) 를 각 투여 사이의 30 분의 최대 대기 시간으로 투여하였다. 최대 농도 (완전 이완 달성) 후, 링 제제를 1 시간 동안 15 분 마다 세정하였다. 실험 종결 시, 0.1 μM 의 이소프레날린을 각 제제에 투여하여, 최대 이완 척추를 생성하였다.
- [0373] 작용의 상쇄 및 효능제 활성의 측정
- [0374] Krebs 용액에서 제조된 누적 증가 농도의 시험 화합물을 검정함으로써, 효능제 활성을 측정하였다. 각 반응의 규모를 측정하고, 이를 이소프레날린에 의해 유도된 최대 이완에 대한 백분율로서 표현하였다. 시험 화합물에 대한 효능 값을 절대치로 표현하였다 (50 % 이완을 유도하는데 필요한 농도, EC₅₀).
- [0375] 작용의 50 % 상쇄의 시간은 시험 화합물의 투여 종결에서 50 % 회복 달성으로의 시간으로서 정의된다. 회복 시간은 시험 화합물 투여 1 시간 후에 도달하는 회복 (이완의 손실) 의 백분율로서 표현하였다. 본 발명의 화합물은 60 분에서 3 % 미만의 회복과 5 nM 미만의 EC₅₀ 값을 나타냈다.
- [0376] 시험 C
- [0377] 기니피그에서의 아세틸콜린-유도 기관지수축
- [0378] 시험 화합물 및 생성물
- [0379] 시험 화합물을 중류수에 용해시켰다. 최대 10 % 폴리에틸렌 글리콜 300 을 사용하여 이들 일부를 용해시켜야 했다. Sigma (코드 A 6625) 에서 아세틸콜린 HCl 을 입수하였고, 염수 용액에 용해시켰다.
- [0380] 실험 절차
- [0381] 수컷 기니피그 (450 내지 600 g) 를 Harlan (Netherlands) 에서 입수하였고, 22±2 °C 의 일정 온도, 40 내지 70 % 의 습도에서 1 시간 당 실내 공기의 10 회 사이클을 유지하였다. 12 시간 사이클 (오전 7 시부터 오후 7 시) 에서 인공 광으로 이들을 비추었다. 최소 5 일 기후 순응 기간 동안 방치한 후, 동물에 시험 화합물을 투여하였다. 임의로 물을 이용하는 실험 18 시간 전에 동물을 단식시켰다.
- [0382] 기니피그를 시험 화합물 또는 비히클의 에어로졸에 노출시켰다. Devilbiss 네뷸라이저 (Model Ultraneb 2000, Somerset, PA, SA) 를 사용하여 상기 에어로졸을 수용액으로부터 발생시켰다. 기체의 혼합물 (CO₂=5 %, O₂=21 %, N₂=74 %) 을 네뷸라이저를 통해 3 l /분으로 흘렸다. 동물이 세션 당 하나 놓인 메타크릴레이트 박스 (17x17x25 cm) 에 이 네뷸라이저를 연결하였다. 총 10 분 동안 모든 기니피그를 이 박스에 남겨뒀다. 0 내지 5 분에서 각각 60 초 동안 에어로졸을 발생시켰다 (약 5 ml 의 용액을 네뷸라이즈하였음).
- [0383] 0.1 내지 300 μg/ml 의 에어로졸 농도의 화합물을 투여하였다. 시험 화합물의 기관지보호 (bronchoprotective) 효과를, Mumed PR 800 시스템으로 투여 후 1 시간 또는 24 시간에 평가하였다.

[0384] 기관지보호 효과의 측정 및 계산

[0385] 1 mL/kg 의 부피의, 케타민 (43.75 mg/kg), 자일라진 (83.5 mg/kg) 및 아세프로마진 (1.05 mg/kg) 의 근육내 주사로 기니피그를 마취시켰다. 수술 부위를 면도한 후, 목에 2 내지 3 cm 정중선을 절개하였다. 경정맥을 단리시키고, 폴리에틸렌 카테테르 (Portex Ld.) 로 캐뉼러를 삽입하여, 1 회의 아세틸콜린 (10 및 30 µg/kg iv) 의 정맥 주사를 4 분 간격으로 가능하게 하였다. 경동맥에 캐뉼러를 삽입하고, 혈압을 Bentley Tracer 변환기로 측정하였다. 기관을 절개하고, 테프론 듀브로 캐뉼러를 삽입하고, 기류를 측정하기 위해 호흡기류계 Fleisch 에 연결시켰다. Ugo Basile 펌프를 10 mL/kg 의 부피로 60 호흡/분의 속도로 사용하여 동물을 환기시켜 줬다. Celesco 변환기에 연결된 식도 캐뉼라 (Venocath-14, Venisystems) 로 경폐 압력을 측정하였다. 캐뉼라 삽입을 완성하였을 때, Mumed 폐 측정 컴퓨터 프로그램으로 폐 수치를 수집하였다. 베이스 라인 수치는 준수하기 위해 0.3 내지 0.9 mL/cm H₂O 의 범위이고, 폐 저항 (RL) 을 위해 1 초 당 0.1 내지 0.199 cm H₂O/mL 의 범위였다.

[0386] 30 µg/kg iv 에서 아세틸콜린에 의해 유도되는 기관지 수축의 50 % 저해 (EC₅₀) 를 일으키는 시험 화합물의 농도로 흡입된 화합물의 기관지보호 효과를 측정하였다.

[0387] 작용 지속기간의 측정

[0388] 본 발명의 선택된 화합물은 작용의 긴 지속기간을 나타냈다. 본 발명의 화합물은 24 시간/ED50 으로 4 시간에서의 6 미만의 ED50 비율을 나타냈다.

[0389] 약학 조성물

[0390] 약학 제형은 편리하게는 단위 투여 형태로 존재할 수 있고, 약학계에 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분(들)과 담체를 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 활성 성분과 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘다를 균일하고 밀접하게 혼합한 후, 필요 시, 생성물을 원하는 제형으로 성형함으로써 제형을 제조한다.

[0391] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 각각이 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세 또는 정제와 같은 개별 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 존재할 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스 (bolus), 연약 (electuary) 또는 페이스트로서 존재할 수 있다.

[0392] 시럽 제형은 일반적으로 액체 담체, 예를 들어, 에탄올, 땅콩유, 올리브유, 글리세린 또는 물 중 화합물 또는 염의 혼탁액 또는 용액과 향미제 또는 착색제로 이루어진다.

[0393] 조성물이 정제 형태인 경우, 고체 제형을 제조하는데 통상 사용되는 임의의 약학 담체가 사용될 수 있다. 상기 담체의 예에는 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 젤라틴, 아카시아, 스테아르산, 전분, 락토오스 및 수크로오스가 포함된다.

[0394] 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 정제를 제조할 수 있다. 압축 정제는, 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 윤활, 계면활성 또는 분산제와 임의로 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다.

[0395] 성형 정제는, 비활성 액체 희석제와 축축해진 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링될 수 있고, 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0396] 조성물이 캡슐 형태인 경우, 임의의 통상적인 캡슐화, 예를 들어, 상기 담체를 경질 젤라틴 캡슐에 사용하는 캡슐화가 적합하다. 조성물이 연질 젤라틴 캡슐 형태인 경우, 분산액 또는 혼탁액을 제조하는데 통상 사용되는 임의의 약학 담체, 예를 들어, 수성 검, 셀룰로오스, 실리케이트 또는 오일이 고려될 수 있고, 연질 젤라틴 캡슐에 혼입된다.

[0397] 흡입에 의해 폐로 국부 전달하기 위한 건조 분말 조성물은, 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위해, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지, 또는 예를 들어 적층 알루미늄 호일의 블리스터에 존재할 수 있다. 제형은 일반적으로 본 발명의 화합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기체 (담체 물질) 의 흡입용 분말 혼합물을 함유한다. 락토오스의 사용이 바람직하다.

- [0398] 각각의 캡슐 또는 카트리지는 일반적으로 2 μg 내지 150 μg 의 치료적 활성 성분 각각을 함유할 수 있다. 대안적으로는, 활성 성분(들)은 부형제 없이 존재할 수 있다.
- [0399] 제형의 패키징은 단위 투여량 또는 다중-투여량 전달에 적합할 수 있다. 다중-투여량 전달의 경우, 제형은 미리 계량되거나, 사용시 계량될 수 있다. 따라서, 건조 분말 흡입기는 하기 3 군으로 분류된다: (a) 단일 투여량, (b) 다중 단위 투여량 및 (c) 다중 투여량 장치.
- [0400] 제 1 유형의 흡입기에 대해, 단일 투여량은 작은 용기에서 제조자에 의해 청량되고, 상기 작은 용기는 대부분 경질 젤라틴 캡슐이다. 캡슐은 개별 박스 또는 용기로부터 취해져야 하고, 흡입기의 수용가능한 영역으로 삽입되어야 한다. 그 다음, 핀 또는 절단 블레이드로 캡슐을 개봉하거나 구멍을 뚫어, 흡입 공기 스트림 일부가 분말 비밀동반 (entrainment) 용 캡슐을 통해 통과하거나 흡입 동안 원심력에 의해 이 구멍을 통해 캡슐로부터 분말을 배출시켜야 한다. 흡입 후, 빈 캡슐을 흡입기로부터 다시 제거해야 한다. 대부분, 흡입기의 분해는 캡슐의 삽입 및 제거에 필요하고, 일부 환자에게 곤란하거나 부담스러울 수 있는 작업이다.
- [0401] 흡입 분말용 경질 젤라틴 캡슐의 사용에 관한 다른 단점은 (a) 주위 공기로부터 흡수되는 수분에 대한 보호가 불량하다는 점, (b) 캡슐이 극도의 상대 습도에 이미 노출된 후 파쇄 또는 자국을 일으키는 개구 또는 구멍을 갖는 문제점, 및 (c) 캡슐 파편을 흡입할 수 있다는 점이다. 더욱이, 다수의 캡슐 흡입기에 대해, 불완전한 배출이 보고되어 있다 (예, Nielsen 등, 1997).
- [0402] WO 92/03175 에 기재되어 있는 바와 같이, 일부 캡슐 흡입기는 각각의 캡슐이 수용 챔버로 이송될 수 있는 매거진 (magazine) 을 가지고, 여기서 구멍이 뚫리고 비워진다. 기타의 캡슐 흡입기는 투여량 배출용 공기 도관을 갖는 라인으로 제공될 수 있는 캡슐 챔버를 갖는 회전 매거진을 가진다 (예, WO91/02558 및 GB 2242134). 이들은 다중 단위 투여량 흡입기 유형을 블리스터 흡입기와 함께 포함하고, 이는 디스크 또는 스트립에 공급에 있어서 제한된 수의 단위 투여량을 가진다.
- [0403] 블리스터 흡입기는 캡슐 흡입기보다 양호한 약제의 수분 보호를 제공한다. 커버 및 블리스터 호일에 구멍을 뚫거나, 커버 호일을 벗겨내어, 분말에 접근한다. 블리스터 스트립이 디스크 대신에 사용되는 경우, 투여량의 수가 증가할 수 있으나, 환자가 빈 스트립을 교체하는 것이 불편하다. 그러므로, 이러한 장치는 종종 스트립을 수송하고 블리스터 포켓을 여는데 사용되는 기술을 포함하는 혼입된 투여량 시스템을 갖는 일회용이다.
- [0404] 다중-투여량 흡입기는 미리 측정된 양의 분말 제형을 함유하지 않는다. 이들은 비교적 큰 용기와 환자에 의해 조작되어야 하는 투여량 측정 부분으로 이루어진다. 용기는 부피량에 의해 분말 대부분으로부터 독립적으로 분리되는 다중 투여량을 지닌다. 모두 용기로부터 분말로 충전되어야 하는 공동을 갖는, 회전성 막 (예, EP0069715) 또는 디스크 (예, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 및 EP 0674533), 회전성 실린더 (예, EP 0166294; GB 2165159 및 WO 92/09322) 및 회전성 절두체 (frustum) (예, WO 92/00771) 를 비롯한 다양한 투여량 측정 부분이 존재한다. 기타의 다중 투여량 장치는 측정 슬라이드 (예, US 5201308 및 WO 97/00703), 또는 용기로부터 전달 챔버 또는 공기 도관으로 특정 부피의 분말을 교체하기 위한 국부 또는 주변 리세스 (recess) 를 갖는 측정 플런저 (예, EP 0505321, WO 92/04068 및 WO 92/04928) 를 가진다.
- [0405] 재현 가능한 투여량 측정은 다중 투여량 흡입기 장치를 위한 주요 관심사 중 하나이다.
- [0406] 분말 제형은 양호하고 안정한 유동성을 나타내야 하는데, 투여량 측정 컵 또는 공동의 충전이 대부분 중력의 영향 하에 있기 때문이다.
- [0407] 재충전된 단일 투여량 및 다중 단위 투여량 흡입기에 대해, 투여량 측정 정확성 및 재현성은 제조자에 의해 보장될 수 있다. 한편, 다중 투여량 흡입기는 훨씬 많은 수의 투여량을 함유할 수 있는 반면, 투여량을 준비하기 위한 처리의 수는 일반적으로 적다.
- [0408] 다중-투여량 장치의 흡입성 공기 스트립이 종종 투여량 측정 공동 쪽으로 향하고, 다중 투여량 흡입기의 크고 단단한 투여 측정 시스템이 이러한 흡입성 공기 스트립에 의해 교반될 수 없기 때문에, 분말 덩어리는 공동으로부터 간단히 비밀 동반되고, 배출 동안에 탈옹집이 거의 일어나지 않는다.
- [0409] 따라서, 개별 봉과 수단이 필요하다. 그러나, 실제적으로, 이들이 항상 흡입기 설계의 일부는 아니다. 다중 투여량 장치 중 다수의 투여량으로 인해, 장치의 잔여 투여량에 영향을 미치지 않으면서 공기 도관의 내벽 상에 대한 분말 접착력 및 탈옹집 수단이 최소화되어야 하고/하거나 이러한 부품을 규칙적으로 세정할 수 있어야 한다. 일부 다중 투여량 흡입기는 정확한 수의 투여량을 취한 후 대체될 수 있는 일회용 약물을 용기를 가진다 (예, WO 97/000703). 일회용 약물 용기를 갖는 이러한 반영구적인 다중 투여량 흡입기에 대해, 약물

축적을 방지하기 위한 요건은 더욱더 엄격하다.

- [0410] 건조 분말 흡입기를 통한 적용 이외에, 본 발명의 조성물은 추진체 가스를 통해 또는 소위 분무기에 의해 작동하는 에어로졸로 투여될 수 있고, 상기 분무기를 통해 약리학적으로 활성인 물질의 용액은 고압 하에 분무되어, 흡입성 입자 미스트를 생성할 수 있다. 이러한 분무기의 이점은 추진체 가스의 사용으로 완전히 분산될 수 있다는 것이다.
- [0411] 이러한 분무기는, 예를 들어, PCT 특허 출원 제 WO 91/14468 호 및 국제 특허 출원 제 WO 97/12687 호에 기재되어 있고, 이의 내용은 본원에서 참고된다.
- [0412] 흡입에 의해 폐로 국부 전달하기 위한 분무 조성물은, 예를 들어, 적합한 액화 추진체의 사용으로 계량된 투여량 흡입기와 같은 가압된 팩으로부터 전달되는 에어로졸 또는 혼탁액 또는 수용액으로서 제형화될 수 있다. 흡입에 적합한 에어로졸 조성물은 혼탁액 또는 용액일 수 있고, 일반적으로 활성 성분(들) 및 적합한 추진체, 예컨대 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 또는 이의 혼합물, 특히 히드로플루오로알칸, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 특별히 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3-헵타플루오로-n-프로판 또는 이의 혼합물을 함유한다. 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체가 또한 추진체로서 사용될 수 있다.
- [0413] 에어로졸 조성물은 부형제를 함유하지 않을 수 있거나, 당업계에 잘 알려진 추가적인 제형 부형제, 예컨대 올레산 또는 레시틴과 같은 계면활성제 및 에탄올과 같은 공용매를 임의로 함유할 수 있다. 가압된 제형은 일반적으로 밸브 (예, 계량 밸브)로 폐쇄되고 마우스피스가 제공된 액추에이터에 적합한 캐니스터 (canister) (예, 알루미늄 캐니스터)에서 유지된다.
- [0414] 흡입에 의한 투여용 약제는 바람직하게는 조절된 입자 크기를 가진다. 기관지 계로 흡입되기에 최적의 입자 크기는 통상적으로 1 내지 10 μ , 바람직하게는 2 내지 5 μ 이다. 크기가 20 μ 초과의 입자는 일반적으로 흡입될 때 너무 커서 작은 기도에 도달하기 어렵다. 상기 입자 크기를 달성하기 위해, 생성되는 활성 성분의 입자는 크기가 마이크론화와 같은 통상적인 수단에 의해 감소될 수 있다. 원하는 분획은 공기 분급 또는 체질에 의해 분리될 수 있다. 바람직하게는, 입자는 결정질이다.
- [0415] 마이크론화 분말로 높은 투여량 재현성을 달성하는 것은 이들의 불량한 유동성 및 매우 높은 응집 경향성으로 인해 곤란하다. 건조 분말 조성물의 효율성을 향상시키기 위해, 입자는 흡입기에서 커야 하나, 기도로 배출되는 경우에는 작아야 한다. 따라서, 락토오스 또는 글루코오스와 같은 부형제가 일반적으로 사용된다. 부형제의 입자 크기는 통상적으로 본 발명 내에서 흡입 약제보다 훨씬 크다. 부형제가 락토오스인 경우, 제공된 락토오스, 바람직하게는 결정질 알파 락토오스 1 수화물로서 존재한다.
- [0416] 가압된 에어로졸 조성물은 일반적으로 밸브, 특히 계량 밸트에 맞는 캐니스터로 충전된다. 캐니스터는 임의로 플라스틱 물질, 예를 들어 WO96/32150에 기재되어 있는 플루오로카본 중합체로 코팅될 수 있다. 캐니스터는 구강 전달에 적합한 액추에이터에 맞는다.
- [0417] 비강 전달용의 통상적인 조성물에는 흡입에 대해 상기 언급된 것들이 포함되고, 비강 펌프에 의해 투여될 수 있는 점도 개질제, 독성 개질제, 항균 물질 및 완충액과 같은 통상적인 부형제와 임의로 조합된, 물과 같은 비활성 비히클 중의 용액 또는 혼탁액 형태의 비-가압된 조성물이 추가로 포함된다.
- [0418] 통상적인 피부용 및 경피성 제형은 통상적인 수성 또는 비수성 비히클, 예를 들어, 크림, 연고, 로션 또는 페이스트를 포함하거나, 치료용 반창고, 패치 또는 막의 형태이다.
- [0419] 바람직하게는 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어 정제, 캡슐 또는 계량 에어로졸 투여이고, 따라서 환자는 단일 투여량을 투여할 수 있다.
- [0420] 각 투여 단위는 적합하게는 1 μ g 내지 100 μ g, 바람직하게는 5 μ g 내지 50 μ g의 본 발명에 따른 β -2-효능제를 함유한다.
- [0421] 치료 효과를 달성하는데 필요한 각 활성 성분의 양은, 물론, 특정 활성, 투여 경로, 치료 대상체, 및 치료될 특정 장애 또는 질환에 따라 변한다.
- [0422] 활성 성분은 원하는 활성을 나타내는데 충분하도록 1 일 1 회 내지 6 회 투여될 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분은 1 일 1 회 또는 2 회 투여된다.
- [0423] 본 발명의 조성물은 호흡 장애의 치료에 유용하다고 알려져 있는 하나 이상의 추가 활성 물질, 예컨대 PDE4 저

해제, 코르티코스테로이드 또는 글루코코르티코이드 및/또는 항콜린제를 임의로 포함할 수 있다.

[0424] β 2-효능제와 조합될 수 있는 적합한 PDE4 저해제의 예는 텐부필린, 롤리프람, 시팜필린, 아로필린, 필라미나스트, 피클라밀라스트, 메소프람, 드로타베린 히드로클로라이드, 리리밀라스트, 로플루밀라스트, 실로밀라스트, 오글레밀라스트, 아프레밀라스트, 6-[2-(3,4-디에톡시페닐)티아졸-4-일]파리딘-2-카르복실산 (테토밀라스트), (R)-(+)-4-[2-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-페닐에틸]파리딘, N-(3,5-디클로로-4-파리디닐)-2-[1-(4-플루오로벤질)-5-히드록시-1H-인돌-3-일]-2-옥소아세트아미드 (GSK-842470), 9-(2-플루오로벤질)-N6-메틸-2-(트리플루오로메틸)아데닌, N-(3,5-디클로로-4-파리디닐)-8-메톡시퀴놀린-5-카르복스아미드, N-[9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로페롤로[3,2,1-jk][1,4]벤조디아제핀-3(R)-일]파리딘-4-카르복스아미드, 3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시벤질]-6-(에틸아미노)-8-이소프로필-3H-퓨린 히드로클로라이드, 4-[6,7-디에톡시-2,3-비스(히드록시메틸)나프탈렌-1-일]-1-(2-메톡시에틸)파리딘-2(1H)-온, 2-카르보메톡시-4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)시클로헥산-1-온, 시스[4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)시클로헥산-1-올, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) 및 PCT 특허 출원 제 WO03/097613 호, 제 WO2004/058729 호, 제 WO 2005/049581 호, 제 WO 2005/123693 호 및 제 WO 2005/123692 호에 청구된 화합물이다.

[0425] β 2-효능제와 조합될 수 있는 적합한 코르티코스테로이드 및 글루코코르티코이드의 예는 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 텍사메타손 시페실레이트, 나풀로코르트, 데플라자코르트, 할로프레돈 아세테이트, 부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 히드로코르티손, 트리암시놀론 아세토니드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 클로코르톨론 피발레이트, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 텍사메타손 팔미토에이트, 티프레단, 히드로코르티손 아세포네이트, 프레드니카르베이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 부티소코르트 프로피오네이트, RPR-106541, 할로메타손, 메틸프레드니솔론 슬렙타네이트, 모메타손 푸로에이트, 리멕솔론, 프레드니솔론 파르네실레이트, 시클레소니드, 테프로돈 프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 로테프레드놀 에타보네이트, 베타메타손 부티레이트 프로피오네이트, 플루니솔리드, 프레드니손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 트리암시놀론, 베타메타손 17-발레이트, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 나트륨 숙시네이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트 및 히드로코르티손 프로부테이트이다.

[0426] β 2-효능제와 조합될 수 있는 적합한 M3 길항제 (항콜린제)의 예는 티오토로퓸 염, 옥시트로퓸 염, 플루트로퓸 염, 이프라트로퓸 염, 글리코피로늄 염, 트로스퓸 염, 레바트로페이트, 에스파트로페이트, 3-[2-히드록시-2,2-비스(2-티에닐)아세톡시]-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염, 1-(2-페닐에틸)-3-(9H-잔テン-9-일카르보닐옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-3-카르복실산 엔도-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일 에스테르 염 (DAU-5884), 3-(4-벤질피페라진-1-일)-1-시클로부틸-1-히드록시-1-페닐프로판-2-온 (NPC-14695), N-[1-(6-아미노파리딘-2-일메틸)파페리딘-4-일]-2(R)-[3,3-디플루오로-1(R)-시클로펜틸]-2-히드록시-2-페닐아세트아미드 (J-104135), 2(R)-시클로펜틸-2-히드록시-N-[1-[4(S)-메틸헥실]파페리딘-4-일]-2-페닐아세트아미드 (J-106366), 2(R)-시클로펜틸-2-히드록시-N-[1-(4-메틸-3-펜테닐)-4-파페리디닐]-2-페닐아세트아미드 (J-104129), 1-[4-(2-아미노에틸)파페리딘-1-일]-2(R)-[3,3-디플루오로시클로펜트-1(R)-일]-2-히드록시-2-페닐에탄-1-온 (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(시클로헥실메틸)파페리딘-3(R)-일메틸]카르바모일]에틸]카르바모일메틸]-3,3,3-트리페닐프로페온아미드 (Banyu CPTP), 2(R)-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐아세트산 4-(3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-2-부티닐 에스테르 (Ranbaxy 364057), UCB-101333, Merck's OrM3, 7-엔도-(2-히드록시-2,2-디페닐아세톡시)-9,9-디메틸-3-옥사-9-아조니아트리시클로[3.3.1.0(2,4)]노난 염, 7-(2,2-디페닐프로피오닐옥시)-7,9,9-트리메틸-3-옥사-9-아조니아트리시클로[3.3.1.0*2,4*]노난 염, 7-히드록시-7,9,9-트리메틸-3-옥사-9-아조니아트리시클로[3.3.1.0*2,4*]노난 9-메틸-9H-플루오렌-9-카르복실산 에스테르 염, 임의로 이들의 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물 형태 모두, 및 임의로 이들의 약리학적으로 화합가능한 산 부가염의 형태이다. 염 중에서, 염화물, 브롬화물, 요오드화물 및 메탄솔포네이트가 바람직하다.

[0427] 본 발명에 따른 특히 바람직한 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 및 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 티오토로퓸 염, 글리코피로늄 염, 3-[2-히드록시-2,2-비스(2-티에닐)아세톡시]-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염, 1-(2-페닐에틸)-3-(9H-잔텐-9-일카르보닐옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염, 롤리프람, 로플루밀라스트, 실로밀라스트 및 PCT 특허 출원 제 WO03/097613 호, 제 WO2004/058729 호, 제 WO 2005/049581 호, 제 WO 2005/123693 호 및 제 WO 2005/123692 호에 청구된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료적 유효량의 하나 이상의 추가 치료제를

포함한다.

- [0428] 따라서, 본 발명의 한 양태에서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및 코르티코스테로이드를 포함한다. 특히 바람직한 코르티코스테로이드는 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 부데소니드, 플루티카손 푸로에이트 및 플루티카손 프로피오네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다.
- [0429] 본 발명의 또 다른 양태에서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및 항콜린제를 포함한다. 특히 바람직한 항콜린제는 티오트로퓸 염, 글리코페로늄 염, 3-[2-히드록시-2,2-비스(2-티에닐)아세톡시]-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염 및 1-(2-페닐에틸)-3-(9H-잔텐-9-일카르보닐옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다. 조성물은 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 부데소니드, 플루티카손 푸로에이트 및 플루티카손 프로피오네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 코르티코스테로이드를 추가로 포함할 수 있다.
- [0430] 본 발명의 또한 다른 양태에서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및 PDE4 저해제를 포함한다. 특히 바람직한 PDE4 저해제는 룰리프람, 로플루밀라스트, 시클로밀라스트 및 PCT 특히 출원 제 WO03/097613 호, 제 WO2004/058729 호, 제 WO 2005/049581 호, 제 WO 2005/123693 호 및 제 WO 2005/123692 호에 청구된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다. 조성물은 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 부데소니드, 플루티카손 푸로에이트 및 플루티카손 프로피오네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 코르티코스테로이드를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 및 PDE4 저해제 이외에, 조성물은 티오트로퓸 염, 글리코페로늄 염, 3-[2-히드록시-2,2-비스(2-티에닐)아세톡시]-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염 및 1-(2-페닐에틸)-3-(9H-잔텐-9-일카르보닐옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항콜린제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0431] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및 치료적 유효량의 3-[2-히드록시-2,2-비스(2-티에닐)아세톡시]-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염을 포함한다. 임의로, 조성물은 코르티코스테로이드 및/또는 PDE4 저해제를 추가로 포함한다.
- [0432] 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예에서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및 치료적 유효량의 모메타손 푸로에이트를 포함한다. 임의로, 조성물은 항콜린성 염 및/또는 PDE4 저해제를 추가로 포함한다.
- [0433] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 코르티코스테로이드, 항콜린제 및 PDE4 저해제를 포함한다.
- [0434] 본 발명의 조합물은 호흡기 질환의 치료에 사용될 수 있고, 기관지 확장제의 사용이 예를 들어, 천식, 급성 또는 만성 기관지염, 폐기종 또는 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)에 이로운 효과를 가진다고 예상된다.
- [0435] 조합물 중 활성 화합물, 즉 본 발명의 β 2-효능제 및 PDE4 저해제, 코르티코스테로이드 또는 글루코코르티코이드 및/또는 항콜린제는 동일 또는 상이한 경로에 의해 개별, 동시, 병용 또는 순차적 투여를 목적으로 하는 동일한 약학 조성물 또는 상이한 조성물에 함께 투여될 수 있다.
- [0436] 모든 활성제를 동시에 또는 매우 근접한 시간에 투여하는 것이 고려된다. 대안적으로는, 하나 또는 2 개의 활성제를 오전에 그리고 다른 것(들)을 낮에 취할 수 있다. 또는 또 다른 시나리오에서는, 하나 또는 2 개의 활성제를 1 일 2 회로 그리고 다른 것(들)을 1 일 1 회로, 1 일 2 회 투여 중 1 회로서 동시에, 또는 개별적으로 취할 수 있다. 바람직하게는 2 이상, 더욱 바람직하게는 모든 활성제를 동시에 함께 취한다. 바람직하게는, 2 이상, 더욱 바람직하게는 모든 활성제를 혼합물로서 투여한다.
- [0437] 본 발명에 따른 활성 물질 조성물은 바람직하게는 흡입기, 특히 건조 분말 흡입기의 도움으로 전달되는 흡입용 조성물의 형태로 투여되나, 임의의 다른 형태 또는 비경구 또는 경구 적용이 가능하다. 여기서, 흡입 조성물의 적용은, 특히 폐쇄성 폐질환 치료법 또는 천식 치료에서, 바람직한 적용 형태를 포함한다.
- [0438] 본 발명의 활성 화합물의 제형을 위한 추가의 적합한 담체는 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000]에서 찾을 수 있다. 하기 비제한적인 예는 대표적인 본 발명의 약학 조성물을 설명한다.

[0439]

제형예 1 (경구 혼탁액)

성분	양
활성 화합물	3 mg
시트르산	0.5 g
염화나트륨	2.0 g
메틸 파라벤	0.1 g
그레뉴당	25 g
소르비톨 (70% 용액)	11 g
비검 (Veegum) K	1.0 g
향미제	0.02 g
염료	0.5 mg
증류수	100 mL 까지의 충분량

[0440]

[0441]

제형예 2 (경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐)

성분	양
활성 화합물	1 mg
락토오스	150 mg
마그네슘 스테아레이트	3 mg

[0442]

[0443]

제형예 3 (흡입용 젤라틴 카트리지)

성분	양
활성 화합물 (마이크론화됨)	0.2 mg
락토오스	25 mg

[0444]

[0445]

제형예 4 (DPI 를 이용한 흡입용 제형)

성분	양
활성 화합물 (마이크론화됨)	15 mg
락토오스	3000 mg

[0446]

[0447]

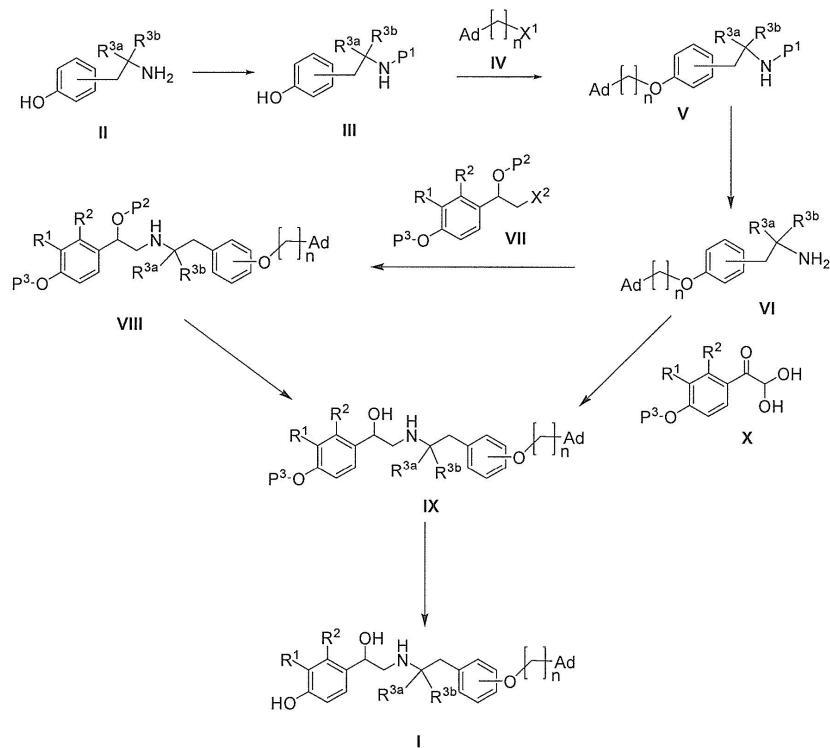
제형예 5 (MDI 용 제형)

성분	양
활성 화합물 (마이크론화됨)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판	200 ml 까지의 충분량

[0448]

도면

도면1



도면2

