



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0057477
(43) 공개일자 2009년06월05일

- (51) Int. Cl.
A61M 15/00 (2006.01) **C07C 217/28** (2006.01)
C07C 217/44 (2006.01) **C07C 215/28** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7010537(분할)
(22) 출원일자 2009년05월22일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2004-7003795
원출원일자 2004년03월13일
심사청구일자 2007년09월11일
번역문제출일자 2009년05월22일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2002/004140
국제출원일자 2002년09월11일
(87) 국제공개번호 WO 2003/024439
국제공개일자 2003년03월27일
(30) 우선권주장
0122201.7 2001년09월14일 영국(GB)
0126997.6 2001년11월09일 영국(GB)
- (71) 출원인
글락소 그룹 리미티드
영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포우드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스
(72) 발명자
박스, 필립, 찰스
영국 에스지1 2엔와이 하트퍼드셔 스티븐에이지 거넬스 우드 로드 글락소스미스클라인
코, 디안, 메리
영국 에스지1 2엔와이 하트퍼드셔 스티븐에이지 거넬스 우드 로드 글락소스미스클라인
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
남상선

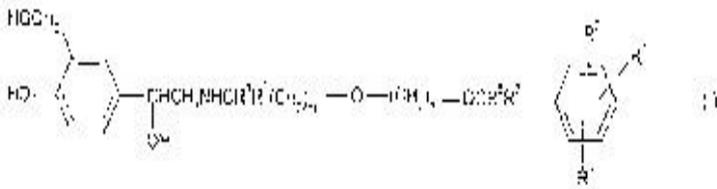
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 호흡기 질환 치료용 펜에탄올아민 유도체

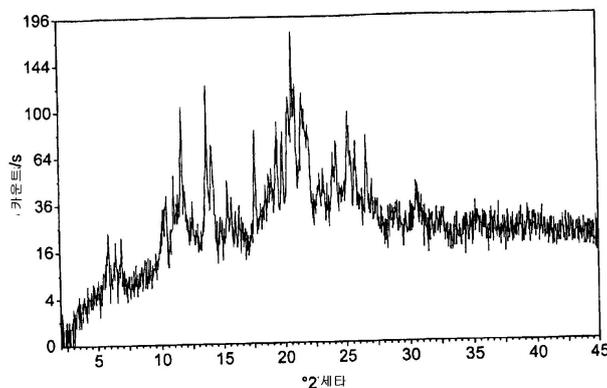
(57) 요약

본 발명은 신규 화학식 I의 화합물, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물, 치료에서의 이의 용도, 특히, 호흡기 질환의 예방 및 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



대표도 - 도1



(72) 발명자

룩커, 브라이언, 에드가

영국 에스지1 2엔와이 하트퍼드셔 스티븐에이지 거
넬스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

프로코피오우, 파나시오티스, 알렉산드로우

영국 에스지1 2엔와이 하트퍼드셔 스티븐에이지 거
넬스 우드 로드 글락소스미쓰클라인

맨, 인데르지트, 신프

영국 티엔11 9에이엔 톤브리지 엔알 레이 올드 파
우더 밀즈 글락소스미쓰클라인

특허청구의 범위

청구항 1

4-((1R)-2-[(6-(2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시)헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 흡입 장치.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

<1> 본 발명은 펜에탄올아민 유도체, 이의 제조 방법 및 이를 함유하는 조성물 및 특히 호흡기 질환의 예방 및 치료에서 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

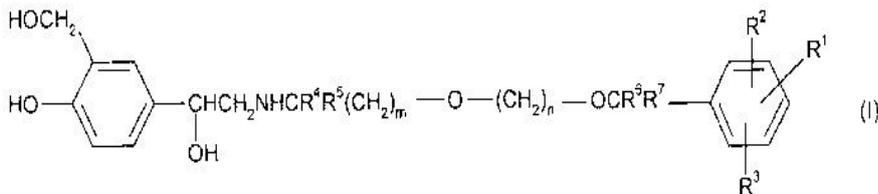
<2> 특정 펜에탄올아민 화합물은 β_2 -아드레노수용체에서 선택적 자극 작용을 갖는 것으로 당분야에 공지되어 있어 기관지 천식 및 관련 장애의 치료에 유용하다. 따라서 GB 2 140 800는 이러한 의약적 상태의 치료에 임상적으로 현재 사용되고 있는 4-하이드록시- α^1 -[[[6-(4-페닐부톡시)헥실]아미노]메틸]-1,3-벤젠디메탄올 1-하이드록시-2-나프탈렌카복실레이트(살메테롤 지나포에이트)을 포함하는 펜에탄올아민 화합물을 기술한다.

<3> 살메테롤 및 다른 시판되는 β_2 -아드레노수용체 효능제는 기관지확장제로 유용하지만 최대 작용 기간이 12시간이기 때문에, 종종 1일 2회 투여해야한다. 따라서, β_2 -아드레노수용체에서 효능있고 선택적인 자극 작용이 있고 유리한 작용 프로파일을 가진 화합물이 임상적으로 필요하다.

발명의 내용

해결하고자하는 과제

<4> 본 발명에 따라서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체가 제공된다:
 <5> [화학식 I]

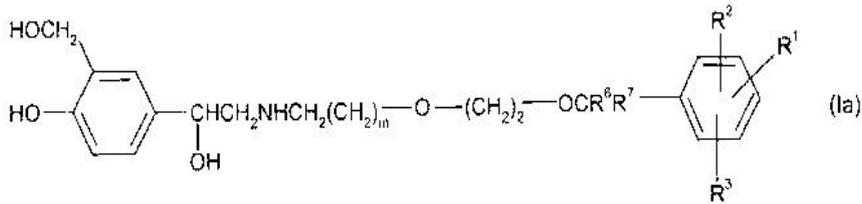


- <6>
- <7> 상기 식에서,
- <8> m은 2 내지 8의 정수이고;
- <9> n은 2 내지 5의 정수인데, 단 m + n은 4 내지 10이고;
- <10> R¹은 수소, C₁₋₆알킬, 하이드록시, 할로, C₁₋₆할로알킬, -XC(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸SO₂R⁹, -XSO₂NR¹¹R¹², XNR⁸SO₂R⁹R¹⁰, -XNR⁹R¹⁰, XN⁺R⁸R⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)OR⁹, -XCO₂R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XSR⁹, XSOR⁹ 및 -XSO₂R⁹로부터 선택되거나;
- <11> R¹은 -X-아릴, -X-헥트아릴, 및 -X-(아릴옥시)로부터 선택되는데, 각각은 하이드록시, C₁₋₆알콕시, 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -NHC(O)(C₁₋₆알킬), -SO₂(C₁₋₆알킬), -SO₂(아릴), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₆알킬), -SO₂NH(C₃₋₇사이클

로알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO_2NH(C_{3-7}\text{사이클로알킬}C_{1-6}\text{알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}\text{알킬})$, 또는 하이드록시, C_{1-6} 알콕시, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 헤트아틸로부터 선택된 1 또는 2개의 기로부터 치환되거나 치환되지 않고;

- <12> X는 $-(CH_2)_p-$ 또는 C_{2-6} 알케닐렌이고;
- <13> p는 0 내지 6의 정수, 바람직하게는 0 내지 4의 정수이고;
- <14> R^8 및 R^9 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, 헤트아틸, 헤트아틸(C_{1-6} 알킬)- 및 아릴(C_{1-6} 알킬)-로부터 독립적으로 선택되고, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-NHC(O)(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-SO_2(\text{아릴})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}\text{알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}\text{알킬})$, 아릴($C_{1-6}\text{알킬})-$, 아릴($C_{2-6}\text{알케닐})-$, 아릴($C_{2-6}\text{알킬닐})-$, 헤트아틸($C_{1-6}\text{알킬})-$, $-NHSO_2\text{아틸}$, $-NH(\text{헤트아틸}C_{1-6}\text{알킬})$, $-NHSO_2\text{헤트아틸}$, $-NHSO_2(C_{1-6}\text{알킬})$, $-NHC(O)\text{아틸}$ 또는 $-NHC(O)\text{헤트아틸}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않고;
- <15> R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 선택되고;
- <16> R^{11} 및 R^{12} 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, 헤트아틸, 헤트아틸(C_{1-6} 알킬)- 및 아릴(C_{1-6} 알킬)-로부터 독립적으로 선택되거나, R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 5-, 6- 또는 7-원 질소 함유 환을 형성하고; R^{11} 및 R^{12} 는 각각 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않고;
- <17> R^1 이 $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$ 인 경우, R^8 및 R^9 은 이들이 결합한 기 R^1 의 $-NC(O)N-$ 부분과 함께 포화 또는 불포화 환, 바람직하게는 5-, 6- 또는 7-원 환, 예를 들면 이미다졸리딘 또는 피리미딘 환, 예를 들어 이미다졸리딘-2,4-디온 또는 피리미딘-2,4-디온을 형성할 수 있고;
- <18> R^1 이 $-XNR^8C(O)OR^9$ 인 경우, R^8 및 R^9 은 이들이 결합한 기 R^1 의 $-NC(O)O-$ 부분과 함께 포화 또는 불포화 환, 바람직하게는 5-, 6- 또는 7-원 환, 예를 들면 옥사졸리딘 환, 예를 들어 옥사졸리딘-2,4-디온을 형성할 수 있고;
- <19> R^1 이 $-XC(O)NR^9R^{10}$ 또는 $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$ 인 경우, R^9 및 R^{10} 은 이들이 결합한 질소 원자와 함께 5-, 6- 또는 7-원 질소 함유 환을 형성할 수 있고;
- <20> R^2 는 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로, 아릴, 아릴(C_{1-6} 알킬)-, C_{1-6} 할로알콕시 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;
- <21> R^3 는 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로, 아릴, 아릴(C_{1-6} 알킬)-, C_{1-6} 할로알콕시 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;
- <22> R^4 및 R^5 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는데, 단 R^4 및 R^5 에서의 전체 탄소수는 4이하이고;
- <23> R^6 및 R^7 은 수소 및 C_{1-4} 알킬중에서 독립적으로 선택되며, 단 R^4 및 R^5 에서의 전체 탄소수는 4 이하이다.
- <24> 화학식 I 및 Ia의 화합물에서, R^6 및 R^7 은 바람직하게는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고, 더 바람직하게는 R^6 및 R^7 은 둘 다 수소이다.
- <25> 화학식 I의 화합물에서, m은 적합하게는 4, 5 또는 6, 더 적합하게는 4 또는 5이고, 바람직하게는 5이고, n은 적합하게는 2 또는 3, 바람직하게는 2이다.
- <26> 본 발명의 바람직한 면에 따라서, 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체가 제공된다.

<27> [화학식 Ia]



<28>

<29> 상기 식에서,

<30> R^1 , R^2 , R^3 , R^6 및 R^7 은 화학식 I의 화합물에 대해 상기에서 정의한 바와 같고, m 은 4 또는 5이다.

<31> 화학식 I 및 Ia의 화합물에서, 기 R^1 은 바람직하게는 $-OCR^6R^7-$ 결합에 대해 파라 또는 메타 위치, 더 바람직하게는 메타 위치에 결합된다. 기 R^2 및 R^3 은 $-OCR^6R^7-$ 결합에 대해 각각 독립적으로 바람직하게는 오르토 또는 메타 위치, 더 바람직하게는 오르토 위치에 결합된다.

<32> 한 바람직한 실시 양태에서, R^1 은 수소 이외에 상기 정의한 바와 같은 치환체이고, 가장 바람직하게는 $-OCR^6R^7-$ 결합에 대해 메타 위치에 결합되고, R^2 및 R^3 은 각각 수소이다.

<33> 다른 바람직한 실시 양태에서, R^1 은 수소이고, R^2 및 R^3 은 각각 상기 정의한 바와 같은 치환체이고, 이 중 하나 이상은 수소가 아니고, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 $-OCR^6R^7-$ 결합에 대해 오르토 또는 메타 위치에 결합한다. 특히 바람직한 실시 양태에서, R^2 및 R^3 가 각각 할로젠인 경우 이들은 바람직하게는 오르토 위치에 결합하고, R^2 및 R^3 가 각각 메틸인 경우 이들은 바람직하게는 메타 위치에 결합한다.

<34> 화학식 I 및 Ia의 화합물에서, R^1 은 적합하게는 수소, C_{1-6} 알킬, 하이드록시, 할로, C_{1-6} 할로알킬, $-XNR^8(C)OR^9$, $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, $-XNR^8SO_2R^9$, $-XSO_2NR^{11}R^{12}$, $-XNR^9R^{10}$, $-XNR^8C(O)OR^9$, XSR^9 , $XSOR^9$, XSO_2R^9 , 또는 상기에서 정의한 바와 같이 치환되거나 치환되지 않은 X-아릴, X-헥트아릴 또는 X-아릴옥시로부터 선택된다.

<35> X는 적합하게는 $(CH_2)_p$ 이고, 여기서, p 는 바람직하게는 0이다.

<36> R^8 및 R^9 는 적합하게는 수소이다.

<37> R^9 는 적합하게는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, 헥트아릴 또는 헥트아릴(C_{1-4} 알킬)-이고, 이 중 어느 하나는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-SO_2(C_{1-6}$ 알킬), NH_2 , 아릴(C_{1-6} 알킬), 아릴(C_{2-6} 알킬), $NHSO_2$ 아릴, $-NH$ (헥트아릴(C_{1-6} 알킬)), $NHC(O)$ 아릴 또는 $NHC(O)$ 헥트아릴로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

<38> R^{11} 및 R^{12} 는 적합하게는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 선택된다.

<39> R^1 의 정의에서, 용어 "5-, 6- 또는 7-원 질소 함유 환"은 하나의 질소 원자를 포함하고 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 임의의 1 또는 2개의 다른 헤테로 원자를 포함하는 5-, 6- 또는 7-원 포화 또는 불포화 환을 의미한다. 이러한 환의 적합한 예는 피페리딘, 모르폴리딘, 피리딘, 2,4-디하이드록시피리미딘 및 피페라지딘을 포함한다.

<40> R^1 의 정의에서, 용어 "헥트아릴"은 수소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 10-원 헤테로방향족 환 또는 바이사이클릭 환 시스템을 의미하고, 그 예로는 티에닐, 피리딘, 2,4-디하이드록시피리미딘, 2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일, 또는 바이피리딘, 바람직하게는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 환이다.

<41> 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 단독으로 또는 용어 "아릴옥시"에서 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 환

시스템을 의미하고, 예를 들어 페닐, 나프틸 또는 바이페닐이다. 바람직하게는 용어 "아릴"은 페닐을 의미한다.

- <42> 화학식 I 및 Ia의 화합물에서, 기 R¹은 바람직하게는 수소, C₁₋₄알킬, 하이드록시, 할로, -NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰ 및 -NR³SO₂R⁹로부터 선택되고 R⁸ 및 R⁹는 상기 정의한 바와 같거나 더 적합하게는 R⁸은 수소이고 R⁹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬 및 아릴로부터 선택되고 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된다.
- <43> 화학식 I 및 Ia의 화합물에서, 기 R¹은 R⁸ 및/또는 R¹⁰으로 치환되고, R⁸ 및/또는 R¹⁰은 적합하게는 수소이다.
- <44> 화학식 I 및 Ia의 화합물에서, R² 및 R³는 바람직하게는 수소, 할로젠 (예: 불소 또는 더 바람직하게는 염소), 할로C₁₋₆알킬 (예: CF₃), C₁₋₆알킬 (예: 메틸) 및 페닐 또는 치환된 페닐 (예: p-메톡시페닐)로부터 독립적으로 선택된다.
- <45> 화학식 I의 화합물에서, R⁴ 및 R⁵는 바람직하게는 수소 및 메틸중에서 독립적으로 선택되고, 더 바람직하게는 R⁴ 및 R⁵는 둘 다 수소이다.
- <46> 본 발명은 상기 기술한 바와 같은 특히 및 바람직한 기의 조합을 모두 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- <47> 본 발명의 바람직한 화합물은
- <48> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아;
- <49> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <50> N-(1,1'-바이페닐-4-일)-N'-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아;
- <51> N-사이클로헥실-N'-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아;
- <52> 4-[(1R)-2-((6-{2-(벤질옥시)에톡시}헥실)아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <53> 4-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]벤젠설포아미드;
- <54> 4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(4-요오도벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <55> 3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]벤젠설포아미드;
- <56> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[[6-(2-[(1R)-1-페닐에틸]옥시)에톡시]헥실]아미노)에틸)페놀;
- <57> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[[6-(2-[(1S)-1-페닐에틸]옥시)에톡시]헥실]아미노)에틸)페놀;
- <58> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(4-클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <59> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(4-메틸벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]에틸)페놀;
- <60> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,4-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <61> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[[6-(2-[[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시]에톡시]헥실]아미노)에틸)페놀;
- <62> 4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(3-하이드록시벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <63> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아;
- <64> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}-4-(메틸설포닐)벤젠설포아미드;

- <65> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}메탄설폰아미드;
- <66> N-(3-[(3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}아미노)카르보닐]아미노)페닐}피리딘-3-카르복스아미드;
- <67> N-(3-에틸페닐)-N'-(3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아;
- <68> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아;
- <69> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- <70> N-(3,5-디클로로페닐)-N'-(2-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아;
- <71> N-(3-클로로페닐)-N'-(3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아;
- <72> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-(3-요오도페닐)우레아;
- <73> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(3-아미노벤질)옥시}에톡시}헥실]아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <74> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}피리딘-3-카르복스아미드;
- <75> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}티오펜-2-카르복스아미드;
- <76> N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}벤즈아미드;
- <77> 3-(벤조일아미노)-N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}벤즈아미드;
- <78> N-{3-[(3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}아미노)카르보닐]페닐}티오펜-2-카르복스아미드;
- <79> N-{3-[(3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}아미노)카르보닐]페닐}니코틴아미드;
- <80> N-(3-[(3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}아미노)카르보닐]아미노)페닐벤젠설폰아미드;
- <81> 4-[(1R)-2-[(6-{2-(1,1'-바이페닐-2-일메톡시)에톡시}헥실]아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <82> 4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(4'-메톡시-1,1'-바이페닐-2-일)메톡시]에톡시}헥실]아미노)에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <83> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(3-브로모벤질)옥시}에톡시}헥실]아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <84> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(3-페녹시벤질)옥시}에톡시}헥실]아미노)에틸]페놀;
- <85> 4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(4-하이드록시벤질)옥시}에톡시}헥실]아미노)에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <86> 5-{3-[(2-{[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}피리미딘-2,4-디올;
- <87> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,5-디클로로벤질)옥시}에톡시}헥실]아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <88> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(3,5-디메틸벤질)옥시}에톡시}헥실]아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀;

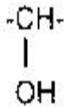
- <89> 4-((1R)-2-{{6-(2-{{2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤질}옥시}에톡시)헥실}아미노}-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <90> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-{{6-(2-{{3-(트리플루오로메톡시)벤질}옥시}에톡시)헥실}아미노}에틸)페놀;
- <91> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-{{6-(2-{{(2-메틸-1,1'-바이페닐-3-일)메톡시}에톡시)헥실}아미노}에틸)페놀;
- <92> 3-[(2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일메틸)아미노]-N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}벤즈아미드;
- <93> N-(3-{{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}아미노)카르보닐아미노}페닐}벤즈아미드;
- <94> N-(3-{{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}아미노)카르보닐아미노}페닐}티오펜-2-카르복스아미드;
- <95> N-(1,1'-바이페닐-3-일)-N'-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아;
- <96> N-(3-아미노페닐)-N'-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아;
- <97> 3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]-N-메틸벤젠설포나미드;
- <98> N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}-3-[(티엔-2-일설포닐)아미노]벤즈아미드;
- <99> N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-[3-(2-페닐에틸)-페닐]우레아;
- <100> 사이클로펜틸 3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐카바메이트;
- <101> 5-{3'-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]-1,1'-바이페닐-3-일}피리미딘-2,4(1H,3H)디온;
- <102> 4-((1R)-1-하이드록시-2-{{6-(2-{{3-요오도벤질}옥시}에톡시)헥실}아미노}-에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <103> 3'-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]-1,1'-바이페닐-3-올;
- <104> N-사이클로헥실-3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]벤젠설포나미드;
- <105> N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}-3-[(페닐설포닐)아미노]벤즈아미드;
- <106> 4-[(1R)-2-{{6-(2-{{3-[(2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일메틸)아미노]벤질}옥시}에톡시)헥실}아미노}-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <107> N-사이클로프로필-3'-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]-1,1'-바이페닐-2-설포나미드;
- <108> N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-[3-(페닐에틸)페닐]우레아;
- <109> N-{3-[(2-{{5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)펜틸}옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아;
- <110> N-{3-[(3-{{5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)펜틸}옥시}프로폭시)

메틸]페닐}-N'-페닐우레아;

- <111> N-{3-[2-[(7-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헵틸]옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아;
- <112> N-(3-[(3-[(2-[(5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)펜틸]옥시}에톡시)메틸]페닐]아미노)카르보닐]아미노)페닐]니코틴아미드;
- <113> N-(3-[(3-[(3-[(5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)펜틸]옥시}프로폭시)메틸]페닐]아미노)카르보닐]아미노)페닐]니코틴아미드;
- <114> N-(3-[(3-[(3-[(7-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헵틸]옥시}프로폭시)메틸]페닐]아미노)카르보닐]아미노)페닐]니코틴아미드;
- <115> N-{3-[2-[(5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)펜틸]옥시}에톡시)메틸]페닐}메탄설폰아미드;
- <116> N-{3-[3-[(5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)펜틸]옥시}프로프]메틸]페닐}메탄설폰아미드;
- <117> N-{3-[2-[(7-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헵틸]옥시}에톡시)메틸]페닐}메탄설폰아미드;
- <118> N-{3-[2-[(6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}벤젠설폰아미드;
- <119> 4-((1R)-2-[(6-2-[(3-(디메틸아미노)벤질]옥시}에톡시)헥실]아미노)-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <120> 3-[(2-[(6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]-N,N,N-트리메틸벤젠아미니움;
- <121> N-{4-[2-[(6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아;
- <122> 4-((1R)-2-[(5-2-[(2,6-디클로로벤질]옥시}에톡시)펜틸]아미노)-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀; 및 이의 염, 용매화물, 및 생리학적 작용성 유도체를 포함한다.
- <123> 본 발명의 특히 바람직한 화합물은
- <124> N-{3-[2-[(6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)-아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아;
- <125> 4-((1R)-2-[(6-2-[(2,6-디클로로벤질]옥시}에톡시)헥실]아미노)-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <126> N-(3-[(3-[(2-[(6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐]아미노)카르보닐]아미노)페닐]피리딘-3-카르복스아미드;
- <127> 4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-2-[(3-하이드록시벤질]옥시}에톡시)헥실]아미노)에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <128> 4-((1R)-2-[(6-2-[(3,5-디메틸벤질]옥시}에톡시)헥실]아미노)-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀;
- <129> N-{3-[2-[(5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)펜틸]옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아; 및 이의 염, 용매화물, 및 생리학적 작용성 유도체를 포함한다.
- <130> 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 추가로 4-((1R)-2-[(6-2-[(2,6-디클로로벤질]옥시}에톡시)헥실]아미노)-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀; 및 이의 염 및 용매화물을 포함한다.

과제 해결수단

<131> 화학식 I 및 Ia의 화합물은 비대칭 중심, 즉 하기 기의 탄소 원자를 포함한다:



<132>

<133> 본 발명은 실질적으로 순수한 형태 또는 임의의 비율로 혼합된 형태의 (S) 및 (R) 거울상이성질체 둘 다를 포함한다.

<134> 유사하게는, R⁴ 및 R⁵가 상이한 기이거나 R⁶ 및 R⁷이 상이한 기인 경우, 이들에 결합한 탄소 원자는 비대칭 중심이고 본 발명은 이들 중심에서 실질적으로 순수한 형태 또는 임의의 비율로 혼합된 형태의 (S) 및 (R)체 둘 다를 포함한다.

<135> 따라서, 화학식 I 및 Ia의 화합물은 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 뿐만 아니라 임의의 비율로 이의 혼합물을 포함한다.

<136> 의약에 사용하기에 적합한 화학식 I 및 Ia의 화합물의 염 및 용매화물은 카운터이온이나 회합 용매가 약제학적으로 허용되는 것이다. 그러나, 약제학적으로 허용되지 않는 카운터이온이나 회합 용매를 갖는 염 및 용매화물은 본 발명의 범주에 있는데, 예를 들면 화학식 I 및 Ia의 다른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체의 제조에 중간체로서 사용되는 경우이다.

<137> 용어 "생리학적 작용성 유도체"는 체내에서 전환가능함으로써 화학식 I 또는 Ia의 유리 화합물과 동일한 생리학적 작용을 하는 화학식 I 또는 Ia의 화학적 유도체를 의미한다. 본 발명에 따르면, 생리학적 작용성 유도체의 예는 에스테르를 포함한다.

<138> 화학식 I 및 Ia의 약제학적으로 허용되는 에스테르는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아릴 C₁₋₆알킬, 또는 아미노산 에스테르로 전환되는 하이드록시 기를 가질 수 있다.

<139> 본 발명에 따르는 적합한 염은 유기 및 무기 산 또는 염기 둘 모두로 형성된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 염산, 브롬산, 황산, 시트르산, 타르타르산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리페닐아세트산, 페닐아세트산, 치환된 페닐아세트산, 예를 들어 메톡시페닐아세트산, 설판산, 설파닐산, 숙신산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 말산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살로아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 아릴설폰산(예를 들면, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 나프탈렌설폰산 또는 나프탈렌디설폰산), 살리실산, 글루타르산, 글루콘산, 트리카발릴산, 만델산, 시남산, 치환된 시남산(예를 들면, 4-메틸 및 4-메톡시시남산 및 α-페닐 시남산을 포함하는, 메틸, 메톡시, 할로 또는 페닐 치환된 시남산), 아스코르브산, 올레산, 나프토산, 하이드록시나프토산(예를 들면, 1- 또는 3-하이드록시-2-나프토산), 나프탈렌아크릴산(예를 들면, 나프탈렌-2-아크릴산), 벤조산, 4-메톡시벤조산, 2 또는 4-하이드록시벤조산, 4-클로로벤조산, 4-페닐벤조산, 벤젠아크릴산(예를 들면, 1,4-벤젠디아크릴산) 및 이세티온산으로부터 형성된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기 염은 암모늄염, 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 및 칼륨염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 및 마그네슘 염 및 유기 염기, 예를 들어 디사이클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과의 염을 포함한다.

<140> 유리하게는, 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀과 같은 바람직한 화합물은 예를 들면 하기 실시예 부분에서 예시된 것들로 부터 선택되는 결정질 염의 형태로서 제공된다. 상기 결정질 염은 낮은 흡습성 및/또는 개선된 안정성과 같은 유리한 물리적 특성을 지닌다.

<141> 상기에서 언급한 바와 같이, 화학식 I 및 Ia의 화합물은 하기 기술하는 바와 같이 사람 베타-아드레노수용체로 트랜스펙션된 세포주로부터 기능성 또는 정보제공유전자 발현을 사용하여 입증된 바와 같은 선택적 β₂-아드레노수용체 효능제이다. 본 발명에 따른 화합물은 또한 장시간 지속 효과와 작용의 급속한 개시가 함께 이루어지는 잠재성을 갖는다. 또한 특정 화합물은 현존하는 장시간 지속성 β₂-효능제 기관지확장제에 비해 동물 모델에서 개선된 치료학적 지표를 나타낸다. 또한, 본 발명의 화합물은 현존하는 장시간 지속성 β₂ 효능제 기관지확장제에 비해 전신 노출을 감소시킬 수 있는 약동학적 특성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 1일 1회 투여용으로 적합할 수 있다.

- <142> 따라서, 화학식 I 및 Ia의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체는 선택적인 β_2 -아드레노수용체 효능제가 지시되는 임상 증상의 예방 및 치료에 사용된다. 이러한 증상은 가역적 기도 폐쇄와 관련된 질환, 예를 들어 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)(예: 만성 및 위치(wheezy) 기관지염, 폐기종), 호흡기 감염 및 상부 호흡기 질환(예: 비염, 계절성 및 알러지성 비염 포함)을 포함한다.
- <143> 치료될 수 있는 다른 증상은 조기분만, 우울증, 울혈성 심부전증, 피부 질환(예:염증성, 알러지성, 건선성, 및 증식성 피부 질환), 소화성 궤양 산도를 저하시키는 경우가 바람직한 증상(예: 소화성 궤양 및 위궤양) 및 근육 소모 질환을 포함한다.
- <144> 따라서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체를 투여함을 포함하는, 사람과 같은 포유 동물에서의 선택적 β_2 -아드레노수용체 효능제가 지시되는 임상 증상의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 가역적 기도 폐쇄와 관련된 질환, 예를 들어 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 호흡기 감염 또는 상부 호흡기 질환의 예방 또는 치료를 위한 상기 방법을 제공한다. 추가의 측면에서 본 발명은 조기분만, 우울증, 울혈성 심부전증, 피부 질환(예: 염증성, 알러지성, 건선성, 및 증식성 피부 질환), 소화성 궤양 산도를 저하시키는 경우가 바람직한 증상(예: 소화성 궤양 및 위궤양) 또는 근육 소모 질환으로부터 선택된 임상 증상의 예방 또는 치료를 위한 상기 방법을 제공한다.
- <145> 대안적으로, 의약적 요법, 예를 들어 사람과 같은 포유 동물에서의 선택적 β_2 -아드레노수용체 효능제가 지시되는 임상 증상의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체가 제공된다. 특히, 가역적 기도 폐쇄와 관련된 질환, 예를 들어 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 호흡기 감염 또는 상부 호흡기 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체가 제공된다. 추가의 측면에서 조기분만, 우울증, 울혈성 심부전증, 피부 질환(예:염증성, 알러지성, 건선성, 및 증식성 피부 질환), 소화성 궤양 산도를 저하시키는 경우가 바람직한 증상(예: 소화성 궤양 및 위궤양) 또는 근육 소모 질환으로부터 선택된 임상 증상의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체가 제공된다.
- <146> 또한, 본 발명은 선택적 β_2 -아드레노수용체 효능제가 지시하는 임상 증상, 예를 들면 가역적 기도 폐쇄와 관련된 질환, 예를 들어 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 호흡기 감염 또는 상부 호흡기 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체의 용도를 제공한다. 추가의 측면에서 조기분만, 우울증, 울혈성 심부전증, 피부 질환(예: 염증성, 알러지성, 건선성, 및 증식성 피부 질환), 소화성 궤양 산도를 저하시키는 경우가 바람직한 증상(예: 소화성 궤양 및 위궤양) 및 근육 소모 질환으로부터 선택된 임상 증상의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체가 제공된다.
- <147> 치료학적 효과를 달성하는데 사용되는 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체의 양은 물론 특정 화합물, 투여 방법, 치료할 대상, 및 치료할 특정 장애 또는 질환에 따라 변할 것이다. 본 발명의 화합물은 0.0005mg 내지 10 mg, 바람직하게는 0.005mg 내지 0.5mg의 용량으로 흡입 투여될 수 있다. 성인을 위한 용량 범위는 일반적으로 1일 0.0005 mg 내지 100mg, 바람직하게는 1일 0.01 mg 내지 1 mg이다.
- <148> 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체를 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 바람직하게는 약제학적 제형으로 투여한다.
- <149> 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제, 및 임의의 하나 이상의 치료학적 성분을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.
- <150> 본 발명에 따르는 화합물 및 약제학적 제형은 하나 이상의 치료제, 예를 들면 소염제, 항콜린제(특히 M_1 , M_2 , M_1/M_2 또는 M_3 수용체 길항제), 다른 β_2 -아드레노수용체 효능제, 항감염제(예:항생제, 항바이러스제) 또는 항히스타민제와 함께 사용하거나 이들을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가의 측면에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체와 함께 하나 이상의 치료학적 활

성 성분, 예를 들면 소염제(예를 들면 코르티코스테로이드 또는 NSAID), 항콜린제, 다른 β_2 -아드레노수용체 효능제, 항감염제(예: 항생제 또는 항바이러스제) 또는 항히스타민제를 포함하는 배합물을 제공한다. 바람직하게는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체와 함께 코르티코스테로이드 및/또는 항콜린제, 및/또는 PDE-4 억제제를 포함하는 배합물이다. 바람직한 배합물은 하나 이상의 다른 치료제를 포함한다.

<151> 당업자에게, 필요한 경우, 다른 치료학적 성분이 염(예: 알칼리 금속 또는 아민 염 또는 산 부가염), 또는 전구 약물, 또는 에스테르(예: 저급 알킬 에스테르), 또는 용매화물(예: 수화물)의 형태로 치료학적 성분의 활성 및/또는 안정성 및/또는 물리적 특성(예: 용해성)을 최적화하기 위해 사용할 수 있음이 명백할 것이다. 또한 필요한 경우, 치료학적 성분은 광학 순수 형태로 사용될 수 있음이 명백할 것이다.

<152> 적합한 소염제는 코르티코스테로이드 및 NSAID를 포함한다. 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 코르티코스테로이드는 경구 및 흡입된 코르티코스테로이드 및 소염 활성이 있는 이들의 전구약물이다. 예를 들면, 메틸 프레드니솔론, 프레드니솔론, 벡사메타손, 플루티카손 프로피오네이트, 6 α , 9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸란일카르보닐)옥시]-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르, 6 α , 9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-17 α -프로피오닐옥시-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3S-일)에스테르, 6 α , 9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-17 α -[(4-메틸-1,3-티아졸-5-카르보닐)옥시]-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르, 베클로메타손 에스테르(예: 17-프로피오네이트 에스테르 또는 17,21-디프로피오네이트 에스테르), 부테소나이드, 플루니솔라이드, 모메타손 에스테르(예: 푸로에이트 에스테르), 트리암시놀론 아세트나이드, 로플레포나이드, 시클소나이드, 부티소코르트 프로피오네이트, RPR-106541 및 ST-126이 포함된다. 바람직한 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트, 및 6 α , 9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸란일카르보닐)옥시]-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르, 및 6 α , 9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-17 α -[(4-메틸-1,3-티아졸-5-카르보닐)옥시]-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르, 더 바람직하게는 6 α , 9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸란일카르보닐)옥시]-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르이다.

<153> 적합한 NSAID는 나트륨 크로모글리케이트, 네도크로밀 나트륨, 포스포디에스테라제(PDE) 억제제(예: 테오필린, PDE4 억제제 또는 혼합 PDE3/PDE4 억제제), 루코트리엔 길항제, 루코트리엔 합성 억제제, iNOS 억제제, 트립타제 및 엘라스타제 억제제, 베타-2 인테그린 길항제 및 아데노신 수용체 효능제 또는 길항제(예: 아데노신 2 α 효능제), 시토키닌 길항제(예: 케모킨 길항제) 또는 시토키닌 합성 억제제를 포함한다. 적합한 다른 β_2 -아드레노수용체 효능제는 살메테롤(예: 지나포에이트), 살부타몰(예: 황산염 또는 유리 염기), 포르모테롤(예: 푸마레이트로서), 페노테롤 또는 테르부탈린 및 이의 염을 포함한다.

<154> 특히 관심 대상은 포스포디에스테라제 4 (PDE4) 억제제 또는 혼합 PDE3/PDE4 억제제와 함께 사용되는 화학식 I의 화합물의 용도이다. 본 발명의 이러한 측면에서 유용한 PDE4-특이 억제제는 PDE4 효소를 억제하는 것으로 공지되거나 PDE4 억제제로서 작용하는 것으로 밝혀진 화합물일 수 있으나, 단지 PDE4 억제제이고 PDE4 뿐만 아니라 PDE4 패밀리 다른 구성원을 억제하는 화합물은 아니다. 일반적으로는 저 친화성으로 롤리프람과 결합하는 형태의 IC₅₀에 의해 나누어진 고 친화성으로 롤리프람과 결합하는 PDE4 촉매 형태의 IC₅₀에 대해 약 0.1이상의 IC₅₀비율을 갖는 PDE4 억제제를 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 내용의 기술을 위해, 저 친화성으로 R 및 S 롤리프람과 결합하는 cAMP 촉매 부위는 "저 친화성" 결합 부위(LPDE 4)로 칭하고, 고 친화성으로 롤리프람과 결합하는 상기 촉매 부위의 다른 형태는 "고 친화성" 결합 부위(HPDE 4)으로 칭한다. 이러한 용어 "HPDE4"는 사람 PDE4를 지칭하기 위해 사용되는 용어 "hPDE4"와 혼동되어서는 안된다. 초기 실험을 수행하여 [³H]-롤리프람 결합 검정을 수립하고 확인한다. 상세한 사항은 후술하는 결합 검정에 기재하였다.

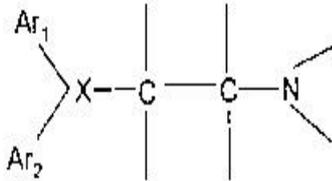
<155> 본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 PDE4 억제제는 유익한 치료학적 비율을 갖는 화합물로서, 즉 효소가 저 친화성으로 롤리프람과 결합하는 형태인 경우에 cAMP 촉매 활성을 우선적으로 억제하는 화합물이고, 이로 인해, 고친화성으로 롤리프람과 결합하는 형태를 억제하는 것과 명백히 연관되어 있는 부작용을 감소시키게 된다. 이를 기술하는 다른 방법은 바람직한 화합물이 저 친화성으로 롤리프람과 결합하는 형태의 IC₅₀으로 나누어진 고 친화성으로 롤리프람과 결합하는 PDE4 촉매 형태의 IC₅₀에 대한 비율이 약 0.1 이상일 것이라는 것이다.

- <156> 이러한 기준의 추가의 세부사항은 PDE4 억제제의 IC₅₀비율이 약 0.1이상이고; 이 비율은 기질로서 1 μM [³H]-cAMP을 사용하여 저 친화성으로 롤리프람과 결합하는 형태의 PDE4 촉매 활성을 억제하는 IC₅₀값에 대하여 고 친화성으로 롤리프람을 결합하는 PDE4의 형태와 1 nM의 [³H] R-롤리프람의 결합과의 경쟁에 대한 IC₅₀값의 비율이다.
- <157> 유용한 PDE4 억제제의 예는 다음과 같다:
- <158> (R)-(+) -1-(4-브로모벤질)-4-[(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-피롤리돈;
- <159> (R)-(+) -1-(4-브로모벤질)-4-[(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-피롤리돈;
- <160> 3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐)-1-(4-N'-[N2-시아노-S-메틸-이소티오우레이도]벤질)-2-피롤리돈;
- <161> 시스 4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-카복실산];
- <162> 시스-[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-올];
- <163> (R)-(+) -에틸 [4-(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]피롤리딘-2-일리덴]아세테이트; 및 (S)-(-) -에틸 [4-(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]피롤리딘-2-일리덴]아세테이트.
- <164> 가장 바람직한 것은 IC₅₀ 비율이 0.5 초과인 PDE4 억제제이고, 특히 바람직한 것은 IC₅₀ 비율이 1.0 초과인 화합물이다. 바람직한 화합물은 시스 4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-카복실산, 2-카르보메톡시-4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-올 및 시스-[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-올]이고; 이들은 저 친화성 결합 부위에 우선적으로 결합하고 IC₅₀비율이 0.1 이상인 화합물의 예이다.
- <165> 관심 대상이 되는 다른 화합물은 다음을 포함한다:
- <166> 본원에 참조 문헌으로 그 전체가 인용된 U.S. 특허 제5,552,438호(1996. 09.03 허여)에 기술된 화합물. 특히 관심 대상이 되는 화합물은 U.S. 특허 제5,552,438호에 기술된, 시스-4-시아노-4-[3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐] 사이클로헥산-1-카복실산(실로말라스트로서 또한 공지됨) 및 이의 염, 에스테르, 전구약물 또는 생리학적 형태이다;
- <167> AWD-12-281[Asta Medica로부터 시판, (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P. 98; CAS 참조 번호 247584020-9); NCS-613로서 칭해지는 9-벤질아데닌 유도체 (INSERM); D-4418[Chiroscience and Schering-Plough로부터 시판]; CI-1018(PD168787)로서 칭해지고, Pfizer로부터 시판되는 벤조디아제핀 PDE4 억제제; 문헌[Kyowa Hakko, W099/16766]에 기재된 벤조디옥솔 유도체; K-34[Kyowa Hakko로부터 시판]; V-11294A[Napp으로부터 시판, (Landells, L. J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998,12(Suppl. 28): Abst P2393]; 로플루말라스트(CAS 참조 번호 162401-32-3) 및 프탈라지논(Byk-Gulden으로부터 시판, W099/47505, 본원에 참조 문헌으로 인용); 푸마펜트린, (-)-p-[(4aR^{*}, 10bS^{*})-9-에톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사하이드로-8-메톡시-2-메틸벤조[c][1,6]나프티리딘-6-일]-N,N-디이소프로필벤즈아미드, 이는 혼합 PDE3/PDE4 억제제로서 Byk-Gulden 현재는 Altana에 의해 제조되고 공지되어 있음; Almirall-Prodesfarma에 의해 개발중에 있는 아로필린; VM554/UM565[Vemalis로부터 시판]; 또는 T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), 및 T2585.
- <168> 다른 가능한 PDE-4 및 혼합 PDE3/PDE4 억제제는 본원에 참조 문헌으로 인용한 W001/13953에 기재된 것들을 포함한다.
- <169> 포스포디에스테라제 및 롤리프람 결합 검정
- <170> *검정 방법 1A
- <171> 단리된 사람 단핵구 PDE4 및 hrPDE (사람 재조합 PDE4)를 측정하여 주로 저 친화성 형태로 존재시킨다. 따라서, 저 친화성 형태의 PDE4에 대한 시험 화합물의 활성을 기질로서 1 μM [³H] cAMP을 사용하여 PDE4 촉매 활성 표준 검정법에 의해 평가할 수 있다(참조: Torphy et al., J. of Biol. Chem., Vol.267, No. 3pp1798-1804, 1992).

- <172> 래트의 뇌 고속 상청액을 단백질 공급원으로서 사용하고 [³H]-롤리프람 거울상이성질체 둘 다를 특이 활성 25.6 Ci/mmol로 제조하였다. 표준 검정 조건을 공지된 절차로부터 변형시켜 PDE 검정 조건과 동일하게 하는데, cAMP의 마지막 것은 제외이다: 50mM Tris HCl(pH 7.5), 5 mM MgCl₂, 50 μM 5'-AMP 및 1 nM [³H]-롤리프람 (참조: Torphyet al., J. of Biol. Chem., Vol. 267, No. 3pp1798-1804, 1992). 검정은 1시간 동안 30°C에서 시행하였다. 반응을 종결시키고 결합 리간드를 브란델 세포 회수기를 사용하여 유리 리간드로부터 분리하였다. 고 친화성 결합 부위를 차지하기 위한 경쟁은 [³H]-cAMP가 존재하지 않는 것을 제외하고는 저 친화성 PDE 활성 측정을 위해 사용된 것과 동일한 조건하에 평가하였다.
- <173> 검정 방법 1B
- <174> 포스포디에스테라제 활성의 측정
- <175> PDE 활성은 공급처(Amersham Life Sciences)에 기술된 바와 같이 [³H]cAMP SPA 또는 [³H] cGMP SPA 효소 검정법을 사용하여 측정하였다. 반응은 실온에서 96-웰 플레이트에서, 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 8.3mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA, [³H]cAMP 또는 [³H]cGMP (약 2000 dpm/pmol), 효소 및 여러가지 농도의 억제제 함유 0.1 ml의 반응 완충액(최종 농도)에서 수행하였다. 검정은 1시간 동안 진행시키고, 황산아연 존재하에 SPA 이트륨 실리케이트 비즈 50 μl를 가함으로써 종결시켰다. 플레이트를 웨이킹시키고 실온에 20분 동안 방치하였다. 방사선 표지된 생성물을 플래쉬 분광기로 평가하였다.
- <176> [³H]R-롤리프람 결합 검정
- <177> 문헌[참조: Schneider and co-workers, Nicholson, et al., Trends Pharmacol. Sci., Vol.12, pp. 19-27 (1991) 및 McHale et al., Mol. Pharmacol., Vol. 39, 109-113(1991)]의 방법을 변형하여 [³H]R-롤리프람 결합 검정을 수행하였다. R-롤리프람은 PDE4 촉매 부위에 결합한다[참조: Torphy et al., Mol. Pharmacol., Vol. 39, pp. 376-384 (1991)]. 결과적으로, [³H]R-롤리프람 결합을 차지하기 위한 경쟁은 비표지된 경쟁의 PDE4 억제제 효능의 독립적 확인을 제공한다. 검정은 30°C에서 1시간 동안 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5mM MgCl₂, 0.05% 소 혈청 알부민, 2 nM [³H]R-롤리프람 (5.7 x 10⁴ dpm/pmol) 및 여러가지 농도의 방사선 비표지된 억제제 함유 0.5 μl 완충액(최종 농도)에서 수행하였다. 반응은 빙냉 반응 완충액 2.5 ml([³H]-R-롤리프람 비함유)의 첨가 및 0.3% 폴리에틸렌이민에 침지시켰던 왓만 GF/B 필터를 통한 급속 진공 여과(브란델 세포 회수기)에 의해 중단시켰다. 필터를 추가의 차가운 완충액 7.5 ml로 세척하고, 건조시키고, 액체 플래쉬 분광기로 계수하였다.
- <178> 적합한 항콜린제는 무스카린성 수용체에서 길항제로서 작용하는 화합물이고, 특히 M₁ 및 M₂ 수용체의 길항제인 화합물이다. 화합물의 예로는 아트로핀, 스코폴라민, 호마트로핀, 히오스시아민 등에 의해 예시되는 바와 같은 벨라도나 식물의 알칼로이드가 포함되며; 이들 화합물은 통상 염으로서 투여되는데 3차 아민이다. 이들 약물, 특히 염 형태는 다수의 시판 제품으로 입수 용이하거나 공지된 문헌 자료로부터 제조될 수 있다:
- <179> 아트로핀-CAS-51-55-8 또는 CAS-51-48-1(무수 형태), 아트로핀 설페이트-CAS-5908-99-6; 아트로핀 옥사이드-CAS-4438-22-6 또는 이의 HCl 염-CAS-4574-60-1 및 메틸아트로핀 니트레이트-CAS-52-88-0.
- <180> 호마트로핀-CAS-87-00-3, 하이드로브로마이드 염-CAS-51-56-9, 메틸브로마이드 염-CAS-80-49-9.
- <181> 히오스시아민(d,1)-CAS-101-31-5, 하이드로브로마이드 염-CAS-306-03-6 및 설페이트 염-CAS-6835-16-1.
- <182> 스코폴아민-CAS-51-34-3, 하이드로브로마이드 염-CAS-6533-68-2, 메틸브로마이드 염-CAS-155-41-9.
- <183> 바람직한 항콜린제는 아트로벤트라는 명칭으로 시판되는 아프라트로퓸(예: 브로마이드로서), 옥시트로퓸(예: 브로마이드로서) 및 티오토트로퓸(예: 브로마이드로서) (CAS-139404-48-1)를 포함한다. 또한 관심 대상은 메탄텔린(CAS-53-46-3), 프로판텔린 브로마이드(CAS-50-34-9), 아니스트로핀 메틸 브로마이드 또는 발핀 50 (CAS-80-50-2), 클리디늄 브로마이드(Quarzan, CAS-3485-62-9), 카피롤레이트(Robinul), 이소프로프라미드 요오다이드(CAS-71-81-8), 메펜졸레이트 브로마이드(U.S. 특허 제2,918,408호), 트리디헥세틸 클로라이드(Pathilone, CAS-4310-35-4) 및 헥소사이클륨 메틸설페이트(Tra1, CAS-115-63-9)이다. 또한 참조로 사이클로펜톨레이트 하이드로클로라이드(CAS-5870-29-1), 트로픽아미드(CAS1508-75-4), 트리헥시페니딜 하이드로클로라이드(CAS-144-11-6),

피렌제핀(CAS-29868-97-1), 텔레제핀(CAS-80880-90-9), AF-DX 116 또는 메트옥트라민 및 본원에 참조 문헌으로 인용된 W001/04118에 기재된 화합물이 있다.

<184> 적합한 항히스타민제(또한 H₁-수용체 길항제로 공지됨)는 H₁-수용체를 억제하는 것으로 공지된 다수의 길항제를 임의로 하나 이상 포함하며, 이는 인체에 안전하다. 이들 모두 H₁-수용체와 히스타민의 상호작용의 가역적, 경쟁적 억제제이다. 대부분 제1세대 길항제인 이들 억제제의 다수는 다음 화학식으로 나타내질 수 있는 코어 구조를 갖는다:



- <185>
- <186> 이러한 일반화된 구조는 통상적으로 입수가 가능한 세 유형의 항히스타민제를 나타내는 것이다: 에탄올아민, 에틸렌아민 및 알킬아민. 또한, 다른 제1세대 항히스타민제는 피페리딘 및 페노티아진계를 특징으로 할 수 있는 것들을 포함한다. 졸음을 유발하지 않는 제2세대 길항제는 유사한 구조 활성을 갖는데, 이는 이들이 코어 에틸렌기(알킬아민)을 보유하거나 피페리딘 또는 피페리딘과의 3차 아민 기를 의태한다는 점에 있다. 예시적인 길항제는 다음과 같다:
- <187> 에탄올아민: 카비녹사민 말레에이트, 클레마스틴 푸마레이트, 디페닐하이드라민 하이드로클로라이드, 및 디멘하이드리네이트.
- <188> 에틸렌디아민: 피릴아민 암레에이트, 트리펠렌아민 HCl, 및 트리펠렌아민 시트레이트.
- <189> 알킬아민: 클로로페니라민 및 그의 염, 예를 들어 말레에이트 염, 및 아크리베스틴.
- <190> 피페라진: 하이드록시진 HCl, 하이드록시진 파모에이트, 사이클라이진 HCl, 사이클라이진 락테이트, 메클리진 HCl, 및 세티리진 HCl.
- <191> 피페리딘: 아스테미졸, 레보카바스틴 HCl, 로라타딘 또는 그의 테카르보에톡시 유사체, 및 테르펜아딘 및 페죽펜아딘 하이드로클로라이드 및 다른 약제학적으로 허용되는 염.
- <192> 아젤라스틴 하이드로클로라이드는 PDE4 억제제와 함께 사용될 수 있는 또 다른 다른 H₁ 수용체 길항제이다.
- <193> 바람직한 항히스타민제 예로는 메타피릴렌 및 로라타딘이 포함된다.
- <194> 따라서, 본 발명은 추가의 측면으로, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적인 작용성 유도체와 PDE4 억제제의 배합물을 제공한다.
- <195> 따라서, 본 발명은 추가의 측면으로, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적인 작용성 유도체와 코르티코스테로이드의 배합물을 제공한다.
- <196> 따라서, 본 발명은 추가의 측면으로, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적인 작용성 유도체와 항콜린제의 배합물을 제공한다.
- <197> 따라서, 본 발명은 추가의 측면으로, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적인 작용성 유도체와 항히스타민제의 배합물을 제공한다.
- <198> 따라서, 본 발명은 추가의 측면으로, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적인 작용성 유도체와 PDE4 억제제 및 코르티코스테로이드의 배합물을 제공한다.
- <199> 따라서, 본 발명은 추가의 측면으로, 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적인 작용성 유도체와 항콜린제 및 PDE4 억제제의 배합물을 제공한다.
- <200> 상기 언급된 배합물들은 편리하게는 약제학적 제형 형태로 존재할 수 있고, 따라서, 상기에서 정의한 바와 같은 배합물과 함께 생리학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 제형은 본 발명의 추가의 측면을 나타낸다.

- <201> 이러한 배합물의 개별적인 화합물은 순차적으로 또는 동시에 개별 또는 배합된 약제학적 제형으로 투여될 수 있다. 공지된 치료제의 적합한 용량은 당업자에게 용이하게 인식될 것이다.
- <202> 후술 내용에서, 용어 "활성 성분"은 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체를 의미한다.
- <203> 제형은 경구, 비경구(피하, 피내, 근육내, 정맥내 주사 및 관절내 주사를 포함), 흡입(여러가지 유형의 측정된 용량의 가압식 에어로졸, 연무기 또는 가스주입기에 의해 발생될 수 있는 미세 분진 또는 분무 포함), 직장 및 국소(피부, 구강, 설하 및 안내 포함) 투여에 적합한 것을 포함하지만, 대부분의 적합한 투여경로는 예를 들면, 수여자의 증상 및 장애에 달라질 수 있다. 제형은 편리하게는 단위 용량 형태로 존재할 수 있고 제약업계에 익히 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 이들 둘 다를 비균일 및 균질 회합으로 제조한 다음, 필요할 경우 생성물을 목적하는 제형으로 성형한다.
- <204> 경구 투여용으로 적합한 본 발명의 제형은 각각 예정량의 활성 성분을 함유하는, 캡슐, 캐세이(cachet) 또는 정제와 같은 개별 단위로서; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비수성 액체중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로 존재할 수 있다. 활성 성분은 또한 볼러스, 연질약 또는 페이스트로서 존재할 수 있다.
- <205> 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 몰딩으로 제조할 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 활성 성분을 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활, 계면활성 또는 분산제와 혼합하여 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말화된 화합물의 혼합물을 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링하고 제형화하여 그 속의 활성 성분의 서방성 또는 조절된 방출을 제공할 수 있다.
- <206> 비경구 투여용 제형은 제형을 수여 예정자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 항산화제, 완충제, 제균제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 농후화제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단위 용량 또는 복수 용량 용기, 예를 들면, 밀봉 앰플 및 바이알로 존재할 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들면 주사용수 또는 염수를 첨가하기만 하면 되는 동결 건조(lyophilised) 상태로 저장될 수 있다. 즉시 사용가능한 주사 용액 및 현탁액은 전술한 바와 같은 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- <207> 흡입으로 폐에 국소 전달하기 위한 무수 분말 조성물은 예를 들면 젤라틴의 카트리지 및 캡슐, 또는 예를 들면, 흡입기나 가스주입기에서 사용하기 위한 측정된 알루미늄 호일의 발포제로 존재할 수 있다. 제형은 일반적으로 본 발명의 화합물의 흡입을 위한 분말 믹스 및 락토오즈 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재(담체 물질)를 함유한다. 락토오즈의 사용이 바람직하다. 각각의 캡슐 또는 카트리지는 일반적으로 다른 치료학적 활성 성분과 임의로 배합되는 화학식 I의 화합물을 20 µg 내지 10mg 함유할 수 있다. 또는, 본 발명의 화합물은 부형제를 사용하지 않고 존재할 수 있다. 제형의 패키징은 단위 용량 또는 복수 용량 전달용으로 적합할 수 있다. 복수 용량 전달의 경우, 제형은 미리 측정[문헌 참조: Diskus, GB 2242134 또는 Diskhaler, GB 2178965, 2129691 및 2169265] 또는 사용시 측정[문헌 참조: Turbuhaler, EP 69715]할 수 있다. 단위 용량 장치의 예는 로타할러[문헌참조: GB 2064336]이다. 상기 디스쿠수(Diskus) 흡입 장치는 그 길이를 따라 다수의 오목한 공간을 갖는 베이스 슈트 및 여기에 밀폐되어 있지만 박리가 가능한 리드(lid) 슈이트로 형성된 연장 스트립을 포함하여 다수의 용기를 한정하고, 각각의 용기는 바람직하게는 락토오즈와 배합된 화학식 I의 화합물을 함유하는 흡입성 제형을 포함한다. 바람직하게는 스트립은 충분히 가요성이라 롤로 권취될 수 있다. 리드 슈이트 및 베이스 슈이트는 바람직하게는 선도 말단부(leading end portions)를 갖는데, 이는 서로 밀봉되지 않으며, 이러한 선도 말단부의 하나 이상은 권취 장치에 부착되도록 구조화되어 있다. 또한, 바람직하게는 베이스 및 리드 슈이트 사이의 밀폐 씰은 그들의 전체 폭까지 연장된다. 리드 슈이트는 바람직하게는 베이스 슈이트의 제1 말단으로부터 길이 방향으로 베이스 슈이트로부터 박리될 수 있다.
- <208> 흡입으로 폐에 국소 전달하기 위한 분무 조성물은 예를 들면 수성 용액 또는 현탁액 또는 예를 들어, 적합한 액화 추진제를 사용하는 측정된 용량 흡입기와 같은 가압 팩으로부터 전달된 에어로졸로서 제형화될 수 있다. 흡입용으로 적합한 에어로졸 조성물은 현탁액 또는 용액 중 하나일 수 있고 일반적으로는 다른 치료학적 성분 및 적합한 추진제, 예를 들어 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 또는 이의 혼합물, 특히 하이드로플루오로알칸, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 특히 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판 또는 이의 혼합물과 임의로 배합된 화학식

I의 화합물을 함유한다. 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 추진제로서 사용할 수 있다. 에어로졸 조성물은 부형제를 비함유할 수 있거나 당업자에게 익히 공지된 추가의 부형제, 예를 들어 계면활성제(예: 올레산 또는 레시틴) 및 보조 용매(예: 에탄올)를 임의 함유할 수 있다. 가압 제형은 밸브(예: 측정 밸브)가 폐쇄되어 마우스피스가 제공된 작동장치에 고정된 캐니스터(알루미늄 캐니스터)에 일반적으로 보유될 수 있다.

<209> 흡입 투여용 약제는 바람직하게는 조절된 입자 크기를 갖는다. 기관지계로 흡입하기 위한 최적의 입자 크기는 통상 1 내지 10 μ m, 바람직하게는 2 내지 5 μ m이다. 20 μ m 이상의 입자 크기는 너무 커서 흡입시 세소기도에 도달할 수 없다. 이들 입자 크기에 달하기 위해서, 제조된 활성 성분의 입자 크기를 예를 들어 초미세화에 의한 통상의 방법으로 크기 감소시킬 수 있다. 목적하는 분획을 공기 분급 또는 체질에 의해 분리해 낼 수 있다.

<210> 바람직하게는, 입자는 결정질일 것이다. 락토오스와 같은 부형제가 사용될 경우, 일반적으로 부형제 입자 크기는 본 발명내에 흡입 약제보다 훨씬 클 것이다. 부형제가 락토오스일 경우, 전형적으로는 분말화 락토오스로 존재할 것이고, 락토오스 미립자의 85% 이하는 MMD가 60 내지 90 μ m이고, 15%이상은 15 μ m 미만일 것이다.

<211> 비내 분무는 농후화제, pH 조절을 위한 완충염 또는 산 또는 알칼리와 같은 성분, 등장성 조정제 또는 항산화제의 첨가와 함께 수성 또는 비수성 비이클로 제형화할 수 있다.

<212> 분무치료에 의한 흡입 용액은 산 또는 알칼리, 완충염, 등장성 조정제 또는 향미생물제와 같은 성분을 첨가하여 수성 비이클을 사용하여 제형화할 수 있다. 이들은 여과 또는 오토클레이브내에서 가열함으로써 멸균될 수 있거나, 비멸균 제품으로서 존재할 수 있다.

<213> 직장내 투여용 제형은 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 통상의 담체와 함께 좌약으로서 존재할 수 있다.

<214> 입속으로, 예를 들어 구강 또는 설하로 국소투여하기 위한 제형은 활성 성분을 수크로즈 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 방향성 기재에 포함하는 로렌지, 및 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로즈 또는 아카시아와 같은 기재에 포함하는 파스틸을 포함한다.

<215> 바람직한 단위 용량 제형은 활성 성분을 전술한 바와 같이 유효 용량 또는 이의 적합한 분획을 함유하는 것이 바람직하다.

<216> 특히 상기에서 언급한 성분들 이외에, 본 발명의 제형은 대상 제형 유형에 관한 당업계에 통상적인 다른 성분을 포함할 수 있고, 예를 들어 경구 투여용으로 적합한 것에는 향미료를 포함할 수 있다는 것을 주지해야 한다.

<217> 본 발명의 추가의 측면에 따라서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물 또는 이의 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체를 제조하는 방법이 제공되는데, 이는 후술하는 방법을 포함하고, 이 방법 후, 필요한 경우 또는 경우에 따라 하나 이상의 하기 단계들을 임의의 순서로 포함한다:

<218> (i) 보호 기의 임의의 제거;

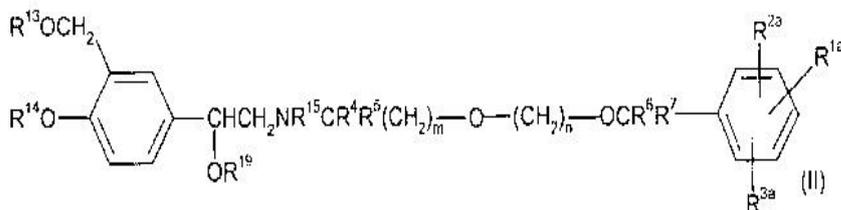
<219> (ii) 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로부터 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 임의의 분리;

<220> (iii) 생성물의 상응하는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체로의 임의의 전환;

<221> (iv) 기 R^{1a}, R^{2a} 및/또는 R^{3a}의 각각 기 R¹, R² 및/또는 R³ 으로의 임의의 전환.

<222> 하나의 일반적인 방법 (A)에서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 예를 들면 화학식 II의 보호된 중간체 또는 이의 염 또는 용매화물을 탈보호함으로써 수득할 수 있다:

<223> [화학식 II]



<224>

<225> 상기 식에서, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, m 및 n은 화학식 I 또는 Ia의 화합물에서 정의된 바와 같고, R^{1a}, R^{2a} 및 R^{3a}은 각각 독립적으로 화학식 I 또는 Ia의 화합물에서 R¹, R² 및 R³에 대해 각각 정의된 바와 같거나, 상기 기 R¹, R² 또는 R³에 대한 전구체이고, R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 보호 기중의 하나인데, 단 하나 이상의 R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 보호 기이고, R¹⁹는 수소 또는 보호 기이다.

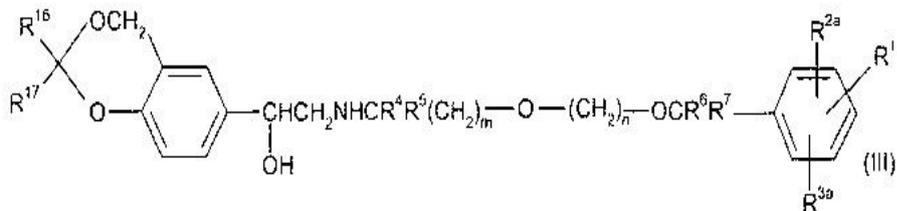
<226> 적합한 보호 기는 문헌[참조:"유기 합성에서의 보호 기", Theodora W Greene and Peter G M Wuts, 3rd edition (JohnWiley & Sons, 1999)]에 기술된 바와 같은 임의의 통상의 보호 기일 수 있다. R¹³ 및 R¹⁴으로 나타내지는 적합한 하이드록시 보호 기는 에스테르, 예를 들어 아세테이트 에스테르, 아르알킬 기, 예를 들어 벤질, 디페닐 메틸, 또는 트리페닐메틸 및 테트라하이드로피라닐이다. R¹⁵으로 나타내지는 아미노 보호 기의 예는 벤질, α-메틸벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 벤질옥시카르보닐, 3차-부톡시카르보닐, 및 아실 기, 예를 들어 트리클로로아세틸 또는 트리플루오로아세틸을 포함한다.

<227> 당업자에게 인식되는 바와 같이, 이러한 보호 기의 사용은 화학식 II의 화합물에서 기의 직교 보호를 포함할 수 있어, 다른 기의 존재하에 한 기의 선택적인 제거를 용이하게 하고, 이로써 단일 아미노 또는 하이드록시 작용의 선택적인 작용화를 가능케한다. 예를 들면, -CH(OH) 기는 예를 들면 트리알킬실릴 기(예:트리에틸실릴)를 사용하여 CHOR¹⁹으로서 직교 보호될 수 있다. 당업자는 또한 상기 문헌[참조:Theodora W Greene]에 기술된 통상적인 방법으로 가능한 다른 직교 보호 방법을 고려할 수 있을 것이다.

<228> 화학식 I 또는 Ia의 화합물을 수득하기 위한 탈보호는 통상적인 방법으로 수행할 수 있다. 당업자에게 사용된 탈보호 방법은 -OCR⁶R⁷ 잔기의 분해를 수행하지 않아야 함이 자명할 것이다.

<229> R¹³ 및/또는 R¹⁴이 테트라하이드로피라닐인 경우, 이는 산성 조건, 예를 들어 수성 아세트산을 사용하여 가수분해에 의해 분해될 수 있다. R¹⁵에 의해 나타내지는 아실 기는 예를 들면, 수산화나트륨과 같은 염기를 사용하여 가수분해에 의해 제거될 수 있거나, 트리클로로에톡시카르보닐과 같은 기는 예를 들면 아연 및 아세트산을 사용하여 환원시켜 제거될 수 있다. 다른 탈보호 방법이 상기 문헌[참조: Theodora W Greene]에 기재되어 있다. 이러한 방법의 특이한 실시 양태에서, R¹³ 및 R¹⁴이 함께 화학식 III의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물에서 보호 기를 나타낼 수 있다:

<230> [화학식 III]



<231>

<232> 상기 식에서, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, m 및 n은 화학식 I 또는 Ia의 화합물에서 정의된 바와 같고, R^{1a}, R^{2a} 및 R^{3a}은 각각 독립적으로 화학식 I 또는 Ia의 화합물에서 R¹, R² 및 R³에 대해 각각 정의된 바와 같거나, 상기 기 R¹, R² 또는 R³에 대한 전구체이고, R¹⁶ 및 R¹⁷는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬 또는 아릴로부터 선택된다. 바람직한 측면에서 R¹⁶ 및 R¹⁷ 둘 다 메틸이다.

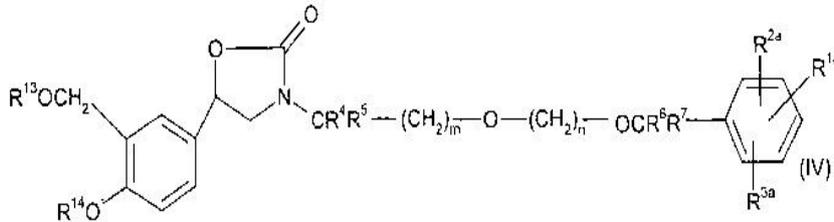
<233> 화학식 II 및 III의 화합물에서 적합한 전구체 기 R^{1a}, R^{2a} 및/또는 R^{3a}은 보호 기 R¹³, R¹⁴ 및/또는 R¹⁵의 제거 전, 후 또는 제거와 동시에 목적하는 기 R¹, R² 및/또는 R³로 전환될 수 있는 기일 것이다. 예를 들면, R^{1a}, R^{2a} 및/또는 R^{3a}은 각각 적합하게는 기 R¹, R² 및/또는 R³의 보호된 형태일 수 있어, 이러한 보호 기의 제거로 목적하는 기 R¹, R² 또는 R³이 수득된다. R^{1a}, R^{2a} 및/또는 R^{3a}에서의 바람직한 보호기는 보호기 R¹³, R¹⁴ 및/또는 R¹⁵의

제거에 사용되는 조건하에 제거될 수 있는 것들이다.

<234> 화학식 III의 화합물은 적합한 용매 중에서 묶은 수성산, 예를 들면 아세트산 또는 염산을 사용한 가수분해에 의하거나 또는 염(예: 피리디늄 토실레이트) 또는 산(예: 톨루엔설폰산)과 같은 촉매의 존재하에 알코올, 예를 들면 에탄올중에서 상온 또는 승온에서 케탈교환반응에 의해 화학식 I 또는 Ia의 화합물로 전환될 수 있다.

<235> R¹⁵이 수소인 화학식 II 및 III의 화합물은 상응하는 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물로부터 제조할 수 있다:

<236> [화학식 IV]



<237>

<238> 상기 식에서, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, m 및 n은 화학식 II 또는 III의 화합물에서 정의된 바와 같고, R^{1a}, R^{2a} 및 R^{3a}은 각각 독립적으로 화학식 II 또는 III의 화합물에서 R¹, R² 및 R³에 대해 각각 정의된 바와 같거나, 상기 R¹, R² 또는 R³에 대한 전구체이다.

<239> 화학식 IV에서 적합한 전구체 기 R^{1a}, R^{2a} 및/또는 R^{3a}은 목적하는 기 R¹, R² 및/또는 R³로 전환될 수 있는 기일 것이다. 적합하게는, 이러한 전환은 당분야에 공지된 통상의 방법을 사용하여 수행한다. 예를 들면, R¹이 -NR⁸SO₂R⁹인 경우, 화학식 IV의 화합물에서 적합한 전구체 기 R^{1a}은 치환체 R¹ 대신에 아민 -NHR⁸을 가질 것이고, 목적하는 치환체 R¹은 탈보호전에 적합한 설포닐 클로라이드(즉, R⁹SO₂Cl)와 반응하여 형성되어 화학식 I의 화합물을 형성할 것이다.

<240> 다른 예로서, R¹이 -NR⁸C(O)NHR⁹인 경우, 화학식 IV의 화합물에서 적합한 전구체 기 R^{1a}은 치환체 R¹ 대신에 아민 -NHR⁸을 가질 것이고, 목적하는 치환체 R¹은 탈보호전에 적합한 이소시아네이트(즉, R⁹NCO)와 반응하여 형성되어 화학식 I의 화합물을 형성할 것이다. 또는, R¹이 -NHC(O)NHR⁹인 경우, 화학식 IV의 화합물에서 적합한 전구체 기 R^{1a}은 치환체 R¹ 대신에 아민 -NO₂를 가질 수 있는데, 이는 환원되어 상기한 바와 같은 이소시아네이트 R⁹NCO와 반응하기 전에 상응하는 1차 아민을 형성할 수 있어 목적하는 우레아 치환체 R¹을 형성할 수 있다. -NO₂ 기의 환원은 촉매, 예를 들면 팔라듐/활성탄 또는 산화백금의 존재하에 수소화와 같은 임의의 적합한 방법에 의해, 또는 테트라하이드로푸란 중의 알루미늄 아말감과 또는 염화암모늄 용액 중의 아연과의 반응에 의해 수행할 수 있다.

<241> 또다른 예로서, R¹이 -NR⁸C(O)R⁹인 경우, 화학식 IV의 화합물에서 적합한 전구체 기 R^{1a}은 치환체 R¹ 대신에 아민 -NHR⁸을 가질 것이고, 목적하는 치환체 R¹은 탈보호전에 적합한 아실 클로라이드(즉, R⁹C(O)Cl)와 반응하여 형성되어 화학식 I의 화합물을 형성할 것이다.

<242> 또다른 예로서, R¹이 -NR⁸C(O)OR⁹인 경우, 화학식 IV의 화합물에서 적합한 전구체 기 R^{1a}은 치환체 R¹ 대신에 아민 -NHR⁸을 가질 것이고, 목적하는 치환체 R¹은 탈보호전에 적합한 클로로포름에이트(즉, R⁹OC(O)Cl)와 반응하여 형성되어 화학식 I의 화합물을 형성할 것이다.

<243> 또는, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 기인 경우, 화학식 IV의 화합물에서 적합한 전구체 기 R^{1a}은 치환체 R¹ 대신에 할로 치환체, 예를 들면 요오도를 가질 것이고, 목적하는 치환체 R¹은 탈보호전에, 비스(피나콜라토) 디보론과의 반응에 이어서 적합한 치환되거나 치환되지 않은 할로아릴 기와의 반응에 의해 형성되어 화학식 I의

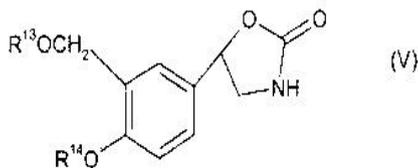
화합물을 형성할 것이다. 또는, R¹이 치환되거나 치환되지 않은 아릴 기인 경우, 화학식 IV의 화합물에서 적합한 전구체 기 R^{1a}은 치환체 R¹ 대신에 할로 치환체, 예를 들면 요오도를 가질 것이고, 목적하는 치환체 R¹은 탈보호 전에, 적합한 치환되거나 치환되지 않은 아릴보론산, 예를 들면 치환되거나 치환되지 않은 페닐보론산과의 반응에 의해 형성되어 화학식 I의 화합물을 형성할 것이다.

<244> 또는, R^{1a}, R^{2a} 및/또는 R^{3a}은 각각 적합하게는 기 R¹, R² 및/또는 R³의 보호된 형태일 수 있어, 이러한 보호 기의 제거로 목적하는 기 R¹, R² 또는 R³이 수득된다. R^{1a}, R^{2a} 및/또는 R^{3a}에서의 바람직한 보호 기는 보호 기 R¹³ 및 R¹⁴의 제거에 사용되는 조건하에, 또는 화학식 IV의 화합물을 화학식 II 또는 III의 화합물로 전환시키는데 사용되는 조건하에 제거될 수 있는 것들이다. 예를 들면, 목적하는 기 R¹, R² 또는 R³에서의 -NH-기는 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 기 또는 3차-부톡시카르보닐 기에 의해 보호될 수 있다.

<245> 화학식 IV 화합물의 화학식 II 또는 III의 화합물로 전환은 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란중에서 염기, 예를 들면 수성 염기(예: 수성 수산화 나트륨) 또는 비수성 염기(예: 칼륨 트리메틸실란올레이트)로 처리하여 수행될 수 있다.

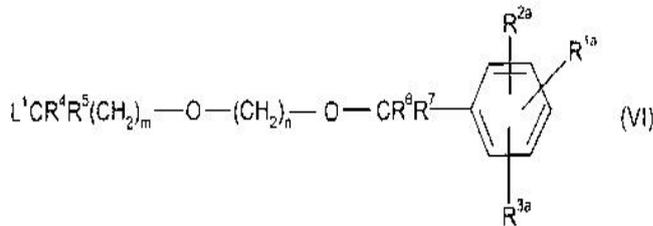
<246> 화학식 IV의 화합물은 상응하는 화학식 V의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 화학식 VI의 화합물과 커플링 시킴으로써 제1방법(a)에 따라서 제조할 수 있다:

<247> [화학식 V]



<248>

<249> [화학식 VI]



<250>

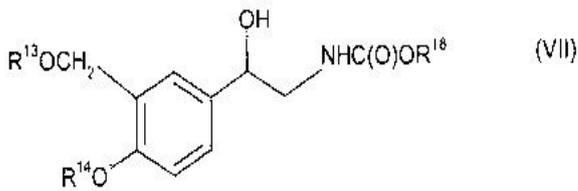
<251> 상기 식에서,

<252> * R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, m 및 n은 화학식 IV의 화합물에서 정의된 바와 같고, L¹은 이탈 기, 예를 들면 할로 기(전형적으로, 브로모 또는 요오도) 또는 설포네이트, 예를 들어 알킬 설포네이트(전형적으로, 메탄설포네이트), 아릴설포네이트(전형적으로, 톨루엔설포네이트) 또는 할로알킬 설포네이트(전형적으로, 트리플루오로 메탄설포네이트)이다.

<253> 화학식 V 화합물의 화학식 VI 화합물로의 커플링은 비양성자성 용매, 예를 들면, 디메틸포름아미드중에서, 염기, 예를 들어 금속 수소화물, 예를 들면 수소화나트륨, 아나토라이드, 예를 들어 칼륨 t-부톡사이드 또는 무기 염기, 예를 들어 탄산세슘의 존재하에서 수행될 수 있다.

<254> 화학식 V의 화합물은 화학식 VII 화합물의 폐환으로 제조할 수 있다:

<255> [화학식 VII]



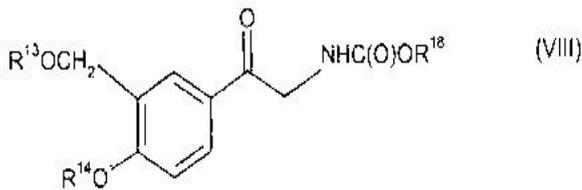
<256>

<257> 상기 식에서,

<258> R¹³ 및 R¹⁴은 화학식 V의 화합물에서 정의된 바와 같고, R¹⁸은 C₁₋₆알킬, 예를 들면 3차-부틸 또는 아틸, 예를 들면 페닐이다. 폐환은 비양성자성 용매, 예를 들면, 디메틸포름아미드의 존재하에서, 염기, 예를 들어 금속 수소화물, 예를 들면 수소화나트륨으로 처리하여 수행될 수 있다.

<259> 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIII의 상응하는 케톤으로부터, 임의의 적합한 방법으로 환원시켜, 예를 들면, 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란 중에서, 키랄 촉매, 예를 들어 CBS-옥사자보롤리딘의 존재하에, 보란으로 처리함으로써 제조할 수 있다:

<260> [화학식 VIII]



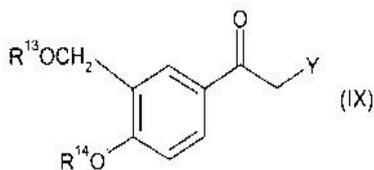
<261>

<262> 상기 식에서,

<263> R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁸은 화학식 VII의 화합물에서 정의된 바와 같다.

<264> 화학식 VIII의 화합물은 화학식 IX의 상응하는 할라이드로부터 제조할 수 있다:

<265> [화학식 IX]



<266>

<267> 상기 식에서,

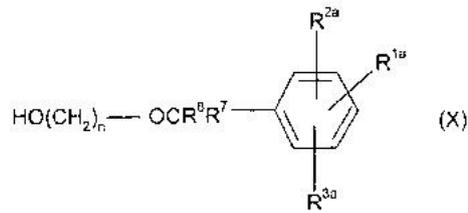
<268> R¹³ 및 R¹⁴은 화학식 VIII의 화합물에서 정의된 바와 같고, Y는 할로 기, 적합하게는 브로모이다.

<269> 화학식 IX 화합물의 화학식 VIII 화합물로의 전환은 무기 염기, 예를 들어 탄산세슘의 존재하에 보호된 아민 HN(COOR¹⁸)₂ (여기서, R¹⁸은 화학식 VIII의 화합물에서 정의한 바와 같다)과 반응시킨 다음, 예를 들어 트리플루오로아세트산과 같은 산으로 처리함으로써 COOR¹⁸ 기 중의 하나를 선택적으로 제거함으로써 수행될 수 있다.

<270> 화학식 IX의 화합물은 보호된 기 R¹³OCH₂- 및 R¹⁴O-(여기서, R¹³ 및 R¹⁴는 화학식 IX의 화합물에서 정의한 바와 같다)를 형성함으로써 자유 하이드록시메틸 및 하이드록시 치환체를 갖는 상응하는 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 방법은 문헌[참조: DE 3513885 (Glaxo)]에 기재되어 있다.

<271> 화학식 VI의 화합물은 화학식 X의 화합물을 화학식 XI의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다:

<272> [화학식 X]



<273>

<274> [화학식 XI]

<275> $L^2-CR^4R^5(CH_2)_m-L^2$

<276> 상기 식에서,

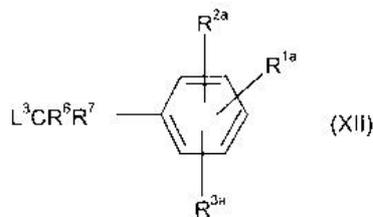
<277> R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m 및 n은 화학식 VI의 화합물에서 정의된 바와 같고, L^2 는 이탈 기, 예를 들면 할로(전형적으로, 브로모)이다.

<278> 화학식 X 및 XI 화합물의 커플링은 비양성자성 용매, 예를 들면, 디메틸포름아미드중에서, 염기, 예를 들어 금속 수소화물, 예를 들면 수소화나트륨, 또는 무기 염기, 예를 들어 탄산세슘의 존재하에서 수행될 수 있다. 또는, 화학식 X 및 XI의 화합물의 커플링은 상 전이 조건하에서, 적합하게는 과량의 수성 알칼리, 예를 들어 50% 수성 수산화나트륨중에서, 임의로는 상 전이 촉매, 예를 들어 테트라부틸아모늄 염, 예를 들면, 테트라부틸아모늄 브로마이드의 존재하에서 수행될 수 있다.

<279> 화학식 XI의 화합물은 시판되거나 당업자에게 익히 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<280> 화학식 X의 화합물은 화학식 XII의 상응하는 화합물을 화학식 $HO(CH_2)_nOH$ (여기서, n은 화학식 X의 화합물에서 정의된 바와 같다)의 디하이드록시 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다:

<281> [화학식 XII]



<282>

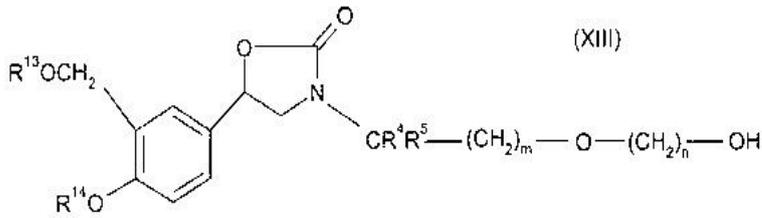
<283> 상기 식에서,

<284> R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^6 및 R^7 은 화학식 X의 목적 화합물에서 정의된 바와 같고, L^3 는 이탈 기, 예를 들면 할로(전형적으로, 브로모)이다. 화학식 XII 화합물의 디하이드록시 화합물과의 커플링은 화학식 X 및 XI 화합물의 커플링에서 정의된 바와 유사한 방법으로 수행될 수 있다.

<285> 화학식 XII의 화합물은 시판되거나 당업자에게 익히 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<286> 대체 방법(b)에 따르면, 상기 정의한 바와 같은 화학식 IV의 화합물은 화학식 XIII의 상응하는 화합물을 상기 정의한 바와 같은 화학식 XII(여기서, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^6 및 R^7 은 화학식 IV의 목적 화합물에서 정의된 바와 같고, L^3 는 이탈 기, 예를 들면 할로(전형적으로, 브로모)이다)의 상응하는 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다

<287> [화학식 XIII]



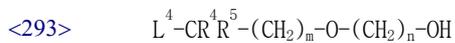
<288>

<289> 상기 식에서,

<290> R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , m 및 n 은 화학식 IV의 목적 화합물에서 정의된 바와 같다. 이러한 커플링은 화학식 X 및 XI 화합물의 커플링에서 정의된 바와 유사한 방법으로 수행될 수 있다.

<291> 화학식 XIII의 화합물은 상기 정의한 바와 같은 화학식 V(여기서, R^{13} 및 R^{14} 은 화학식 XIII의 목적 화합물에서 정의한 바와 같다)의 상응하는 화합물을 화학식 XIV의 상응하는 화합물 또는 이의 보호된 유도체와 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

<292> [화학식 XIV]

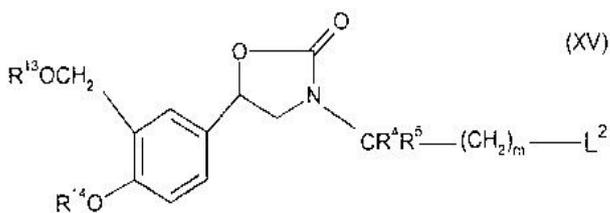


<294> 상기 식에서, R^4 , R^5 , m 및 n 은 화학식 XIII의 목적 화합물에서 정의된 바와 같고, L^4 는 이탈 기, 예를 들면 할로(전형적으로, 브로모)이다. 화학식 V 및 XIV의 커플링은 화학식 X 및 XI 화합물의 커플링에서 정의된 바와 유사한 방법으로 수행될 수 있다.

<295> 화학식 XIV의 화합물은 상기 정의한 바와 같은 화학식 XI의 화합물로부터 화학식 $HO(CH_2)_nOH$ (여기서, n 은 화학식 XIV의 목적 화합물에서 정의한 바와 같다)의 디하이드록시 화합물을 사용하여, 화학식 X 및 XI 화합물의 커플링에 대해 기술한 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

<296> 또는, 화학식 XIII의 화합물은 화학식 XV의 상응하는 화합물을 화학식 $HO(CH_2)_nOH$ (여기서, n 은 화학식 XIV의 화합물에서 정의한 바와 같다)의 디하이드록시 화합물과 커플링시킴으로써 화학식 X 및 XI 화합물의 커플링에 대해 기술한 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

<297> [화학식 XV]



<298>

<299> 상기 식에서,

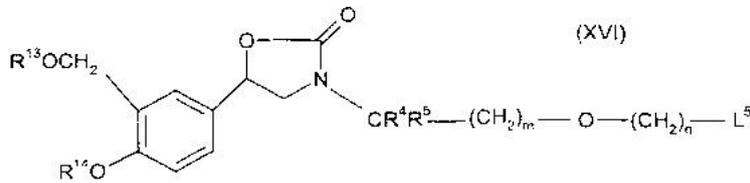
<300> R^{13} , R^{14} , R^4 , R^5 , 및 m 은 화학식 XIII의 목적 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같고, L^2 는 이탈 기, 예를 들어 할로(전형적으로 브로모)이다.

<301> 화학식 XV의 화합물은 상기 정의한 바와 같은 화학식 V의 상응하는 화합물(여기서, R^{13} 및 R^{14} 은 화학식 XIII의 목적 화합물에서 정의한 바와 같다)을 상기 정의한 바와 같은 화학식 XI의 상응하는 화합물(여기서, R^4 , R^5 , 및 m 은 화학식 XIII의 목적 화합물에 대해 정의한 바와 같고, L^2 는 이탈 기, 예를 들어 할로(전형적으로 브로모)이다)과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

<302> 화학식 V 및 XI 화합물의 커플링은 화학식 V 및 VI 화합물의 커플링에 대해 기술한 바와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

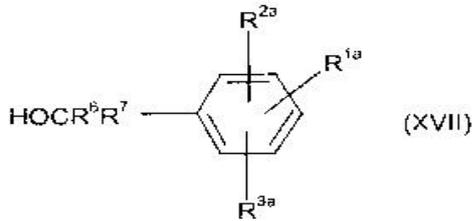
<303> 또다른 대체 방법(c)에서, 상기 정의한 바와 같은 화학식 IV의 화합물은 화학식 XVI의 상응하는 화합물을 화학식 XVII의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다:

<304> [화학식 XVI]



<305>

<306> [화학식 XVII]



<307>

<308> 상기 식에서,

<309> R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , m 및 n 은 화학식 IV의 화합물에서 정의된 바와 같고, L^5 는 이탈 기, 예를 들면 설포네이트, 예를 들어 알킬 설포네이트(전형적으로, 메탄설포네이트), 아릴설포네이트(전형적으로, 톨루엔설포네이트) 또는 할로알킬 설포네이트(전형적으로, 트리플루오로메탄설포네이트)이다.

<310> 화학식 XVI 및 XVII 화합물의 커플링은 화학식 V 및 VI 화합물의 커플링에 대해 기술한 것과 유사한 방법으로 수행될 수 있다.

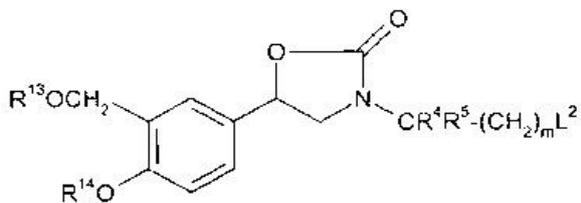
<311> 화학식 XVI의 화합물은 화학식 XIII의 하이드록시 기를 메탄설포네이트 기와 같은 이탈 기 L^4 로, 당분야에 공지된 방법으로, 예를 들면, 메탄설포닐클로라이드와, 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄중에서, 적합한 염기, 예를 들면 $NEt(iPr)_2$ 의 존재하에 반응시켜 전환시킴으로써 제조할 수 있다.

<312> 화학식 XVII의 화합물은 시판되거나 당분야에 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

<313> 화학식 XIII의 화합물 합성 도중에, 적합한 보호 화학이 사용될 수 있는데, 예를 들면, 화학식 XIV의 화합물 및 화학식 $HO(CH_2)_nOH$ 의 디하이드록시 화합물이 보호되어 목적하는 중간체의 수율을 개선시킬 수 있다. 적합한 보호 방법은 당업자에게 자명할 것이고 상기 문헌[참조:Theodora W. Greene]에 또한 기재되어 있다. 따라서, 예를 들면, 1차 하이드록시 기를 트리알킬실릴 기, 예를 들어 3차-부틸디메틸실릴 또는 벤질 기로 보호할 수 있다.

<314> 추가의 방법(d)에서, 상기 정의한 바와 같은 화학식 IV의 화합물은 화학식 XVIII의 화합물을 상기 정의한 바와 같은 화학식 X의 화합물과 커플링시킴으로써 제조할 수 있다:

<315> [화학식 XVIII]



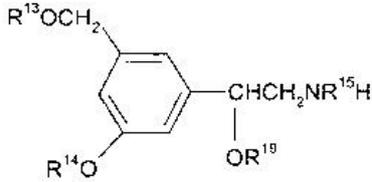
<316>

<317> 상기 식에서, R^{13} , R^{14} , R^4 , R^5 및 m 은 화학식 IV의 화합물에 대해 상기에서 정의한 바와 같고, L^2 는 화학식 XI의 화합물에서 정의한 바와 같다. 화학식 XVIII 및 X 화합물의 반응은 화학식 XI 및 X 화합물의 커플링에서와 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

<318> *화학식 XVIII의 화합물은 화학식 V의 화합물을 화학식 XI의 화합물과, 화학식 V와 XIX 화합물과의 반응과 유사한 방법으로 반응시켜 제조할 수 있다.

<319> 추가의 방법 (B)에서, 화학식 I 및 Ia의 화합물은 화학식 XIX의 아민을 화학식 VI의 화합물(여기서, L^2 는 이탈기, 예를 들어 할로(전형적으로 브로모)이다)로 알킬화시킨 다음, 임의의 보호기를 화학식 II의 화합물의 탈보호를 위해 상기에서 정의한 바와 같은 통상의 방법으로 제거함으로써 획득될 수 있다:

<320> [화학식 XIX]



(XIX)

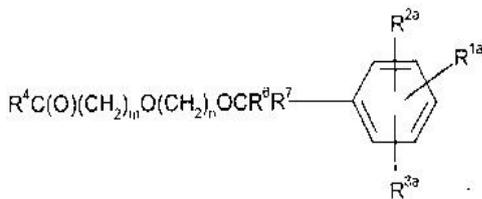
<321> 상기 식에서, R^{13} , R^{14} , R^{15} 및 R^{19} 는 상기 정의한 바와 같다.

<323> 화학식 XIX와 VI의 화합물의 반응은 유기 염기, 예를 들어 트리알킬아민, 예를 들면, 디이소프로필에틸아민의 존재하에, 및 적합한 용매, 예를 들어 디메티포름아미드중에서 임의로 수행될 수 있다..

<324> 화학식 XIX의 화합물은 당 분야에 공지되어 있거나[참조예: EP-A-0947498], 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다.

<325> 또 다른 일반적인 방법(C)에서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 상기에서 정의한 바와 같은 화학식 XIX의 아민 화합물을 화학식 XX의 화합물과 환원적 아민화를 수행하기에 적합한 조건하에, 예를 들면 환원제, 예를 들어 보로하이드라이드, 전형적으로 테트라메틸암모늄(트리아세톡시) 보로하이드라이드의 존재하에 반응시켜 제조할 수 있다:

<326> [화학식 XX]



(XX)

<327> 상기 식에서, R^4 , R^6 , R^7 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , m 및 n 은 상기 정의한 바와 같다.

<329> 화학식 XX의 화합물은 당 분야에 공지된 방법, 예를 들면, 상기 정의한 바와 같은 화학식 VI의 화합물로부터 코른블럼(Kornblum) 산화에 의해 제조될 수 있다.

<330> 상기한 바와 같은 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 공정 (A), (B) 또는 (C) 뿐만 아니라 방법(a) 내지 (d)의 어느 하나에서, 여러가지 기 및 잔기가 분자에 도입되는 합성 단계의 정확한 순서는 변화될 수 있음이 자명할 것이다. 방법의 한 단계에서 도입된 기 또는 잔기가 후속 변형에 의해 영향을 받지 않도록 하는 것과 따라서 합성 순서를 선택하는 것은 당업자의 기술내에 있을 것이다. 또한 일반적인 방법(B) 및 (C)에서 적합한 보호기는 필요할 경우/경우에 따라 사용될 수 있고, 일반적인 방법(A)에서 기술된 바와 같이, 예를 들어 마지막 단계에서 합성의 임의의 적합한 단계에서 제거될 수 있다.

- <331> 본 발명의 거울상이성질체 화합물은 (i) 상응하는 라세미 혼합물의 성분을 예를 들면, 키랄 크로마토그래피, 효소 분할 방법에 의해 분리하거나, 적합한 부분입체이성질체의 제조 및 분리에 의하거나 (ii) 본원에 기재된 방법에 의해 적합한 키랄 중간체로부터 직접 합성하여 수득할 수 있다.
- <332> 화학식 I 또는 Ia 화합물의 상응하는 염으로의 염의 전환은 편리하게는 적합한 산 또는 염기와의 반응으로 수행될 수 있다. 화학식 I 또는 Ia 화합물의 상응하는 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체로의 염의 전환은 당업자에게 공지된 방법으로 수행될 수 있다.
- <333> 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I 또는 Ia 화합물의 제조를 위한 신규 중간체를 제공하는데, 예를 들면 다음과 같다:
- <334> 상기 정의한 바와 같은 화학식 II 및 III의 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 염 또는 보호된 유도체; 특히, N-[3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐]-N'-페닐우레아; 및 (1R)-2-((6-((2-((2,6-디클로로벤질)옥시)에톡시}헥실)아미노)-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올; N-사이클로헥실-N'-3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐)우레아; N-(1,1'-바이페닐-4-일)-N'-3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐)우레아; N-사이클로프로필-3'-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)-1,1'-바이페닐-2-설피온아미드; (1R)-2-((6-((2-((3-(2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일)메틸)아미노}페닐)메톡시)에톡시}헥실)아미노)-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올;
- <335> N-[3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐]-3-((페닐설폰)아미노)벤즈아미드;
- <336> N-(3-(((3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐)아미노)카르보닐)아미노)페닐)-피리딘-3-카르복사미드; N-사이클로헥실-3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)-N-((2-((트리메틸실릴)에틸)-옥시)메틸)벤젠설피온아미드; 3'-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)-1,1'-바이페닐-3-올; (1R)-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-((6-((2-((3-요오도벤질)옥시)에톡시}헥실)아미노)에탄올; N-(3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐)-N'-[3-(페닐에티닐)페닐]우레아; (1R)-2-((6-((2-((3'-((2,4-비스((1,1-디메틸에틸)옥시)피리미딘-5-일)-1,1'-바이페닐-3-일)메톡시)에톡시}헥실)아미노)-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올; 및 사이클로펜틸 3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시-에틸)아미노}헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐)카바메이트로부터 선택된 화합물; 및 하기에서 예시된 다른 유사한 중간체;
- <337> 상기 정의한 바와 같은 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 염 또는 보호된 유도체; 특히, 하기로부터 선택된 화합물이다: (5R)-3-(6-((2-((2,6-디클로로벤질)옥시)에톡시}헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온; (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-((2-((3-니트로벤질)옥시)에톡시}헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온; N-(3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-일)헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐)-N'-페닐우레아; N-사이클로헥실-N'-3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐)우레아; N-(1,1'-바이페닐-4-일)-N'-3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐)우레아; (5R)-3-(6-((2-((3-아미노벤질)옥시)에톡시}헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온; (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-((2-((3-니트로페닐)메틸)옥시)에톡시}헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온; N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐]-3-((페닐설폰)아미노)-벤즈아미드; 3-아미노-N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐)벤즈아미드; N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-일)헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐]-3-니트로벤즈아미드; N-(3-아미노페닐)-N'-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐]우레아; N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-일)헥실)옥시)에톡시)메틸)페닐]-N'-3-니트로페닐)우레아; N-사이클로헥실-3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)헥실)옥시)에톡시)메틸)-N-((2-((트리메틸실릴)에틸)옥시)메틸)벤젠설피온아미드; N-(3-(((3-((2-((6-((5R)-5-

(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-일]핵실}옥시)에톡시}메틸]페닐]아미노}카르보닐]아미노]-페닐}피리딘-3-카르복스아미드; 사이클로펜틸 3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]핵실}옥시)에톡시}메틸]페닐카바메이트; N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]핵실}옥시)에톡시}메틸]페닐]-N'-[3-(페닐에티닐)페닐]우레아; 1,1-디메틸에틸사이클로프로필{[3'-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]핵실}옥시)에톡시}메틸]-1,1'-바이페닐-2-일]설폰닐}카바메이트; (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-{2-([3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메톡시)에톡시}핵실)-1,3-옥사졸리딘-2-온; (5R)-3-[6-(2-([3-[(2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일메틸]아미노)페닐]메톡시)에톡시}핵실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온; (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{6-[2-({3-요오도페닐}메톡시)에톡시}핵실]-1,3-옥사졸리딘-2-온; (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{6-[2-({3'-하이드록시-1,1'-바이페닐-3-일}메톡시)에톡시}핵실]-1,3-옥사졸리딘-2-온; 및 (5R)-3-[6-[2-({3'-{2,4-비스[(1,1-디메틸에틸)옥시]피리미딘-5-일}-1,1'-바이페닐-3-일}메톡시)에톡시}핵실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온으로부터 선택된 화합물; 및 하기에 예시된 다른 유사한 중간체;

- <338> 상기 정의한 바와 같은 화학식 XIII의 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 염 또는 보호된 유도체; 특히, (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-[6-(2-하이드록시에톡시)핵실]-1,3옥사졸리딘-2-온, 및 하기에 예시된 다른 유사한 중간체.
- <339> 본 발명의 보다 나은 이해를 위해서, 다음 실시예가 예시를 위해 주어진다.
- <340> 합성 실시예
- <341> 실시예를 통해, 다음과 같은 약자들이 사용된다:
- <342> LCMS: 액체 크로마토그래피 질량 분석법
- <343> MS: 질량 스펙트럼
- <344> TSP +ve: 열분석 질량 스펙트럼 양성 모드
- <345> SPE: 고체상 추출
- <346> XRPD-x-레이 분말 회절
- <347> RT: 보유 시간
- <348> THF: 테트라하이드로푸란
- <349> DMF: N, N-디메틸포름아미드
- <350> EtOAc: 에틸 아세테이트
- <351> EtOH : 에탄올
- <352> MeOH : 메탄올
- <353> MIBK :메틸-이소부틸케톤
- <354> PE: 석유 에테르 40° -60°
- <355> HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- <356> TLC: 박층 크로마토그래피
- <357> Sat: 포화됨
- <358> bp: 비점
- <359> ca: 약
- <360> h: 시간
- <361> min: 분

- <362> d: 이중선
- <363> dd: 이중 이중선
- <364> s: 단일선
- <365> brs: 넓은 단일선
- <366> 모든 온도는 섭씨로 주어진다.
- <367> 암모니아는 0.880(수성)암모니아를 의미한다.
- <368> 실리카겔은 머크(Merck) 실리카겔 60 아트 번호 7734를 의미한다.
- <369> 플래쉬 실리카겔은 머크 실리카겔 60 아트 번호 9385를 의미한다.
- <370> 바이오테지(Biotage)는 플래쉬 12i 크로마토그래피 모듈상에 시행되는 KP-Si1를 함유하는 예비패킹된 실리카겔 카트리지를 의미한다.
- <371> 본드 엘럿(Bond Elut)은 통상 진공하 병렬 정제에 사용되는 예비패킹된 카트리지이다. 이들은 베리언(Varian)으로부터 시판된다.
- <372> SCX는 벤젠설포산 이온 교환 수지를 함유하는 예비패킹된 SPE로 정제하였다 카트리지를 의미한다.
- <373> 제조용 박층 크로마토그래피는 실리카겔, 20x20cm, 와트만 PK6F, 60A, 1mm 두께로 수행하였다.
- <374> LC는 루나(Luna) 3 μ m C18(2) 컬럼상에서(50mm x 2mm id) 물(용매 A)중의 0.05% v/v 트리플루오로아세트산 및 아세트ونی트릴(용매 B)중의 0.05% v/v 트리플루오로아세트산으로 용출 구배 0-8.0 min 0% B-95% B, 8.0-8.01min 95%B-0%B로 용출시키면서, 유량 1 mL/min으로 컬럼 온도 40°C에서 수행하였다.
- <375> LCMS는 슈펠코실(Supelcosil) LCABZ+PLUS 컬럼상에서(3.3 cm x 4.6 mm ID) 물(용매 A)중의 0.1 % HCO₂H 및 0.01 M 암모늄 아세테이트, 및 아세트ونی트릴(용매 B)중의 0.05% HCO₂H 5% 물로, 다음의 용출 구배 0-0.7 min 0% B, 0.7-4.2 min 100% B, 4.2-5.3 min 0% B, 5.3-5.5 min 0% B로 용출시키면서, 유량 3 ml/min에서 수행하였다. 질량 스펙트럼은 피슨스 VG 플랫폼 분광기상에서 전자분사 양성 및 음성 모드(ES+ve 및 ES-ve)로 판독하였다.
- <376> HPLC는 LCMS와 동일한 크로마토그래피로 정제하였다. 시스템을 사용하여 수행하였다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <377> 실시예 1
- <378> N-{3-[(2-{{(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아 아세테이트의 합성
- <379> i) 디(3차-부틸) 2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소에틸이미도디카르보네이트
- <380> 탄산세슘(70.4g)을 질소하 아세트ونی트릴(600ml)중의 2-브로모-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에타논(Glaxo, DE 3513885,1985) (61.8g) 및 디-t-부틸 이미도디카복실레이트(47.15g)의 교반 현탁액에 가하였다. 21° 에서 24시간 동안 격렬히 교반한 후 혼합물을 물(약 800ml)로 희석하고, 생성물을 디에틸 에테르(1l, 이어서 200ml)로 추출하였다. 합해진 유기층을 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄) 농축시켜 약400ml로 하였다. 백색 결정을 여과 수집하고 디에틸 에테르로 세척한 다음, 건조시켜 표제 화합물(24.4g)을 수득하였다 δ (CDCl₃) 7.78(1H, dd, J 8,2Hz), 7.65(1H, brs), 6.87(1H, d, J 8Hz), 4.97 (2H, s), 4.88 (2H, s), 1.56 (6H, s) 및 1.48 (18H, s). 모액을 추가로 농축시켜 추가의 생성물(13.8g)을 수득하였다. 제3의 수확물(7.1g)은 모액을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고, 적합한 용출액을 증발시키고 디에틸 에테르로 분화시켜 수득하였다.
- <381> ii) 3차-부틸 2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소에틸카바메이트
- <382> 트리플루오로아세트산(92ml)을 디클로로메탄(3.6l)중의 디(3차-부틸) 2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소에틸이미도디카르보네이트(352.55g)의 교반 용액에 21° 에서 가하고, 반응물을 1.5시간 동안 교반하였다. 수성 NaOH 용액(1.75l)을 가하면 10분후에 상이 분리되었다. 유기층을 물로 세척하고, 건조(MgSO₄) 증발시켜

오일을 수득하였다. 이를 고진공하에 밤새 저장한 다음 헥산:에테르(3:1)로 분화시켜 조생성물(226.61g)을 수득하였다. 이를 디에틸 에테르로부터 재결정화로 정제하여 표제 화합물(122.78g)을 수득하였다. 추가의 생성물(61.5g)을 모액으로부터 증발 및 바이오테이지상에서 헥산중의 15% EtOAc을 사용하여 크로마토그래피하여 수득하였다. LCMS RT = 3.37min.

- <383> iii)3차-부틸(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸카바메이트
- <384> THF(28ml)중의 보란-디메틸 설파이드 2M 용액을 톨루엔(56ml)중의 (R)-테트라하이드로-1-메틸-3,3-디페닐-1H,3H-피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 1M 용액에 0° 에서 질소하에 서서히 가하였다. THF(1,31)중의 3차-부틸 2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소에틸카바메이트(108.2g) 용액을 온도를 5° 이하로 유지하면서, 서서히 가하고 이어서 THF(252ml)중의 보란-디메틸 설파이드 2M 용액을 50분 동안 가하였다. 1시간 후, 2M HCl(170ml)를 냉각하면서 가하고 혼합물을 EtOAc와 물에 분배하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시켰다. 용액을 농축시키고 생성물을 플래쉬 실리카겔(800g)상에서 크로마토그래피로 정제하고 헥산:EtOAc(4:1 이어서 3:1)로 연속적으로 용출하여 표제 화합물(93.3g)을 수득하였다, LCMS RT = 3.31 min.
- <385> iv)(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <386> DMF(600ml)중의 3차-부틸 (2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸카바메이트(86.37g)를 DMF(160ml)중의 수소화나트륨(60% 오일 분산액, 11.9g)의 교반 현탁액에 냉각하면서 적가하여 내부 온도를 질소 하 0° 에서 유지시켰다. 혼합물을 21° 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0° 로 재냉각시키고 2M HCl(134ml)을 가하였다. 혼합물을 물로 희석하고 생성물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 용액을 염수로 2회 세척하고 건조(MgSO₄)증발시켜 표제 화합물(63.55g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.66min.
- <387> v)2-{{3차-부틸(디메틸)실릴}옥시}에탄올
- <388> 질소하 수성 THF(60ml)중의 에틸렌 글리콜(2.00g)을 수소화나트륨(60% 광유 분산액, 1.29g)으로 나누어 처리하고 혼합물을 20℃에서 45분동안 교반하였다. 3차-부틸 디메틸실릴 클로라이드(4.86g)를 가하고 혼합물을 20℃에서 45분동안 교반하였다. 인산염 완충액(60ml, pH6.5)을 가하고 혼합물을 20분동안 교반한 다음 에테르(60ml)로 추출하였다. 이어서 유기 층을 물(60ml) 및 염수(60ml)로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하 제거하였다. 이를 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 1:4 EtOAc/사이클로헥산으로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(3.82g)을 수득하였다. TSP+ve 194 MNH₄⁺.
- <389> vi){2-[(6-브로모헥실)옥시]에톡시}(3차-부틸)디메틸실란
- <390> 2-{{3차-부틸(디메틸)실릴}옥시}에탄올(1.82g), 1,6-디브로모헥산(7.56g) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.067g)를 질소하 교반시키고 50% w/v 수산화나트륨(4ml중 2g)으로 처리하였다. 혼합물을 20℃에서 5일 동안 격렬하게 교반하였다. 물(100ml)을 가하고, 생성물을 디클로로메탄(3x50ml)으로 추출하였다. 합해진 유기층을 분리하고 Na₂SO₄상에서 건조시킨 다음 여과하였다. 용매를 진공하 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 5% 에테르/사이클로헥산으로 용출시킨 다음 용매를 진공하 증발시켜 표제 화합물(2.35g)을 수득하였다. LCMS RT = 4.32min, ES +ve 339 (MH)⁺.
- <391> vii)(5R)-3-[6-(2-{{3차-부틸(디메틸)실릴}옥시}에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <392> DMF(20ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(0.83g)용액을 수소화나트륨(광유중 60% 분산액, 0.20g)으로 처리하고 혼합물을 질소하 20 °C에서 30분 동안 교반하였다. DMF(4ml)중의 {2-[(브로모헥실)옥시]에톡시}(3차-부틸)디메틸실란(1.47g) 용액을 가하고 혼합물을 20 °C에서 90분 동안 교반하였다. 인산염 완충액(20ml, pH6.5)을 가한 다음, EtOAc(50ml)와 물(50ml)에 분배하였다. 층을 분리하고 수성층을 EtOAc(3x30ml)로 재추출하였다. 합해진 유기층을 물(3x50ml)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시킨 다음 여과하였다. 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-사이클로헥산(1:1)으로 용출한 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.84g)을 수득하였다. LCMS RT = 4.11 min, ES+ve 507(MH)⁺.

- <393> viii)(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-[6-(2-하이드록시에톡시)헥실]-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <394> THF(30ml)중의 (5R)-3-[6-(2-([3차-부틸(디메틸)실릴]옥시)에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(0.79g) 용액을 실리카겔 (3.08g)상에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하고 혼합물을 질소하 20℃에서 2.75시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 실리카겔상에서 SPE로 정제하였다. 디클로로메탄, 이어서 EtOAc로 용출한 다음, 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.56g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.05min, ES+ve 394 (MH)⁺.
- <395> ix)(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-(2-[(3-니트로벤질)옥시]에톡시)헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <396> DMF(5ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-[6-(2-하이드록시에톡시)헥실]-1,3-옥사졸리딘-2-온(0.20g)용액을 수소화나트륨(광유중 60% 분산액, 0.030g)으로 처리하고 혼합물을 질소하 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 3-니트로벤질브로마이드(0.11g)를 가하고, 혼합물을 20℃에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(20ml, pH6.5)을 가하고 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, EtOAc(3x20ml)으로 추출하였다. 유기층을 물(3x20ml)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과시켰다. 용매를 증발시켜 조생성물을 수득하고 이를 실리카상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-사이클로헥산(7:3)을 사용하여 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.10g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.61min, ES+ve 529(MH)⁺.
- <397> x)(5R)-3-(6-(2-[(3-아미노벤질)옥시]에톡시)헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <398> EtOH(3ml) 및 EtOAc(3ml) 중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-(2-[(3-니트로벤질)옥시]에톡시)헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온(0.10g)의 용액을 산화백금(0.020g)으로 19.5시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-사이클로헥산(8:2)으로 용출한 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.057g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.43min, ES+ve 499 (MH)⁺.
- <399> xi)N-(3-([2-(6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실)옥시]에톡시)메틸)페닐)-N'-페닐우레아
- <400> 디클로로메탄(2ml)중의 (5R)-3-(6-(2-[(3-아미노벤질)옥시]에톡시)헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(0.057g) 용액을 페닐 이소시아네이트(0.020g)로 처리하고 혼합물을 질소하 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이소프로판올(5ml)을 가하여 과량의 이소시아네이트를 켜고, 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 15시간 동안 방치하였다. 용매를 진공하 제거하여 잔류물을 수득한 다음 SPE로 정제하였다. 사이클로헥산에서 사이클로헥산-EtOAc(9:1)로 및 EtOAc로 용출액을 단계 구배로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.062g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.70min, ES+ve 618 (MH)⁺.
- <401> xii)N-[3-([2-(6-([2-(2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노)헥실)옥시]에톡시)메틸)페닐]-N'-페닐우레아
- <402> 칼륨 트리메틸실란올레이트(0.056g)를 탈기된 무수 THF(4ml)중의 N-(3-([2-(6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실)옥시]에톡시)메틸)페닐)-N'-페닐우레아(0.061g)용액에 질소하 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 4시간 동안 가열하고, 추가의 칼륨 트리메틸실란올레이트(0.057g)를 가한 다음 추가로 2.5시간 동안 가열하고, 이 시점에서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 인산염 완충액(20ml, pH6.5)을 가하고 혼합물을 EtOAc(3x20ml)로 추출하였다. 합해진 유기층을 분리하고 Na₂SO₄상에서 건조시킨 다음 여과하였다. 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.027g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.80min, ES+ve 592(MH)⁺.
- <403> xiii) N-(3-([2-(6-([2-(2-(2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노)헥실)옥시]에톡시)메틸)페닐)-N'-페닐우레아 아세테이트
- <404> 아세트산(1 ml)중의 N-(3-([2-(6-([2-(2-(2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸]아미노)헥실)옥시]에톡시)메틸)페닐)-N'-페닐우레아 (0.025g)의 용액 및 물(0.5ml)을 질소하 70℃에서 75분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음 진공하 농축시키고 MeOH(2x10ml)로 공비혼합하여 표제 화합물

(0.028g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.50min, ES+ve 552(MH)⁺.

<405> 실시예 2

<406> (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{6-[2-하이드록시에톡시]헥실}-1,3-옥사졸리딘-2-온의 대체 합성

<407> i) [(2-[(6-브로모헥실)옥시]에톡시)메틸]벤젠

<408> 1,6-디브로모헥산(6.06ml)중의 2-(벤질옥시)에탄올(2.00g) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(84mg) 용액을 50% w/v 수산화나트륨 용액(5.0ml)으로 처리하고 혼합물을 18시간 동안 20° 에서 격렬히 교반하였다. 물(50ml)을 가하고 혼합물을 디클로로메탄(40ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-PE(1:9)로 용출하여 표제 화합물(2.87g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.94min, ES +ve 337 (MNa)⁺, 339 (MNa)⁺

<409> ii) 2-[(6-브로모헥실)옥시]에탄올

<410> EtOAc(20ml) 및 EtOH(20ml)중의 [(2-[(6-브로모헥실)옥시]에톡시)메틸]벤젠 (1.5g)용액을 10% 탄소상팔라듐(200mg)에서 수소화하였다. 2시간 후 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공하 증발시켜 표제 화합물(1.05g)을 수득하였다. TSP +ve 242(MNH₄)⁺, 244 (MNH₄)⁺

<411> iii) (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{6-[2-하이드록시에톡시]-헥실}-1,3-옥사졸리딘-2-온

<412> 질소하 DMF(10ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(1.067g)용액을 수소화나트륨(60% 광유 분산액, 222mg)으로 처리하고 혼합물을 20° 에서 15분 동안 처리하였다. DMF(1ml)중의 2-[(6-브로모헥실)옥시] 에탄올(1.157g) 용액을 가하고 혼합물을 20° 에서 3.5시간 동안 가열하였다. 인산염 완충액(pH 6.5, 20ml) 및 물(30ml)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(2x20ml)로 추출하고 합해진 추출물을 물(30ml)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. MeOH-EtOAc(1:9)로 용출하여 표제 화합물(1.42g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.90min, ES +ve 394 (MH)⁺.

<413> 실시예 3

<414> (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{6-[2-하이드록시에톡시]헥실}-1,3-옥사졸리딘-2-온의 대체 합성

<415> i) (5R)-3-(6-브로모헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온

<416> DMF(50ml)중의 1,6-디브로모헥산(9.26ml) 및 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(5.00g) 용액을 0° 에서 질소하 동일 분획의 수소화나트륨(60% 광유 분산액, 963mg)으로 3회 처리하였다. 혼합물을 0° 에서 30분 동안, 이어서 20° 에서 추가의 2.5시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(pH 6.5, 50ml) 및 물(150ml)을 가하고 혼합물을 디에틸 에테르(2x150ml)로 추출하였다. 합해진 추출물을 물(2x150ml)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. MeOH-디클로로메탄(1:4)으로 용출시켜 표제 화합물(7.10g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.52min, ES +ve 412 (MH)⁺, 414 (MH)⁺.

<417> ii) (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{6-[2-하이드록시에톡시]헥실}-1,3-옥사졸리딘-2-온

<418> 질소하 0° 에서 DMF(40ml)중의 에틸렌 글리콜(5.00ml) 용액을 수소화나트륨 (광유중 60% 분산액, 1.292g) 나누어서 처리하고 혼합물을 0° 에서 15분 동안 교반하였다. DMF(10ml)중의 (5R)-3-(6-브로모헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(7.40g) 용액을 가하였다. 혼합물을 0° 에서 0.5 시간 동안 이어서 20° 에서 3시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(pH 6.5, 40ml) 및 물(160ml)을 가하고 혼합물을 EtOAc(2x100ml)로 추출하였다. 합해진 추출물을 물(2x150ml) 및 염수(50ml)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. MeOH-EtOAc(1:9)로 정제하여 표제 화합물(4.10g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.90min, ES +ve 394 (MH)⁺.

- <419> 실시예 4
- <420> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트의 합성
- <421> i) (5R)-3-(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <422> 질소하 DMF(4ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-[6-(2하이드록시에톡시)헥실]-1,3-옥사졸리딘-2-온(200mg) 용액을 수소화나트륨(26mg, 오일중 60%)으로 처리하고 혼합물을 20° 에서 10분 동안 교반하였다. 2,6-디클로로벤질 브로마이드(122mg)를 가하고 혼합물을 20° 에서 3 시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(20ml, pH6.5)을 가하고 혼합물을 EtOAc(30ml)로 추출하였다. 추출물을 물(2x20ml)로 세척하고, 건조(NaSO₄)시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔 20mm 직경 컬럼상에서 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-사이클로헥산(1:1)로 용출시켜 표제 화합물(155mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.97 min.
- <423> ii) (1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올
- <424> 질소하 THF(7ml)중의 (5R)-3-(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(140mg)의 용액을 칼륨 트리메틸실란올레이트(130mg)로 처리하고 혼합물을 3시간 동안 교반하면서 가열하였다(오일욕 온도 80°). 혼합물을 20° 로 냉각하고 인산염 완충액(20ml, pH6.5)과 EtOAc(20ml)에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 건조(NaSO₄)시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(130mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.00 min.
- <425> iii) 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <426> 아세트산(2ml) 및 물(1ml)중의 (1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올(130mg) 용액을 30분 동안 교반하면서 가열하였다(오일욕 온도 80°). 혼합물을 20° 로 냉각하고 진공하 용매 증발시켰다. 잔류물을 MeOH(2x1ml)로 진공하 공비혼합하여 표제 화합물(135mg)을 수득하였다. LCMS RT = 2.57 min, ES +ve 486 (MH)⁺, 488 (MH)⁺, 490(MH)⁺.
- <427> 실시예 5
- <428> N-(1,1'-바이페닐-4-일)-N'-[3-[(2-[(6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시]에톡시]메틸]페닐]우레아의 합성
- <429> i) N-(1,1'-바이페닐-4-일)-N'-[3-[(2-[(6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실]옥시]에톡시]메틸]페닐]우레아
- <430> 디클로로메탄(4ml)중의 (5R)-3-(6-{2-[(3-아미노벤질)옥시]에톡시}헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(0.202g)의 용액을 4-바이페닐일 이소시아네이트(0.126g)로 처리하고 혼합물을 질소하 20℃에서 19시간 동안 교반하였다. 이소프로판올(15ml)을 가하여 과량의 이소시아네이트를 켄칭하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 진공하 용매 제거하여 잔류물을 수득하고 바이오테이지로 정제하였다. 6:4 EtOAc/사이클로헥산로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.119g)을 수득하였다. LCMS RT = 4.09min, ES+ve 694 (MH)⁺.
- <431> ii) N-(1,1'-바이페닐-4-일)-N'-[3-[(2-[(6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노)헥실]옥시]에톡시]메틸]페닐]우레아
- <432> 칼륨 트리메틸실란올레이트(0.090g)를 탈산소된 무수 THF(4ml)중의 N-(1,1'-바이페닐-4-일)-N'-[3-[(2-[(6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-일]헥실]옥시]에톡시]메틸]페닐]우레아(0.119g) 용액에 질소하 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 가열하고, 이 시점에서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 인산염 완충액 (25ml, pH6.5)을 가하고 혼합물을 EtOAc(3x25ml)로 추출하였다. 합해진 유기층을 분리하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음 여과하였다. 진공하 용매 증발시켜 바이오테이지로 정제하였다. 150:8:1 디클로로메탄:EtOH:암모니아로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물

(0.092g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.16min, ES+ve 668 (MH)⁺.

<433> iii)N-(1,1'-바이페닐-4-일)-N'-3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아 아세테이트

<434> 아세트산(4ml) 중의 N-(1,1'-바이페닐-4-일)-N'-[3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아(0.089g) 용액 및 물(2ml)을 질소하 70℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공하 농축시키고 MeOH(2x10ml)로 공비혼합하여 표제 화합물(0.097g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.08min, ES+ve 628 (MH)⁺.

<435> 실시예 6

<436> N-사이클로헥실-N'-(3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아의 합성

<437> i) N-사이클로헥실-N'-(3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아

<438> 디클로로메탄(4ml)중의 (5R)-3-(6-((2-((3-아미노벤질)옥시)에톡시)헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(0.209g)을 사이클로헥실 이소시아네이트(0.075g)로 처리하고 혼합물을 질소하 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 추가의 사이클로헥실 이소시아네이트(0.150g)를 가하고, 반응 혼합물을 추가로 65시간 동안 교반하였다. 이소프로판올(15ml)을 가하여 과량의 이소시아네이트를 쉐킷하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하 제거하여 잔류물을 수득하고 바이오테이지로 정제하였다. 6:4 EtOAc/사이클로헥산으로 용출한 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.212g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.77min, ES+ve 624 (MH)⁺.

<439> ii)N-사이클로헥실-N'-(3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아

<440> 칼륨 트리메틸실릴올레이트(0.177g)를 탈산소된 무수 THF(6ml)중의 N-사이클로헥실-N'-(3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아(0.207g) 용액에 질소하 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 4.5시간 동안 가열하고, 이 시점에서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 인산염 완충액(25ml, pH6.5)을 가하고 혼합물을 10분 동안 방치한 다음 EtOAc(3x25ml)로 추출하였다. 합해진 유기층을 분리하고 Na₂SO₄상에서 건조시킨 다음 여과시켰다. 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 바이오테이지로 정제하였다. 150:8:1 디클로로메탄:EtOH:암모니아로 용출한 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.138g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.87min, ES+ve 598 (MH)⁺.

<441> iii)N-사이클로헥실-N'-3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아 트리아세테이트

<442> 아세트산(4ml) 및 물(1ml) 중의 N-사이클로헥실-N'-[3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아 (0.138g) 용액을 질소하 70℃에서 45분 동안 가하였다. 반응 혼합물 실온으로 냉각시킨 다음 진공하 농축시키고 MeOH(3x10ml)로 공비혼합하여 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. 50:8:1 디클로로메탄:EtOH:암모니아로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.126g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.65min, ES+ve 558 (MH)⁺.

<443> 하기 실시예 7 내지 9 및 11 내지 20을 유사하게 제조하였다:

<444> 실시예 7

<445> 4-[(1R)-2-((6-[[2-(벤질옥시)에톡시]헥실]아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트.

<446> LCMS RT = 2.47 min, ES+ve 418(MH)⁺.

<447> 실시예 8

<448> 4-[(2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]

벤젠설폰아미드.

- <449> LCMS RT = 2.18 min, ES+ve 497 (MH)⁺.
- <450> 실시예 9
- <451> 4-((1R)-1-하이드록시-2-((6-(2-((4-요오도벤질)옥시)에톡시)헥실)아미노)에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트.
- <452> LCMS RT = 2.64 min, ES+ve 544 (MH)⁺.
- <453> 실시예 10
- <454> 3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]벤젠설폰아미드 아세테이트
- <455> i) 3-(하이드록시메틸)-N,N-비스{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠설폰아미드
- <456> 질소하 DMF(20ml)중의 3-(하이드록시메틸)벤젠설폰아미드(670mg) 용액을 수소화나트륨(315mg, 오일중 60%)으로 처리하고 혼합물을 20° 에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (1.27ml)로 처리하고 혼합물을 20° 에서 1시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(50ml, pH6.5)을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔 (40mm 직경 컬럼)상에서 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-사이클로헥산 (3:7)로 용출시켜 표제 화합물(985mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.84 min.
- <457> ii) 3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)헥실)옥시)에톡시]메틸)-N,N-비스{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠설폰아미드
- <458> DMF(4ml)중의 3-(하이드록시메틸)-N,N-비스{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸} 벤젠설폰아미드(512mg) 용액을 질소하 수소화나트륨(1.295g, 오일중 60%)으로 처리하고 혼합물을 20° 에서 30분 동안 교반하였다. DMF(1ml)중의 2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)헥실)옥시)에틸 메탄설폰네이트(359mg) 용액을 가하고 혼합물을 20° 에서 18시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(25ml, pH6.5)을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔(30mm 직경 컬럼)상에서 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-사이클로헥산(2:3) 이어서 (1:1)로 용출시켜 표제 화합물(400mg)을 수득하였다. LCMS RT = 4.43 min.
- <459> iii) 3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸)-N,N-비스{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠설폰아미드
- <460> 질소하 THF(10ml)중의 3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)헥실)옥시)에톡시]메틸)-N,N-비스{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠설폰아미드(200mg) 용액을 칼륨 트리메틸실란올레이트 (125mg)로 처리하고 혼합물을 70° 에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20° 로 냉각하고 인산염 완충액(25ml, pH6.5)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 추출물을 건조(Na₂SO₄)시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(400mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.6 min.
- <461> iv) 3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]벤젠설폰아미드 아세테이트
- <462> 아세트산(8ml) 및 물 (4ml)중의 3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸)-N,N-비스{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠설폰아미드(170mg) 용액을 70° 로 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20° 로 냉각하고 진공하 용매 증발시켰다. 잔류물을 예비 TLC로 정제하였다. 디클로로메탄-EtOH-0.880 암모니아(25:8:1)로 용출시켜 유리 염기(35mg)를 수득하였다. 이를 아세트산 (2ml)에 용해시키고 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(40mg)을 수득하였다. LCMS RT = 2.13 min, ES +ve 497 (MH)⁺
- <463> 실시예 11
- <464> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-((6-(2-((1R)-1-페닐에틸)옥시)에톡시)헥실)아미노)에틸)페놀 아

세테이트.

- <465> LCMS RT = 2.55 min, ES+ve 432 (MH)⁺.
- <466> 실시예 12
- <467> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[[6-(2-[[1(1S)-1-페닐에틸]옥시)에톡시]헥실]아미노)에틸)페놀 아세테이트.
- <468> LCMS RT = 2.45 min, ES+ve 432 (MH)⁺.
- <469> 실시예 13
- <470> 4-((1R)-2-[[6-(2-[[4-클로로벤질]옥시)에톡시]헥실]아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트.
- <471> LCMS RT = 2.61 min, ES+ve 452 (MH)⁺, 454(MH)⁺.
- <472> 실시예 14
- <473> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[[6-(2-[[4-메틸벤질]옥시)에톡시]헥실]아미노)에틸)페놀 아세테이트.
- <474> LCMS RT = 2.56 min, ES+ve 432 (MH)⁺.
- <475> 실시예 15
- <476> 4-((1R)-2-[[6-(2-[[2,4-디클로로벤질]옥시)에톡시]헥실]아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트.
- <477> LCMS RT = 2.77 min, ES+ve 486 (MH)⁺, 488 (MH)⁺, 490 (MH)⁺.
- <478> 실시예 16
- <479> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[[6-(2-[[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시)에톡시]헥실]아미노)에틸)페놀 아세테이트
- <480> LCMS RT = 2.60 min, ES+ve 486 (MH)⁺.
- <481> 실시예 17
- <482> 4-((1R)-1-하이드록시-2-[[6-(2-[[3-하이드록시벤질]옥시)에톡시]헥실]아미노)에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트.
- <483> LCMS RT = 2.31 min, ES+ve 434 (MH)⁺.
- <484> 실시예 18
- <485> N-{3-[(2-[[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노)헥실]옥시)에톡시]메틸]페닐}우레아 아세테이트.
- <486> LCMS RT = 2.30 min, ES+ve 476 (MH)⁺.
- <487> 실시예 19
- <488> N-{3-[(2-[[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노)헥실]옥시)에톡시]메틸]페닐}-4-(메틸설포닐)벤젠설포나미드 아세테이트.
- <489> LCMS RT = 2.54 min, ES+ve 451 (MH)⁺.
- <490> 실시예 20
- <491> N-{3-[(2-[[6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노)헥실]옥시)에톡시]메

틸]페닐}메탄설폰아미드 아세테이트.

- <492> LCMS RT = 2.42 min, ES+ve 511 (MH)⁺.
- <493> 실시예 21
- <494> N-(3-((3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-페닐]에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐)아미노)카르보닐)아미노)페닐)피리딘-3-카르복사미드의 합성
- <495> i) 2-((3-니트로페닐)메톡시)에탄올
- <496> 무수 DMF(50ml)중의 에틸렌 글리콜(7.18g)의 용액을 0° 에서 질소하 수소화나트륨(60% 광유 분산액, 1.85g)으로 처리하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 3-니트로벤질 브로마이드(5.00g)을 가하고 혼합물을 20° 로 1시간 동안 가온하고 추가로 15시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(pH 6.5, 100ml) 및 물(100ml)을 가하고 생성물을 EtOAc로 추출하였다(2x150ml). 합해진 유기층을 물(2x200ml)로 세척하고 건조(Na₂SO₄)시켰다. 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하고 바이오테이지로 정제하였다. EtOAc-PE(1:1 이어서 2:1)로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(16.34g)을 수득하였다. HPLC RT = 1.554min. TSP+ve 215 (MNH₄)⁺.
- <497> ii) 1-((2-((6-브로모헥실)옥시)에톡시)메틸)-3-니트로벤젠
- <498> 2-((3-니트로페닐)메톡시)에탄올(6.50g), 1,6-디브로모헥산(24.2g) 및 테트라부틸암모늄브로마이드(0.21g)를 질소하 20° 에서 교반하고 50% w/v 수산화나트륨 (10ml)로 처리하였다. 혼합물을 19시간 동안 격렬하게 혼합한 다음 물(150ml)을 가하였다. 생성물을 디클로로메탄(3x80ml)으로 추출하고 합해진 유기층을 건조 시켰다(Na₂SO₄). 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 바이오테이지로 정제하였다. PE-EtOAc(1:0 이어서 3:1)로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(8.12g)을 수득하였다. HPLC RT = 3.238min.
- <499> iii) (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-((6-[[2-((3-니트로페닐)-메톡시)에톡시]헥실]-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <500> 무수 DMF(75ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(4.40g) 용액을 질소하 0° 에서 수소화나트륨(60% 광유 분산액, 1.04g)으로 처리하고 혼합물을 40분 동안 교반하였다. DMF(10ml)중의 1-((2-((6-브로모헥실)옥시)에톡시)메틸)-3-니트로벤젠(8.12g)용액을 가하고 혼합물을 20° 에서 2 시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(pH 6.5, 100ml) 및 물(100ml)을 가하고 생성물을 EtOAc로 추출하였다(4x100ml). 합해진 유기층을 물(3x100ml)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 진공하 용매 제거하여 잔류물을 수득하고 이를 바이오테이지로 정제하였다. EtOAc-PE(1:1 이어서 3:2)로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(9.50g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.75min, ES +ve 529 (MH)⁺.
- <501> iv) (5R)-3-((6-[[2-((3-아미노페닐)메톡시)에톡시]헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <502> EtOAc(120ml) 및 EtOH(120ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-((6-[[2-((3-니트로-페닐)메톡시)에톡시]헥실]-1,3-옥사졸리딘-2-온(9.50g) 용액을 산화백금(0.20g)에서 1.75시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 EtOH로 세척하였다. 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(9.60g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.25 min, ES +ve 499 (MH)⁺.
- <503> V)
N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실)옥시)에톡시)메틸]페닐)-N'-(3-니트로페닐)우레아
- <504> 무수 디클로로메탄(15ml)중의 (5R)-3-((6-[[2-((3-아미노페닐)메톡시)에톡시]헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(1.00g) 용액을 질소하 20° 에서 3-니트로페닐 이소시아네이트(0.43g)로 처리하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 이소프로판올(20ml)을 가하고 혼합물을 17시간 동안 교반한 다음 진공하 용매 제거하여 그 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. 디클로로메탄-EtOH-암모니아(325:8:1)로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(1.13g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.85 min, ES +ve 663 (MH)⁺.
- <505> vi) N-(3-아미노페닐)-N'-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-

일]핵실}옥시)에톡시}메틸}페닐]우레아

- <506> EtOH(12ml) 및 EtOAc(12ml)중의 N-[3-((2-((6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]핵실}옥시)에톡시}메틸}페닐)-N'-(3-니트로페닐)우레아(0.976g) 용액을 산화백금(0.020g)상에서 2시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 EtOH로 세척하였다. 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.93g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.48 min, ES +ve 633 (MH)⁺
- <507> vii) N-{3-(((3-((2-((6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]핵실}옥시)에톡시}메틸}페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐}피리딘-3-카르복사미드
- <508> 피리딘(4ml)중의 N-(3-아미노페닐)-N'-[3-((2-((6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]핵실}옥시)에톡시}메틸}페닐)-우레아(0.20g) 용액을 질소하 20° 에서 니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드(0.118g)로 처리하고 혼합물을 5.5시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액(25ml)을 가하고 생성물을 디클로로메탄(3x20ml)으로 추출하였다. 합해진 유기층을 건조(Na₂SO₄)시키고, 진공하 용매 제거하여 수득된 잔류물을 SPE로 정제하였다. 디클로로메탄-EtOAc(1:0, 1:1, 이어서 0:1), 이어서 MeOH-EtOAc(1:50)로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.209g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.54 min, ES +ve 738 (MH)⁺.
- <509> viii) N-(3-(((3-((2-((6-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}핵실}옥시)에톡시}메틸}페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐)피리딘-3-카르복사미드
- <510> 무수 THF(10ml)중의 N-{3-(((3-((2-((6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]핵실}옥시)에톡시}메틸}페닐)아미노}카르보닐)-아미노}페닐}피리딘-3-카르복사미드(0.209g) 용액을 질소하 20° 에서 칼륨 트리메틸실란올레이트(0.217g)로 처리하였다. 혼합물을 65° 에서 2.5시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각하였다. 인산염 완충액(pH 6.5, 25ml)을 가하고 생성물을 EtOAc로 추출하였다(3x20ml). 진공하 용매 증발시켜 수득된 잔류물을 SPE로 정제하였다. 디클로로메탄-EtOH-암모니아(100:8:1 이어서 50:8:1)로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.109g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.86 min, ES +ve 712 (MH)⁺.
- <511> ix) N-(3-(((3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노}핵실}옥시)에톡시}메틸}페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐)피리딘-3-카르복사미드
- <512> 아세트산(4ml) 및 물(2ml)중의 N-(3-(((3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노}핵실}옥시)에톡시}메틸}페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐)피리딘-3-카르복사미드(0.109g) 용액을 68° 에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 진공하 농축시켜 수득된 잔류물을 바이오데이지로 정제하였다. 디클로로메탄-EtOH-암모니아(25:8:1)로 용출시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(0.089g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.02 min, ES +ve 672 (MH)⁺.
- <513> 실시예 22
- <514> N-사이클로헥실-3-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노}핵실}옥시)에톡시}메틸}벤젠설포나미드 화합물의 (2E)-부트-2-엔디오산을 사용한(2:1) 합성
- <515> i) 3-((클로로설포닐)아미노)벤조산
- <516> 질소하 0° 에서 3-((클로로설포닐)벤조산(2.00g)과 디클로로메탄(20ml)의 혼합물을 사이클로헥실아민(3.63ml)으로 처리하고 혼합물을 0° 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 1M 황산수소칼륨 용액(50ml)으로 처리하고 EtOAc로 추출하였다(3x50ml). 합해진 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄) 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(2.28g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.16min, ES +ve 284 (MH)⁺.
- <517> ii) N-사이클로헥실-3-(하이드록시메틸)벤젠설포나미드
- <518> 질소하 0° 에서 THF(100ml)중의 3-((사이클로헥실아미노)설포닐)벤조산 (2.25g) 용액을 1M 보란-THF 용액(23.82ml)으로 조금씩 처리하였다. 혼합물을 0° 에서 0.5시간 동안 이어서 20° 에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0° 로 냉각시키고 MeOH(20ml)를 적가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 2N 염산(50ml) 가하고 혼합물을 20° 로 가온하였다. 다량의 유기 용매를 진공하 증발제거하고 잔류 수성상을 EtOAc로 추출하였다

(2x40ml). 합해진 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4) 진공하 용매 증발시켰다. 잔류물을 알루미늄(10g, 활성화됨, 중성, 브로크만 1)상에서 SPE로 정제하였다. MeOH-디클로로메탄(1:20)으로 용출시켜 표제 화합물(1.944g)을 수득하였다. LCMS RT = 2.95min, ES +ve 270 (MH)⁺.

<519> iii) N-사이클로헥실-3-(하이드록시메틸)-N-({2-(트리메틸실릴)에톡시}메틸)-벤젠설포아미드

<520> 질소하 DMF(30ml)중의 N-사이클로헥실-3-(하이드록시메틸)벤젠설포아미드(1.744g)용액을 수소화나트륨(60% 광유 분산액, 311mg)으로 처리하고 혼합물 20° 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸클로라이드(1.15ml)를 가하고 혼합물을 추가로 2시간 동안 20° 에서 교반하였다. 인산염 완충액(pH 6.5, 50ml) 및 물(50ml)을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(2x50ml). 합해진 추출물을 물(2x100ml)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 진공하 용매 증발시켜 수득된 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-PE(3:7)로 용출시켜 표제 화합물(1.917g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.83min, ES +ve 417 (MNH₄)⁺.

<521> iv) 2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에틸 메탄설포네이트

<522> 질소하 0° 에서 디클로로메탄(14ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-({2-하이드록시에톡시}헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온(200mg) 용액을 디이소프로필에틸아민(0.10ml) 이어서 메탄설포닐 클로라이드(0.04ml)로 처리하였다. 혼합물을 0° 에서 0.5시간 동안 교반한 다음 포화 중탄산나트륨 용액(30ml)을 가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(30ml)으로 추출하고 유기 추출물을 건조시켰다(Na_2SO_4). 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(240mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.22min, ES +ve 472 (MH)⁺.

<523> v)

N-사이클로헥실-3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시}메틸)-N-({2-(트리메틸실릴)에톡시}메틸)-벤젠설포아미드

<524> 질소하 20° 에서 DMF(8ml)중의 N-사이클로헥실-3-(하이드록시메틸)-N-({2-(트리메틸실릴)에톡시}메틸)벤젠설포아미드(508mg) 용액을 수소화나트륨(60% 광유 분산액, 58mg)으로 처리하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. DMF(2ml)중의 2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에틸 메탄설포네이트(400mg)용액에 가하고 혼합물을 20° 에서 72시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(pH 6.5, 10ml) 및 물(20ml)을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(30ml). 추출물을 물(2x30ml)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 진공하 용매 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-PE(1:1)로 용출시켜 표제 화합물(530mg)을 수득하였다. LCMS RT = 4.47min, ES +ve 793 (MH)⁺.

<525> vi) N-사이클로헥실-3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}헥실}옥시)에톡시}메틸]-N-({2-(트리메틸실릴)에톡시}메틸)벤젠설포아미드

<526> 실시예 1xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.58min, ES +ve 749 (MH)⁺.

<527> vii) N-사이클로헥실-3-[(2-[(6-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헥실}옥시)에톡시}메틸]벤젠설포아미드 화합물의 (2E)-부트-2-엔디오산을 사용한(2:1) 합성

<528> 아세트산(20ml) 및 물(10ml)중의 N-사이클로헥실-3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}헥실}옥시)에톡시}메틸]-N-({2-(트리메틸실릴)에틸}옥시)메틸)벤젠설포아미드(350mg) 용액을 70° 에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20° 로 냉각하고 용매를 진공하 증발시켰다. 잔류물을 MeOH(2x10ml)로 공비혼합하여 잔류물을 예비 TLC로 정제하였다. 디클로로메탄-EtOH-암모니아(25:8:1)로 용출시켜 유리 염기(200mg)를 수득하였다. 이를 EtOH(5ml)에 용해시키고 EtOH(5ml)중의 푸마르산(20mg)용액으로 처리하였다. 진공하 용매 증발시켜 표제 화합물(216mg)을 수득하였다. LCMS RT = 2.70min, ES +ve 579 (MH)⁺.

<529> 실시예 23

<530> N-3-[(2-[(6-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헥실}옥시)에톡시}메틸]페닐]-3-[(페닐설포닐)아미노]벤즈아미드 화합물의 (2E)-부트-2-엔디오산을 사용한(2:1) 합성

- <531> i) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐]-3-니트로벤즈아미드
- <532> 질소하 피리딘(20ml)중의 (5R)-3-{6-[2-[(3-아미노페닐)메틸]옥시]에톡시}헥실}-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(2.20g) 용액을 3-니트로벤조일 클로라이드(819mg)로 처리하고 혼합물을 20°에서 2.5시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액(100ml)을 가하고 혼합물을 디클로로메탄(2x50ml)으로 추출하였다. 합해진 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄) 진공하 용매 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-PE(2:1)로 용출시켜 표제 화합물(2.11g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.71 min, ES +ve 648 (MH)⁺.
- <533> ii) 3-아미노-N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐]벤즈아미드
- <534> EtOAc(30ml) 및 EtOH(30ml)중의 N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐]-3-니트로벤즈아미드(2.11g) 용액을 산화백금(100mg)상에서 수소화하였다. 1.25시간 후 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 여액을 진공하 증발시켜 표제 화합물(1.955g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.49min, ES +ve 618 (MH)⁺.
- <535> iii) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐]-3-[(페닐설폰닐)아미노]-벤즈아미드
- <536> 질소하 피리딘(5ml)중의 3-아미노-N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐] 벤즈아미드(200mg) 용액을 벤젠설폰닐 클로라이드(0.045ml)로 처리하고 혼합물을 20°에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액(30ml)을 가하고 혼합물을 디클로로메탄(2x20ml)으로 추출하였다. 합해진 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄) 진공하 용매 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-디클로로메탄(1:1)으로 용출시켜 표제 화합물(155mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.72min, ES +ve 758 (MH)⁺.
- <537> iv)
N-[3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐]-3-[(페닐설폰닐)아미노]벤즈아미드
- <538> 실시예 1xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.96min, ES +ve 732 (MH)⁺.
- <539> v)
N-[3-[(2-[(6-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-페닐]에틸]아미노}헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐]-3-[(페닐설폰닐)아미노]-벤즈아미드 화합물의 (2E)-부트-2-엔디오산을 사용한(2:1) 합성
- <540> 실시예 22vii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.71 min, ES +ve 692 (MH)⁺.
- <541> 실시예 24
- <542> 4-[(1R)-2-({6-[2-({3-[(2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일메틸]아미노}벤질}옥시)에톡시]헥실}아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트(1:2)의 합성
- <543> i) (5R)-3-[6-(2-[(3-[(2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일메틸]아미노}페닐]메틸)옥시)에톡시]헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <544> 디클로로메탄(10ml)중의 (5R)-3-{6-[2-[(3-아미노페닐)메틸]옥시]에톡시}헥실}-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(200mg) 및 2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-카복스알데하이드(62mg) 용액(W094/10178)을 질소하 나트륨 트리야세톡시 보로하이드라이드(340mg)로 처리하고 20°에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0°로 냉각하고, 인산염 완충액(pH6.5, 20ml)을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x30ml). 합해진 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄) 진공하 용매 증발시켜 수득된 잔류물을 SPE로 정제하였다. 디클로로메탄, 디클로로메탄-EtOH-암모니아(400:8:1) 이어서 (225:8:1)로 용출시켜 표제 화합물

(172mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.16min, ES +ve 637 (MH)⁺.

- <545> ii) (1R)-2-{{6-(2-{{3-((2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일메틸)아미노}-페닐)메톡시)에톡시}헥실}아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올
- <546> 실시예 21viii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.46 min, ES +ve 611 (MH)⁺.
- <547> iii) 4-((1R)-2-{{6-(2-{{3-((2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일메틸)아미노}벤질)옥시)에톡시}헥실}아미노)-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트(1:2)
- <548> 실시예 22vii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.25 min, ES +ve 571 (MH)⁺.
- <549> 실시예 25
- <550> N-사이클로프로필-3'-((2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시-메틸)페닐]에틸)아미노}헥실}옥시)에톡시)메틸)-1,1'-바이페닐-2-설포나미드 아세테이트의 합성
- <551> i) (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-(2-{{3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메톡시)에톡시}헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <552> 질소하 DMF(25ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{{6-[2-{{3-요오도페닐}메톡시)에톡시}헥실]-1,3-옥사졸리딘-2-온(1.3g), 비스(피나콜라토)디보론(0.94g), 칼륨 아세테이트 (0.62g) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(디클로로메탄과의 1:1 착체, 100mg)의 교반 혼합물을 90° 에서 3.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20° 로 냉각하여, 물(400ml)에 붓고 EtOAc로 추출하였다(3x50ml). 추출물을 물(200ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 진공하 증발시켜 수득된 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. 디에틸 에테르-PE(4: 1)로 용출시켜 표제 화합물(920mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.93min, ES +ve 610(MH)⁺.
- <553> ii) 1,1-디메틸에틸 (2-브로모페닐)설포닐(사이클로프로필)카바메이트
- <554> 사이클로프로필아민(1.7g)을 질소하 THF(25ml)중의 2-브로모벤젠설포닐 클로라이드(2.0g)의 교반 용액에 가하였다. 혼합물을 0° 에서 20분 동안 교반한 다음 용매를 진공하 증발시켰다. 이어서 잔류물을 냉수(20ml)로 분화시키고, 혼합물을 여과한 다음 필터 케이크를 진공하 건조시켰다. 이어서 필터 케이크를 디클로로메탄 (30ml)에 용해시키고 트리에틸아민(1.53ml) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(90mg)으로 질소하 교반하면서 처리하였다. 혼합물을 0° 로 냉각하고 디-3차-부틸 디카르보네이트(2.4g)로 처리하였다. 이어서 혼합물을 5° 에서 1시간 동안 교반한 다음 1N 염산(40ml), 물(50ml)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 진공하 용매 증발시켜 수득된 잔류물을 사이클로헥산(30ml)으로 재결정화시켜 표제 화합물(2.00g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.52min, ES +ve 393 (MNH₄)⁺, 395(MNH₄)⁺.
- <555> iii) 1,1-디메틸에틸 사이클로프로필{{3'-((2-{{6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시}메틸)-1,1'-바이페닐-2-일]설포닐}카바메이트
- <556> 질소하 디메톡시에탄(10ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-{{2-{{3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸}옥시)에톡시}헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온(420mg), 1,1-디메틸에틸 (2-브로모페닐)-설포닐(사이클로프로필)카바메이트(341mg) 및 탄산칼륨(520mg)의 교반 혼합물을 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(디클로로메탄과의 1:1 착체, 100mg)으로 처리하고 혼합물을 18시간 동안 환류가열하였다. 혼합물을 20° 로 냉각하고 EtOAc(25ml)로 희석한 다음 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공하 증발시켜 수득된 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. 디에틸 에테르-PE(4:1)로 용출시켜 표제 화합물(262mg)을 수득하였다. LCMS RT = 4.15min, ES-ve 822 (MHC₂)⁻.
- <557> iv) N-사이클로프로필-3'-((2-{{6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노}헥실}옥시)에톡시)메틸)-1,1'-바이페닐-2-설포나미드
- <558> THF(10ml)중의 1,1-디메틸에틸 사이클로프로필{{3'-((2-{{6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-

2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시}메틸]-1,1'-바이페닐-2-일]설포닐}카바메이트(260mg) 및 칼륨 트리메틸실란올레이트(420mg)의 교반 혼합물을 2시간 동안 환류가열하였다. 혼합물을 20° 로 냉각시키고, 인산염 완충액(pH6.5, 50ml)에 붓고 EtOAc로 추출하였다(3x30ml). 합해진 유기 추출물을 물(50ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 용매를 진공하 증발시켜 수득된 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. 디클로로메탄-에탄올-암모니아(100:8:1)로 용출시켜 표제 화합물(132mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.06min, ES +ve 653 (MH)⁺.

<559> v) N-사이클로프로필-3'-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시}메틸]-1,1'-바이페닐-2-설포아미드 아세테이트

<560> 실시예 1xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.75min, ES +ve 613 (MH)⁺.

<561> 실시예 26

<562> N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시}메틸]페닐}-N'-[3-(페닐에티닐)페닐]우레아의 합성

<563> i)

N-[3-{{2-{{6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시}메틸]페닐}-N'-[3-요오도페닐]우레아

<564> 3-요오도페닐이소시아네이트(500mg)를 디클로로메탄(14ml)중의 (5R)-3-{{6- [2-{{3-아미노페닐}메틸}옥시)에톡시}헥실}-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(700mg) 용액에 가하고 혼합물을 20° 에서 질소하 5시간 동안 교반하였다. 이소프로판올(14ml)을 가하고 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 진공하 용매 증발시켜 수득된 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. EtOAc-PE(2:1)로 용출시켜 표제 화합물(800mg)을 수득하였다. LCMS RT = 4.02min, ES +ve 744 (MH)⁺.

<565> ii) N-[3-{{2-{{6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시}메틸]페닐}-N'-[3-(페닐에티닐)페닐]우레아

<566> DMF(6ml)중의 N-[3-{{2-{{6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시}메틸]페닐}-N'-[3-요오도페닐]우레아(393mg) 및 페닐아세틸렌(77mg)의 용액을 디이소프로필에틸아민(5ml)으로 처리하고 질소를 용액에 5분 동안 통과시켰다. 요오드화구리(I)(10mg) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(47mg)을 가하고 혼합물을 질소하 20° 에서 21.5시간 동안 교반하였다. 진공하 용매 증발시키고 EtOAc(15ml)을 가하였다. 상청액을 수거하고 진공하 용매 증발시켜 수득된 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. 디클로로메탄-에탄올-암모니아(325:8:1)로 용출시켜 표제 화합물(328mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.93min, ES +ve 718 (MH)⁺.

<567> iii)

N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시}메틸]페닐}-N'-[3-(페닐에티닐)페닐]우레아

<568> 실시예 25iv)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.35min, ES +ve 692 (MH)⁺.

<569> iv)

N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시}메틸]페닐}-N'-[3-(페닐에티닐)페닐]우레아

<570> MeOH(8ml)중의 N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시}메틸]페닐}-N'-[3-(페닐에티닐)페닐]우레아(242mg) 용액을 MeOH로 예비조건화시킨 SCX 카트리지로 증력하 로딩하였다. MeOH 이어서 암모니아-MeOH (15:100)로 용출시키고 수득된 잔류물을 상기한 SCX 카트리지에 2회 이상 통과시켰다. 수득된 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. 디클로로메탄-에탄올-암모니아(50: 8:1)로 용출시켜 표제 화합물(145mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.34min, ES +ve 652 (MH)⁺.

<571> 실시예 27

- <572> N-{3-[2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-페닐]에틸)아미노)헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐}-N'-[3-(2-페닐에틸)-페닐]우레아 화합물의 (2E)-부트-2-엔디오산을 사용한(3:2) 합성
- <573> EtOH(15ml)중의 N-{3-[2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-페닐]에틸)아미노)헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐}-N'-[3-(페닐에틸)-페닐]우레아(70mg) 용액을 10% 활성탄상팔라듐(70mg)상에서 수소화하였다. 2시간 후 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 용매를 진공하 부분적으로 증발시켰다. 푸마르산(6.2mg)을 가하고 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 고온 MeOH(10ml)로 처리하고 여과하였다. 여액을 진공하 증발시켜 표제 화합물(48mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.25min, ES +ve 655 (MH)⁺.
- <574> 실시예 28
- <575> 사이클로펜틸 3-[(2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐카바메이트 아세테이트의 합성
- <576> i) 사이클로펜틸 3-((2-([6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에톡시)메틸)페닐카바메이트
- <577> 질소화 디클로로메탄(10ml)중의 (5R)-3-{6-[2-((3-아미노페닐)메틸)옥시]에톡시}-헥실}-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(201mg) 및 디이소프로필에틸아민(0.54ml)의 교반 용액을 사이클로펜틸클로로포르메이트(0.348ml)로 처리하고 혼합물을 20° 에서 51시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액(20ml)을 가하고 혼합물을 디클로로메탄(3x20ml)으로 추출하였다. 합해진 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄) 진공하 용매 증발시켜 수득된 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. 디클로로메탄-에탄올-암모니아(275:8:1)로 용출시켜 표제 화합물(100mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.80min, ES +ve 611 (MH)⁺.
- <578> ii) 사이클로펜틸 3-[(2-([6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노)헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐카바메이트
- <579> 실시예 25iv)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.05min, ES +ve 585 (MH)⁺.
- <580> iii)사이클로펜틸 3-[(2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실}옥시)에톡시)메틸]페닐카바메이트 아세테이트
- <581> 실시예 1xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- <582> LCMS RT = 2.71min, ES +ve 545 (MH)⁺.
- <583> 실시예 29
- <584> 5-{3'-[(2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-페닐]에틸)아미노)헥실}옥시)에톡시)메틸]-1,1'-바이페닐-3-일}피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 아세테이트의 합성
- <585> i) (5R)-3-{6-[2-((3'-{2,4-비스(1,1-디메틸에틸)옥시}피리미딘-5-일)-1,1'-바이페닐-3-일)메톡시]에톡시]헥실}-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <586> 실시예 25iii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 4.43min, ES +ve 782 (MH)⁺.
- <587> ii) (1R)-3-([6-(2-([3'-{2,4-비스(1,1-디메틸에틸)옥시}피리미딘-5-일)-1,1'-바이페닐-3-일]메톡시)에톡시)헥실}아미노)-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올
- <588> 실시예 21viii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.73min, ES +ve 756 (MH)⁺.
- <589> iii) 5-{3'-[(2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실}옥시)에톡시)메틸]-1,1'-바이페닐-3-일}피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 아세테이트
- <590> 실시예 1xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.57min, ES +ve 604

(MH)⁺.

- <591> 실시예 30
- <592> 4-((1R)-1-하이드록시-2-((6-(2-((3-요오도벤질)옥시)에톡시)헥실)아미노)-에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트의 합성
- <593> i) 2-((3-요오도페닐)메톡시)에탄올
- <594> 실시예 21i)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.84min, ES +ve 296 (MNH₄)⁺.
- <595> ii) 1-((2-((6-브로모헥실)옥시)에톡시)메틸)-3-요오도벤젠
- <596> 실시예 21ii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 4. 12min.
- <597> iii) (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-[2-((3-요오도페닐)-메톡시)에톡시]헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <598> 실시예 21iii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.87min, ES +ve 610 (MH)⁺.
- <599> iv) (1R)-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-(6-[2-((3-요오도벤질)옥시)에톡시]헥실)아미노)에탄올
- <600> 실시예 21viii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.07min, ES +ve 584 (MH)⁺.
- <601> v) 4-((1R)-1-하이드록시-2-((6-(2-((3-요오도벤질)옥시)에톡시)헥실)아미노)에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <602> 실시예 1xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.73min, ES-ve 542 (M-H)⁻.
- <603> 실시예 31
- <604> 3'-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]-에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸)-1,1'-바이페닐-3-올 아세테이트의 합성
- <605> i) (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-[2-((3'-하이드록시-1,1'-바이페닐-3-일)메틸)옥시]에톡시]헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <606> 질소화 디메톡시메탄(10ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(6-[2-((3-요오도페닐)메틸)옥시]에톡시]헥실)-1,3-옥사졸리딘-2-온(300mg), 3-하이드록시페닐보론산(102mg), 인산삼칼륨(417mg) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(100mg)의 교반 혼합물을 4시간 동안 환류가열하였다. 혼합물을 20° 로 냉각하고 물(50ml)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고(2x25ml) 합해진 추출물을 물(50ml)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 진공하 용매 증발시켜 수득된 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다. 디에틸 에테르로 용출시켜 표제 화합물(130mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.74min, ES +ve 593 (MNH₄)⁺.
- <607> ii) 3'-((2-((6-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸)-1,1'-바이페닐-3-올
- <608> 실시예 21viii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.99min, ES +ve 550 (MH)⁺.
- <609> iii) 3'-((2-((6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)메틸)-1,1'-바이페닐-3-올 아세테이트
- <610> 실시예 1xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. . LCMS RT = 2.69min, ES +ve 510

(MH)⁺.

<611> 하기 실시예를 유사하게 제조하였다:

<612> 실시예 32

<613> N-(3-에틸페닐)-N'-{3-[2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아 아세테이트 LCMS RT =3.00 min, ES +ve 580 (MH)⁺.

<614> 실시예 33

<615> N-{3-[2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 아세테이트 LCMS RT =2.73 min, ES +ve 566 (MH)⁺.

<616> 실시예 34

<617> N-{3-[2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 아세테이트

<618> LCMS RT = 2.91 min, ES +ve 620 (MH)⁺.

<619> 실시예 35

<620> N-(3,5-디클로로페닐)-N'-{2-[2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아 아세테이트

<621> LCMS RT =3.19 min, ES +ve 620, 622, 623 (MH)⁺.

<622> 실시예 36

<623> N-(3-클로로페닐)-N'-{3-[2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}우레아 아세테이트

<624> LCMS RT =3.01 min, ES +ve 586, 588 (MH)⁺.

<625> 실시예 37

<626> N-{3-[2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}-N'-(3-요오도페닐)우레아 아세테이트

<627> LCMS RT =3.12 min, ES +ve 677 (MH)⁺.

<628> 실시예 38

<629> 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(3-아미노벤질)옥시}에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸}-2-(하이드록시메틸)페놀}아세테이트

<630> LCMS RT =4.32 min, ES +ve 433 (MH)⁺.

<631> 실시예 39

<632> N-{3-[2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}피리딘-3-카르복스아미드 아세테이트

<633> LCMS RT =2.31 min, ES +ve 538 (MH)⁺.

<634> 실시예 40

<635> N-{3-[2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시}에톡시)메틸]페닐}티오펜-2-카르복스아미드 아세테이트

<636> LCMS RT =2.69 min, ES +ve 543 (MH)⁺.

- <637> 실시예 41
- <638> N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시]메틸]페닐}벤즈아미드 아세테이트
- <639> LCMS RT = 2.72min, ES +ve 537 (MH)⁺.
- <640> 실시예 42
- <641> 3-(벤조일아미노)-N-{3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시]메틸]페닐}벤즈아미드 아세테이트
- <642> LCMS RT = 2.70 min, ES +ve 656 (MH)⁺
- <643> 실시예 43
- <644> N-{3-[(3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시]메틸]페닐}아미노)카르보닐]페닐}티오펜-2- 카르복스아미드 아세테이트
- <645> LCMS RT =2.74 min, ES +ve 662 (MH)⁺.
- <646> 실시예 44
- <647> N-{3-[(3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시]메틸]페닐}아미노)카르보닐]페닐}니코틴아미드 아세테이트(1:2)
- <648> LCMS RT = 2.51min, ES +ve 657 (MH)⁺.
- <649> 실시예 45
- <650> N-(3-[(3-[(2-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)헥실}옥시)에톡시]메틸]페닐}아미노)카르보닐]아미노}페닐)-벤젠설포아미드
- <651> LCMS RT = 2.80min, ES +ve 707 (MH)⁺.
- <652> 실시예 46
- <653> 4-[(1R)-2-({6-[2-(1,1'-바이페닐-2-일)메톡시]에톡시}헥실}아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <654> LCMS RT = 2.77min, ES +ve 494 (MH)⁺.
- <655> 실시예 47
- <656> 4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(4'-메톡시-1,1'-바이페닐-2-일)메톡시]에톡시}헥실}아미노)에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <657> LCMS RT = 2.79min, ES +ve 524 (MH)⁺.
- <658> 실시예 48
- <659> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(3-브로모벤질)옥시]에톡시}헥실}아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <660> LCMS RT = 2.68min, ES +ve 498 (MH)⁺.
- <661> 실시예 49
- <662> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(3-펜옥시벤질)옥시]에톡시}헥실}아미노)에틸]페놀 아세테이트
- <663> LCMS RT = 2.85min, ES +ve 510 (MH)⁺.

- <664> 실시예 50
- <665> 4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(4-하이드록시벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀
- <666> LCMS RT = 2.40 min, ES +ve 434 (MH)⁺.
- <667> 실시예 51
- <668> 5-{3-[(2-[(6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시]에톡시)메틸]페닐}피리미딘-2,4-디올 아세테이트
- <669> LCMS RT = 2.19 min, ES +ve 528 (MH)⁺.
- <670> 실시예 52
- <671> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,5-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <672> LCMS RT = 2.86min, ES +ve 486 (MH)⁺, 488 (MH)⁺.
- <673> 실시예 53
- <674> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(3,5-디메틸벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <675> LCMS RT = 2.76min, ES +ve 446 (MH)⁺.
- <676> 실시예 54
- <677> 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀
- <678> LCMS RT = 2.65min, ES +ve 504 (MH)⁺.
- <679> 실시예 55
- <680> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(3-(트리플루오로메톡시)벤질)-옥시]에톡시}헥실)아미노]에틸)페놀 아세테이트
- <681> LCMS RT = 2.89min, ES +ve 502 (MH)⁺.
- <682> 실시예 56
- <683> 2-(하이드록시메틸)-4-((1R)-1-하이드록시-2-[(6-{2-[(2-메틸-1,1'-바이페닐-3-일)메톡시]에톡시}헥실)아미노]에틸)페놀
- <684> LCMS RT = 2.89min, ES +ve 508 (MH)⁺.
- <685> 실시예 57
- <686> 3-[(2,3-디하이드로이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일메틸)아미노]-N-{3-[(2-[(6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시]에톡시)메틸]페닐}벤즈아미드 아세테이트(1:3)
- <687> LCMS RT = 2.43 min, ES +ve 690 (MH)⁺.
- <688> 실시예 58
- <689> N-(3-[(3-[(2-[(6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시]에톡시)메틸]페닐]아미노)카르보닐)아미노)페닐}벤즈아미드
- <690> LCMS RT = 2.80 min, ES +ve 671 (MH)⁺.
- <691> 실시예 59

- <692> N-(3-([3-([2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시)에톡시)메틸]페닐)아미노)카르보닐)아미노)페닐)티오펜-2-카르복스아미드
- <693> LCMS RT = 2.80 min, ES +ve 677 (MH)⁺.
- <694> 실시예 60
- <695> N-(1,1'-바이페닐-3-일)-N'-{3-([2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아
- <696> LCMS RT =3.20 min, ES +ve 628 (MH)⁺.
- <697> 실시예 61
- <698> N-(3-아미노페닐)-N'-{3-([2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시)에톡시)메틸]페닐}우레아 아세테이트
- <699> LCMS RT =2.38 min, ES +ve 567 (MH)⁺.
- <700> *실시예 62
- <701> 3-([2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시)에톡시)메틸]-N-메틸벤젠설포나미드 화합물의 (2E)-부트-2-엔디오산을 사용한(2:1) 합성
- <702> LCMS RT = 2.25min, ES +ve 511 (MH)⁺.
- <703> 실시예 63
- <704> N-{3-([2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시)에톡시)메틸]페닐}-3-([티엔-2-일설포닐)아미노]벤즈아미드 화합물의 (2E)-부트-2-엔디오산을 사용한(2:1) 합성
- <705> LCMS RT = 2.72min, ES +ve 698 (MH)⁺.
- <706> 실시예 64
- <707> N-{3-([2-([5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)펜틸]옥시)에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아 아세테이트
- <708> i) 1-([2-([5-브로모펜틸]옥시)에톡시)메틸]-3-니트로벤젠
- <709> 실시예 21 ii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.42min
- <710> ii)(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(5-{2-[(3-니트로벤질)옥시]에톡시}펜틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <711> 실시예 21 iii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.46min
- <712> iii) (5R)-3-(5-{2-[(3-아미노벤질)옥시]에톡시}펜틸)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <713> 실시예 21 iv)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.13min
- <714> iv) N-(3-{2-([5-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]펜틸]옥시)에톡시]메틸]페닐)-N'-페닐우레아
- <715> 실시예 21 v)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.58min
- <716> v) N-[3-([2-([5-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노)펜틸]옥시)에톡시)메틸]페닐)-N'-페닐우레아
- <717> 실시예 1xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.79min
- <718> vi)N-3-([2-([5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)펜틸]옥시)에톡시)메틸]페닐)-N'-페닐우레아 아세테이트

- <719> 실시예 1 xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.42min, ES +ve 538 (MH)⁺
- <720> 실시예 65
- <721> N-{3-[(3-[[5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노)펜틸]옥시}프로폭시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아 아세테이트
- <722> i) 3-[(3-니트로벤질)옥시]프로판-1-올
- <723> 실시예 21 i)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. TSP +ve 229 (MH)⁺
- <724> ii) 1-({3-[(5-브로모펜틸)옥시]프로폭시}메틸)-3-니트로벤젠
- <725> 실시예 21 ii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.80min
- <726> iii) (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(5-{3-[(3-니트로벤질)옥시]프로폭시}펜틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <727> 실시예 21 iii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.57min
- <728> iv)(5R)-3-(5-{3-[(3-아미노벤질)옥시]프로폭시}펜틸)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <729> 실시예 21 iv)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3. 21 min
- <730> v) N-(3-[[3-[[5-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]펜틸]옥시]프로폭시]메틸]페닐)-N'-페닐우레아
- <731> 실시예 21 v)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.62min
- <732> vi) N-[3-({3-[[5-[[2-((2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노)펜틸]옥시]프로폭시}메틸]페닐)-N'-페닐우레아
- <733> 실시예 1xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.94min
- <734> vii)N-{3-[(3-[[5-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노)펜틸]옥시}프로폭시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아 아세테이트
- <735> 실시예 1 xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.50min, ES +ve 552 (MH)⁺
- <736> 실시예 66
- <737> N-{3-[(2-[[7-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노)헵틸]옥시]에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아 아세테이트
- <738> i) 1-({2-[(7-브로모헵틸)옥시]에톡시}메틸)-3-니트로벤젠
- <739> 실시예 21 ii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.83min
- <740> ii)(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(7-{2-[(3-니트로벤질) 옥시]에톡시}헵틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <741> 실시예 21 iii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.67min
- <742> iii)(5R)-3-(7-{2-[(3-아미노벤질)옥시]에톡시}헵틸)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <743> 실시예 21 iv)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.40min
- <744> iv)N-(3-[[2-[[7-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸]옥시]에톡시]메틸]페닐)-N'-페닐우레아

- <745> 실시예 21 v)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.74min
- <746> v) N-[3-({2-[(7-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}헵틸)옥시]에톡시}메틸)페닐)-N'-페닐우레아
- <747> 실시예 1 xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.91 min
- <748> vii)N-{3-[(2-[(7-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헵틸)옥시]에톡시)메틸]페닐}-N'-페닐우레아 아세테이트
- <749> 실시예 1 xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.58min, ES +ve 566 (MH)⁺
- <750> 실시예 67
- <751> N-(3-[(3-[(2-[(5-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헵틸)옥시]에톡시)메틸]페닐]아미노}카르보닐]아미노}페닐) 니코틴아미드 아세테이트
- <752> i) N-(3-[(2-[(5-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸)옥시]에톡시]메틸]페닐)-N'-(3-니트로페닐)우레아
- <753> 3-니트로페닐 이소시아네이트를 사용하고 바이오테이지로 정제하고 DCM-MeOH(50:1)로 용출하여 실시예 21 v)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.67min
- <754> ii)N-(3-아미노페닐)-N'-(3-[(2-[(5-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸)옥시]에톡시]메틸}페닐)우레아
- <755> 실시예 21 iv)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.22min
- <756> iii) N-[3-[(3-[(2-[(5-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸)옥시]에톡시]메틸}페닐]아미노}카르보닐]아미노}페닐]니코틴아미드
- <757> 실시예 21 vii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.38min
- <758> iv) N-{3-[(3-[(2-[(5-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}헵틸)옥시]에톡시]메틸}페닐]아미노}카르보닐]아미노}페닐]니코틴아미드
- <759> 실시예 21 vii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 예비 TLC(실리카, 1mm두께 20x20cm)를 사용하여 정제하고 DCM-EtOH:수성 암모니아 S.G. 0.880(100:8:1)로 용출하여 표제 화합물(83mg)을 수득하였다. LCMS RT = 2.73min
- <760> v) N-(3-[(3-[(2-[(5-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헵틸)옥시]에톡시]메틸}페닐]아미노}카르보닐]아미노}페닐) 니코틴아미드 아세테이트
- <761> 실시예 21 viii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.45min, ES +ve 658 (MH)⁺
- <762> 실시예 68
- <763> N-(3-[(3-[(3-[(5-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헵틸)옥시]프로폭시)메틸]페닐]아미노}카르보닐]아미노}페닐)니코틴아미드 아세테이트
- <764> i) N-(3-[(3-[(5-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸)옥시]프로폭시]메틸}페닐)-N'-(3-니트로페닐)우레아
- <765> 실시예 21 v)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.75min
- <766> ii) N-(3-아미노페닐)-N'-(3-[(3-[(5-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸)옥시]프로폭시]메틸}페닐)우레아
- <767> 실시예 21 iv)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.31 min

- <768> iii) N-[3-({(3-({3-({5-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]펜틸}옥시)프로폭시)메틸}페닐)아미노)카르보닐}아미노)페닐]니코틴아미드
- <769> 실시예 21 vii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.46min
- <770> iv) N-{3-[(3-({3-({5-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}펜틸}옥시)프로폭시)메틸}페닐)아미노)카르보닐}아미노]페닐]니코틴아미드
- <771> 실시예 21 viii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.80min
- <772> v) N-(3-[(3-({3-({5-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}펜틸}옥시)프로폭시)메틸}페닐)아미노)카르보닐]아미노)페닐]니코틴아미드 아세테이트
- <773> 실시예 1 xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.51 min, ES +ve 672 (MH)⁺
- <774> 실시예 69
- <775> N-(3-[(3-({3-({7-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헵틸}옥시)프로폭시)메틸}페닐)아미노)카르보닐]아미노)페닐]니코틴아미드 아세테이트
- <776> i)N-(3-({3-({7-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸}옥시)프로폭시)메틸}페닐)-N'-(3-니트로페닐)우레아
- <777> 실시예 21 v)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.84min
- <778> ii)N-(3-아미노페닐)-N'-(3-({3-({7-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸}옥시)프로폭시)메틸}페닐)우레아
- <779> 실시예 21 iv)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.44min
- <780> iii) N-[3-({(3-({3-({7-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸}옥시)프로폭시)메틸}페닐)아미노)카르보닐}아미노)페닐]니코틴아미드
- <781> 실시예 21 vii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.57min
- <782> iv) N-{3-[(3-({3-({7-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}헵틸}옥시)프로폭시)메틸}페닐]아미노)카르보닐]아미노]페닐]니코틴아미드
- <783> 실시예 21 viii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.83min
- <784> v) N-(3-[(3-({3-({7-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헵틸}옥시)프로폭시)메틸}페닐)아미노)카르보닐]아미노)페닐]니코틴아미드 아세테이트
- <785> 실시예 1 xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.58min, ES +ve 686 (MH)⁺
- <786> 실시예 70
- <787> N-{3-[(2-({5-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}펜틸}옥시)에톡시)메틸}페닐}메탄설폰아미드 아세테이트
- <788> i)N-(3-({2-({5-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]펜틸}옥시)에톡시)메틸}페닐)메탄설폰아미드
- <789> 피리딘(4ml)중의 (5R)-3-(5-{2-[(3-아미노벤질)옥시]에톡시}펜틸)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(52mg) 용액을 메탄설폰아미드 클로라이드(13mg)로 20° C에서 3시간 동안 처리하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(20ml)으로 켄칭하고 DCM에 분배하였다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄) 진공하 용매 증발시켰다. 잔류물을 DCM 이어서 EtOAc-PE(3:1)로 용출하면서 SPE로 정제하였다. 선택된 분획을 진공하 증발시켜 표제 화합물(39mg)을 수득하였다.
- <790> LCMS RT = 3.29min

- <791> ii) N-[3-({2-[(5-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}펜틸)옥시]에톡시}메틸)페닐]메탄설포아미드
- <792> 실시예 1 xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.53min
- <793> iii)N-[3-[(2-[(5-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}펜틸)옥시]에톡시}메틸)페닐]메탄설포아미드 아세테이트
- <794> 실시예 1 xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.12min, ES +ve 497 (MH)⁺
- <795> 실시예 71
- <796> N-[3-[(3-[(5-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}펜틸)옥시]프로폭시)메틸]페닐]메탄설포아미드 아세테이트
- <797> i) 1-({3-[(5-브로모펜틸)옥시]프로폭시}메틸)-3-니트로벤젠
- <798> 실시예 24 ii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.80min
- <799> ii) (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-(5-{3-[(3-니트로벤질)옥시]프로폭시}펜틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <800> 실시예 21 iii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.57min
- <801> iii) (5R)-3-(5-{2-[(3-아미노벤질)옥시]에톡시}펜틸)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <802> 실시예 21 iv)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.21 min
- <803> iv) N-(3-{3-[(5-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]펜틸)옥시]프로폭시}메틸)페닐]메탄설포아미드
- <804> EtOAc-PE(3:1)로 용출시키면서 바이오테이지로 정제하여 실시예 70 i)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. .
- <805> LCMS RT = 3.26min
- <806> v)
N-[3-({3-[(5-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}펜틸)옥시]프로폭시}메틸)페닐]메탄설포아미드
- <807> 실시예 1 xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.. LCMS RT = 2.57min
- <808> vi) N-[3-[(3-[(5-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}펜틸)옥시]프로폭시}메틸)페닐]메탄설포아미드 아세테이트
- <809> 실시예 1 xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.. LCMS RT = 2.20min
- <810> 실시예 72
- <811> N-[3-[(2-[(7-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헵틸)옥시]에톡시)메틸]페닐]메탄설포아미드 아세테이트
- <812> i)
N-(3-{2-[(7-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헵틸)옥시]에톡시}메틸)페닐]메탄설포아미드
- <813> 실시예 70 i)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.48min
- <814> ii) N-[3-({2-[(7-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}헵틸)옥시]에톡시}메틸)페닐]메탄설포아미드
- <815> 실시예 1 xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.69min

- <816> iii) N-{3-[(2-([7-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헵틸]옥시}에톡시)메틸]페닐}메탄설폰아미드 아세테이트
- <817> 실시예 1 xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.28min, ES +ve 525(MH)⁺
- <818> 실시예 73
- <819> N-{3-[(2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}벤젠설폰아미드 아세테이트
- <820> i) N-(3-([2-([6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실]옥시)에톡시)메틸]페닐)벤젠설폰아미드
- <821> 벤젠설폰닐 클로라이드를 사용하고 SPE로 정제하고 DCM-MeOH(300:1) 이어서 100:1로 용출시켜 실시예 70 i)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.51 min
- <822> ii) N-{3-[(2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]페닐}벤젠설폰아미드 아세테이트
- <823> 실시예 1 xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 MeOH중의 EtOH 이어서 EtOH-2M 암모니아(9:1)로 용출시키면서 SCX-2 카트리지를 사용하여 정제하였다. 용매 증발후 수득된 잔류물을 DCM 이어서 DCM-EtOH-수성 암모니아 S.G.O.880의 비율을 변화시키면서 용출시키고 SPE를 사용하여 추가로 정제하였다. 선택된 분획을 진공하 증발시켜 유리 염기를 수득하였다. 이를 AcOH(4ml)에 용해시키고 MeOH(3x8ml)로 공비혼합하여 표제 화합물(214mg)을 수득하였다. LCMS RT = 2.50min, ES +ve 573 (MH)⁺
- <824> 실시예 74
- <825> 4-((1R)-2-([6-(2-([3-(디메틸아미노)벤질]옥시)에톡시)헥실]아미노)-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀
- <826> i) (5R)-3-[6-(2-([3-(디메틸아미노)벤질]옥시)에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <827> 질소하 DMF(3ml)중의 3-디메틸아미노벤질 알콜(641 mg) 용액을 수소화나트륨 (220mg, 오일중 60%)으로 처리하고 혼합물을 20° 에서 15분 동안 교반하였다. DMF(5ml)중의 2-([6-((5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실]옥시)에틸 메탄설폰네이트(2.00g)용액을 가하고 혼합물을 20° 에서 21시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(15ml, pH6.5)을 가하고, 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 EtOAc로 추출하였다. 합해진 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄) 진공하 용매 증발시켰다. 잔류물을 바이오테이지로 정제하였다(40g). EtOAc-PE(1:2)로 용출시켜 표제 화합물(2.125g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.47 min.
- <828> ii) (1R)-2-([6-(2-([3-(디메틸아미노)벤질]옥시)에톡시)헥실]아미노)-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올
- <829> 실시예 1xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.38 min.
- <830> iii) 4-((1R)-2-([6-(2-([3-(디메틸아미노)벤질]옥시)에톡시)헥실]아미노)-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀
- <831> 실시예 1xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.17 min, ES +ve 461 (MH)⁺
- <832> 실시예 75
- <833> 3-[(2-([6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸)아미노)헥실]옥시}에톡시)메틸]-N,N,N-트리메틸벤젠아미늄 아세테이트 화합물의 아세트산을 사용한 (1:1) 합성
- <834> i) 벤질 6-(2-([3-(디메틸아미노)벤질]옥시)에톡시)헥실[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이

드록시에틸]카바메이트

- <835> 질소하 디클로로메탄(10ml)중의 (1R)-2-{{6-(2-{{3-(디메틸아미노)벤질}옥시}에톡시)헥실}아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올(200mg) 용액을 디이소프로필에틸아민(0.09ml) 이어서 벤질 클로로포르메이트(0.099ml)로 처리하고 혼합물을 20° 에서 4시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 가하여 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄) 용매를 진공하 증발시켰다. 잔류물을 SPE로 정제하였다(실리카, 10g). 디클로로메탄-에탄올-0.880 암모니아(250:8:1)로 용출시켜 표제 화합물(220mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.87 min.
- <836> ii) 3-{{12-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]-13-옥소-15-페닐-2,5,14-트리옥사-12-아자펜타헥-1-일}-N,N,N-트리메틸벤젠아미늄 요오다이드
- <837> DMF(9ml)중의 벤질 6-(2-{{3-(디메틸아미노)벤질}옥시}에톡시)헥실[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]카바메이트(571mg) 용액을 요오도메탄(0.09ml)으로 처리하고 혼합물을 20° 에서 16시간 동안 교반하였다. 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 SPE로 정제하였다(실리카, 10g). 메탄올-0.880 암모니아(19:1)로 용출시켜 표제 화합물(346mg)을 수득하였다. LCMS RT = 2.79 min.
- <838> iii) 3-{{2-[(6-{{(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸}아미노}헥실}옥시}에톡시]메틸}-N,N,N-트리메틸벤젠아미늄 요오다이드
- <839> 에탄올(15ml)중의 3-{{12-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]-13-옥소-15-페닐-2,5,14-트리옥사-12-아자판타데스-1-일}-N,N,N-트리메틸벤젠아미늄 요오다이드(195mg) 용액을 10% 탄소상팔라듐(194mg)에서 5시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 진공하 용매 증발시켰다. 잔류물을 질량 유도된 자동예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(7mg)을 수득하였다. LCMS RT = 2.13 min.
- <840> iv) 3-[(2-{{6-{{(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노}헥실}옥시}에톡시]메틸]-N,N,N-트리메틸벤젠아미늄 아세테이트 화합물의 아세트산을 사용한 (1:1) 합성
- <841> 실시예 1xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 1.87 min, ES +ve 475 M⁺
- <842> 실시예 76
- <843> N-{{4-[(2-{{6-{{(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노}헥실}옥시}에톡시]메틸]페닐}-N'-페닐우레아 아세테이트
- <844> i) (5R)-3-(6-{{2-[(4-브로모벤질}옥시}에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <845> 질소하 DMF(25ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{{6-[(2-하이드록시에틸)옥시]헥실}-1,3-옥사졸리딘-2-온(2.00g) 용액을 수소화나트륨 (244mg, 오일중 60%)으로 처리하고 혼합물을 20° 에서 15분 동안 교반하였다. 4-브로모벤질 브로마이드(1.40g)를 가하고 혼합물을 20° 에서 18시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(50ml, pH6.5) 및 물(50ml)을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시킨 다음 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔(40mm 직경 컬럼)상에서 크로마토그래피로 정제하였다.. EtOAc-PE(1:1)로 용출시켜 표제 화합물(2.125g)을 수득하였다. LCMS RT = 3.77 min.
- <846> ii) (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{{6-[[2-{{4-[(디페닐메틸렌)아미노]벤질}옥시}에톡시]헥실]-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <847> 질소하 팔라듐(II)아세테이트(40mg), 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(166mg) 및 탄산세슘(811mg)의 혼합물을 톨루엔(15ml) 및 벤조페논 이민(0.36ml) 이어서 톨루엔(10ml)중의 (5R)-3-(6-{{2-[(4-브로모벤질}옥시}에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(1.00g)용액으로 처리하였다. 교반 혼합물을 100° 에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20° 로 냉각하고, 디클로로메탄(25ml)을 가하고 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공하 증발시키고 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카겔(30mm 직경 컬럼)상에서 크로마토그래피로 정제하였다. EtOAc-PE(3:2)로 용출시켜 표제 화합물(890mg)을 수득하였다. LCMS RT = 4.07 min.

- <848> iii) (5R)-3-(6-{2-[(4-아미노벤질)옥시]에톡시}헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <849> MeOH(13ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-3-{6-[2-((4- [(디페닐메틸렌)아미노]벤질)옥시)에톡시]헥실}-1,3-옥사졸리딘-2-온(860mg) 용액을 아세트산나트륨(255mg) 이어서 하이드록실아민 하이드로클로라이드(162mg)로 처리하고 혼합물을 20° 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(30ml, pH6.5)을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합해진 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄) 용매를 진공하 증발시켰다. 잔류물을 SPE로 정제하였다(실리카, 10g). EtOAc-사이클로헥산 (1:1) 이어서 (4:1)로 용출시켜 표제 화합물(321mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3.18 min.
- <850> iv) N-(4-{2-((6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실)옥시)에톡시]메틸}페닐)-N'-페닐우레아
- <851> 질소하 디클로로메탄(5ml)중의 (5R)-3-(6-{2-[(4-아미노벤질)옥시]에톡시} 헥실)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(150mg) 용액을페닐 이소시아네이트(0.07ml)로 처리하고 혼합물을 20° 에서 5시간 동안 교반하였다. 이소프로필 알코올(5ml)을 가하고 용액을 추가로 18시간 동안 교반하였다. 진공하 용매 증발시켜 잔류물을 SPE로 정제하였다(실리카, 10g). EtOAc-사이클로헥산(3:7) 이어서 EtOAc로 용출하여 표제 화합물(159mg)을 수득하였다. LCMS RT = 3. 68 min.
- <852> v) N-[4-((2-[(6-[(2R)-2-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-하이드록시에틸]아미노}헥실)옥시]에톡시)메틸}페닐)-N'-페닐우레아
- <853> 실시예 1xii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 3.68 min.
- <854> vi)N-(4-[(2-[(6-[(2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸]아미노}헥실)옥시]에톡시)메틸}페닐)-N'-페닐우레아 아세테이트
- <855> 실시예 1xiii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT = 2.54 min, ES +ve 552 (MH)⁺
- <856> 실시예 77
- <857> 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시메틸-페놀
- <858> i) 2-(2,6-디클로로벤질옥시)에탄올
- <859> 나트륨 메톡사이드(104.4g, 1.93mol)를 에틸렌 글리콜(3.74L)에 N₂하 온도를 35° C이하로 유지하면서 조금씩 가하였다. 1 내지 2시간 후, 2,6-디클로로벤질브로마이드(400g, 1.67mol)를 가하고 혼합물을 55 내지 60° C으로 1시간 동안 가열하였다. 20° C로 냉각하자마자 물(2.14L)을 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (2.14L)로 추출하였다. 수성층을 분리하고 에틸 아세테이트(2.14L, 1.28L)로 2회 추출하였다. 합해진 유기 추출물을 물(2.14L)로 세척한 다음 증발건조시켜 무색 오일(371.8g)을 수득하였다-LC RT = 4min. 이를 60/80 페트롤중의 10% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카겔(바이오테이지)상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.
- <860> ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.20 (t, 1H, J=8.2Hz), 4.83 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.18 (t, 1H, J=6.3Hz)
- <861> ii) 2-[2-(6-브로모-헥실옥시)-에톡시메틸]-1,3-디클로로-벤젠
- <862> 톨루엔(1.89L)중의 테트라부틸암모늄브로마이드(34.1g, 5mol%), 2-(2,6-디클로로벤질옥시)에탄올(473.2g), 1,6-디브로모헥산(2.44kg, 5eq) 및 50% NaOH 수용액(1.89L)을 55 내지 60° C로 8 내지 20시간 동안 가열하였다. 냉각하자마자 물(558mL) 및 톨루엔(558mL)을 가하였다. 수성상을 분리하고 물(1L)로 희석한 다음 다시 톨루엔(1.1L)으로 추출하였다. 합해진 톨루엔 추출물을 물(2.2L)로 2회 세척한 다음, 회전식 증발기상에서 증발건조시켰다. 과량의 1,6-디브로모헥산을 감압증류장치(wiped film evaporator)를 사용하여 제거하고, 수득된 조 생성물을 60/80 페트롤중의 5% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카(5kg, 바이오테이지)상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(503.2g)을 수득하였다-LC RT = 7.0min.
- <863> iii) (R)-3-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실}-5-(2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)-옥사졸리딘-2-온

- <864> 칼륨 3차-부톡사이드(4.38g, 39mmol)을 질소하 무수 DMF(100ml)중의 (5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(9.3g, 39mmol) 용액에 가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 무수 DMF(25mL)중의 2-[2-(6-브로모-헥실옥시)-에톡시메틸]-1,3-디클로로-벤젠(15g, 39mmol)용액을 가하고 반응물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물(350mL)에 붓고 에틸 아세테이트(300mL)로 추출하였다. 유기층을 분리한 다음 연속적으로 물/포화 염수(250mL/25mL), 물/염수(25mL/10mL) 및 최종적으로 염수(150mL)로 세척한 다음, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용액을 진공하 농축건조시켜 표제 화합물(21.6g)을 오일로서 수득하였다-LC RT = 6.8min.
- <865> iv) (R)-2-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)-에탄올
- <866> 실시예 4 (ii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- <867> (v) 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시메틸-페놀
- <868> 1N HCl(295mL)을 에탄올(312mL)중의 (R)-2-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-벤조[1,3]디옥신-6-일)-에탄올(52g, 0.099mol) 용액에 가하고, 반응물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액(500mL) 이어서 디클로로메탄(500mL)을 가하였다. 수성층을 분리하고 추가의 디클로로메탄(500mL)으로 추출하였다. 합해진 유기 용액을 물/염수 혼합물(500mL/100mL)로 세척한 다음, 증발시켰다. 디클로로메탄/에탄올/암모니아 혼합물(50/8/1)로 용출시키면서 잔류물(50g)를 실리카(800g, 바이오제이지) 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(35.2g)을 오일로서 수득하였다-LC RT = 4.1min.
- <869> ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H, J=8.3, 2.3Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.3Hz), 4.90 (s, 2H), 4.78 [dd, 1H, J=8.7, 4.5Hz), 4.74 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.4Hz), 2.87 (dd, 1H, J=12.1, 8.7Hz), 2.79 (dd, 1H, J=12.1, 4.5Hz), 2.69 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.44 (m, 4H)
- <870> 실시예 78
- <871> 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시메틸-페놀의 염
- <872> i) 트리페닐아세테이트 염
- <873> 트리페닐아세트산(1.81g, 1eq)을 에탄올(20mL)중의 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시메틸-페놀(3.28g) 용액에 가하고 혼합물을 80° C로 가열하여 용액을 수득하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고, 수득된 생성물을 여과하고, 소량의 에탄올로 세척한 다음, 진공하 50° C에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 결정질 고체(4.3g)로서 수득하였다. m. pt.(DSC) 131.9-134.2° C.
- <874> 상기 생성물의 XRPD 패턴을 도 1에 도시하였다.
- <875> ii) α-페닐시나메이트 염
- <876> α-페닐시나민(0.249g)을 이소프로판올(5mL)중의 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시메틸-페놀(0.54g) 용액에 가하였다. 용액을 생성물로 시딩하고 주위 온도로 20시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 소량의 이소프로판올로 세척한 다음, 진공하 50° C에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 결정질 고체(0.56g)로서 수득하였다. m. pt. (DSC) 116.1-117.9° C.
- <877> 상기 생성물의 XRPD 패턴을 도 2에 도시하였다.
- <878> iii) 1-나프토에이트 염
- <879> 1-나프토산(0.16g, 0.97mmol)을 MIBK(5mL)중의 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시메틸-페놀(0.46g) 용액에 가하고 생성된 현탁액을 80° C로 가온하였다. 생성된 용액을 서서히 주위 온도로 냉각하고, 20시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, MIBK로 세척한 다음, 진공하 50° C에서 건조시켜 표제 화합물을 고체(0.49g)로서 수득하였다. m. pt.(DSC) 91.4-95.2° C.
- <880> 상기 생성물의 XRPD 패턴을 도 3에 도시하였다.
- <881> iv) (R)-만델레이트 염

- <882> (R)-만델산(0.15g)을 MIBK(5mL)중의 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-디클로로벤질옥시)-에톡시]-헥실아미노}-1-하이드록시에틸)-2-하이드록시메틸-페놀(0.48g) 용액에 가하고 생성된 현탁액을 80° C로 가온하였다. 생성된 용액을 서서히 주위 온도로 냉각하고, 20시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, MIBK로 세척한 다음, 진공하 50° C에서 건조시켜 표제 화합물을 고체(0.44g)로서 수득하였다.
- <883> 상기 생성물의 XRPD 패턴을 도 4에 도시하였다.
- <884> 실시예 79
- <885> 4-((1R)-2-[(5-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}펜틸)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <886> i) 2-((2-[(5-브로모펜틸)옥시]에톡시)메틸)-1,3-디클로로벤젠
- <887> 실시예 77 ii)에 기재된 방법을 사용하여 2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에탄올로부터 제조하였다.
- <888> LCMS RT=3.91 min
- <889> ii) (5R)-3-(5-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}펜틸)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <890> 실시예 21 iii)에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다.
- <891> LCMS RT=3.75min
- <892> iii) (1R)-2-[(5-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}펜틸)아미노]-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올
- <893> 실시예 1 xii)에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다.
- <894> LCMS RT=2.71 min
- <895> iv) 4-((1R)-2-[(5-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}펜틸)아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <896> 실시예 1 xiii)에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다.
- <897> LCMS RT=2.38min ES+ve 472, 474 및 476 (MH)⁺
- <898> 실시예 80
- <899> 4-((1R)-2-[[6-(2-[[3-(사이클로펜틸설포닐)벤질]옥시)에톡시]헥실]아미노]-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <900> i) 3차-부틸[[3-(사이클로펜틸티오)벤질]옥시]디메틸실란
- <901> 무수 1-메틸-2-피롤리돈(15ml) 및 트리에틸아민(4ml)중의 3차-부틸[[3-요오도벤질]옥시]디메틸실란(W09513095)(1.44g)을 실온에서 질소하 교반하였다. 1-1'비스(디페닐포스피노)페로센(110mg) 및 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(258mg)을 가하고 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 이어서 사이클로펜틸 머캡탄(0.42g)을 가하고, 반응 혼합물을 60° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고 디에틸 에테르로 추출하였다. 합해진 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄) 용매를 진공하 증발시켰다. 잔류물을 10 내지 100% 디클로로메탄-사이클로헥산의 단계 구배로 용출시키면서 50g SPE로 정제하여 표제 화합물(1.09g)을 수득하였다. LCMS RT= 4.67min
- <902> ii)[3-(사이클로펜틸티오)페닐]메탄올
- <903> THF(1M, 6ml)중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액을 무수 THF(10ml)중의 3차-부틸[[3-(사이클로펜틸티오)벤질]옥시]디메틸실란(1.09g) 용액에 가하였다. 용액을 18시간 동안 질소하 교반하고 용매를 진공하 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 물에 분배하였다. 유기상을 분리하고 물로 세척하였다. 유기상을 분리하고 용매를 진공하 증발시켰다. 잔류물을 10 내지 100% 디클로로메탄-사이클로헥산의 단계 구배로 용출시키면서 10g 실리카 SPE 카트리지로 정제하여 표제 화합물(0.65g)을 수득하였다. LCMS RT= 3.3min
- <904> iii) [(5R)-3-[6-(2-[[3-(사이클로펜틸티오)벤질]옥시]에톡시]헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-

1,3-옥사졸리딘-2-온

- <905> 질소하 무수 DMF(10ml)중의 [3-(사이클로펜틸티오)페닐]메탄올(270mg)용액을 수소화나트륨(60% 광유 분산액, 57mg)으로 처리하고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서 무수 DMF(20ml)중의 2-({6-[(5R)-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]헥실}옥시)에틸 메탄설포네이트(0.4g)를 가한 다음 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 인산염 완충액(pH6.5)을 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합해진 추출물을 물로 세척하고 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 다음 진공하 증발시켰다. 잔류물을 10 내지 20% 에틸 아세테이트-사이클로헥산으로 용출시키면서 10g 실리카 SPE 카트리지로 정제하여 표제 화합물(0.23g)을 수득하였다. LCMS RT= 4.08min.
- <906> iv) (5R)-3-[6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <907> 나트륨 페리오데이트(333mg)를 에탄올(12ml) 및 물(4ml)중의 (5R)-3-[6-(2- {{3-(사이클로펜틸티오)벤질}옥시}에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(230mg) 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하 3시간 동안 교반하고 에탄올을 진공하 증발시켰다. 수성상을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합해진 에틸 아세테이트 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 다음 진공하 증발시켰다. 잔류물을 10 내지 100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산의 단계 구배로 용출시키면서 10g 실리카 SPE 카트리지로 정제하여 표제 화합물(201 mg)을 수득하였다. LCMS RT=3.54min.
- <908> v) (5R)-3-[6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- <909> 3-클로로퍼벤조산(60mg; 57% 순도)을 무수 DCM(5ml) 중의 (1R)-2-{{6-(2- {{3(5R)-3-[6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(106mg) 용액에 질소하 0° C에서 교반하면서 가하였다. 용액을 실온으로 가온하고 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아황산나트륨 수용액으로 퀀칭하였다. 유기층을 분리하고 아황산나트륨 수용액으로 2회 세척한 다음 건조시키고(MgSO₄), 진공하 증발시켰다. 잔류물을 20 내지 100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산의 단계 구배로 용출시키면서 5g 실리카 SPE 카트리지로 정제하여 표제 화합물(96 mg)을 수득하였다. LCMS RT= 3.68min.
- <910> vi)(1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올
- <911> (5R)-3-[6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온으로부터 실시예 4ii에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 잔류물을 메탄올-디클로로메탄-암모니아(10:90:1)로 용출시키면서 SPE 카트리지로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS RT = 2.80min.
- <912> vii) 4-((1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]아미노}-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <913> (1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올로부터 실시예 4iii에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- <914> LCMS RT= 2.41 min. ES+ve 548 (M+H)⁺
- <915> 실시예 81
- <916> 4-((1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]아미노}-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <917> i) (1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올
- <918> (5R)-3-[6-(2-{{3-(사이클로펜틸설포닐)벤질}옥시}에톡시)헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온(실시예 80iv)으로부터 실시예 4 ii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT= 2. 69min.

- <919> ii) 4-((1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸설피닐)벤질}옥시)에톡시}헥실}아미노}-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <920> (1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸설피닐)벤질}옥시)에톡시}헥실}아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올로부터 실시예 4 iii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT= 2.43min ES+ve 534 (M+H)⁺
- <921> 실시예 82
- <922> 4-((1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸티오)벤질}옥시)에톡시}헥실}아미노}-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <923> i) (1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸티오)벤질}옥시)에톡시}헥실}아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올
- <924> (5R)-3-[6-(2-{{3-(사이클로펜틸티오)벤질}옥시)에톡시}헥실]-5-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)-1,3-옥사졸리딘-2-온으로부터 실시예 4 ii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT= 3.18min
- <925> ii)4-((1R)-2{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸티오)벤질}옥시)에톡시}헥실}아미노}-1-하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)페놀 아세테이트
- <926> (1R)-2-{{6-(2-{{3-(사이클로펜틸티오)벤질}옥시)에톡시}헥실}아미노}-1-(2,2-디메틸-4H-1,3-벤조디옥신-6-일)에탄올로부터 실시예 4 iii)에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. LCMS RT= 2.82min ES+ve m/z= 518 (M+H)⁺
- <927> 생물학적 활성
- <928> 상기 언급한 화합물의 효능은 사람 베타 2 아드레노수용체로 트랜스펙션된 개구리 흑색소포를 사용하여 측정하였다. 세포를 멜라토닌과 함께 항온처리하여 색소 응집을 유도하였다. 안료 분산은 사람 베타 2 아드레노수용체에 작용하는 화합물에 의해 유도하였다. 시험 화합물의 베타 2 효능제 활성은 흑색소포 단일층을 횡단하는 광투과율에서의 변화(안료 분산의 결과)를 유발하는 이들의 능력으로 평가하였다. 사람 베타 2 아드레노수용체에서, 실시예 1 및 4 내지 82의 화합물의 IC₅₀ 값은 1 μM미만이었다.
- <929> 사람 베타 1 및 베타 3 아드레노수용체에서의 효능은 사람 베타 1 아드레노수용체 또는 사람 베타 3 아드레노수용체중의 어느 하나로 트랜스펙션된 중국 햄스터 난소세포를 사용하여 관능적 연구로 측정하였다. 효능제 활성은 세포내 사이클릭 AMP의 변화를 측정함으로써 평가하였다. 본 발명의 특히 바람직한 화합물에 대하여, 베타 1 아드레노수용체에 대한 베타 2 아드레노수용체의 선택성은 전형적으로는 10배 이상이었다. 베타 3 아드레노수용체에 대한 베타 2 아드레노수용체의 선택성은 전형적으로 5배 이상이었다.
- <930> 시험관내 작용 개시 및 작용의 지속성은 단리된 슈퍼퓨징된 기도 제제(사람 또는 기니아 피그)에서 평가하였다. 조직을 전기적으로 또는 스펙트모진중의 하나로 수축시켰다. 최대 이완에 이를 때까지 조직에 효능제를 관류하고, 작용 개시를 측정하였다. 이어서 효능제의 관류를 중지하고 수축성 반응이 회복되기까지 걸린 시간으로 지속성을 측정하였다. 본 발명의 특히 바람직한 화합물용으로, 개시는 30분 미만이었다. 지속성은 전형적으로 3 시간 초과였다.
- <931> 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 의식있는 기니아 피그의 히스타민-유도된 기관지연축의 강력하고 장시간 지속성 억제제이다. 이들은 또한 기존의 장시간 지속성 베타 2 효능제 기관지확장제에 비해 의식있는 기니아 피그에서 개선된 치료학적 지표(기관지보호 효과 대 혈압강하 효과)를 나타낸다.
- <932> 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 래트 및 개에서 낮은 구강 생체이용율을 보인다. 사람 간세포 배양물에서 이들은 모 화합물보다 베타2 아드레노수용체에서 효능이 훨씬 덜한 생성물로 대사된다.
- <933> 상기 상세한 설명 및 청구의 범위가 일부를 형성하는 본원은 존재하게 될 후출원들의 우선권의 근거로서 사용될 것이다. 이러한 후속 출원의 청구의 범위는 본원에 기재한 어떠한 특질 또는 특질의 조합에 관한 것일 수 있다. 이들은 물, 조성물, 방법 또는 용도 형식 청구항일 수 있고, 실시예로 제한됨이 없이 후술하는 청구의 범위를 포함할 것이다.

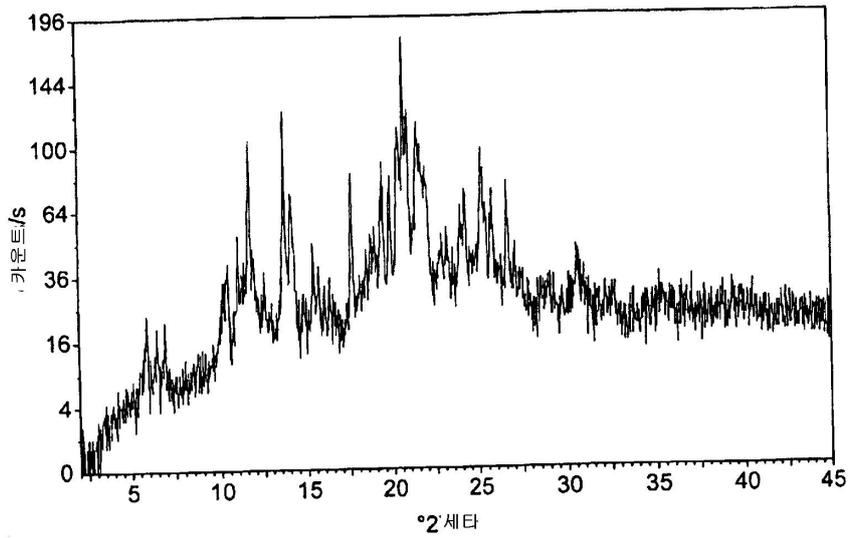
도면의 간단한 설명

<934>

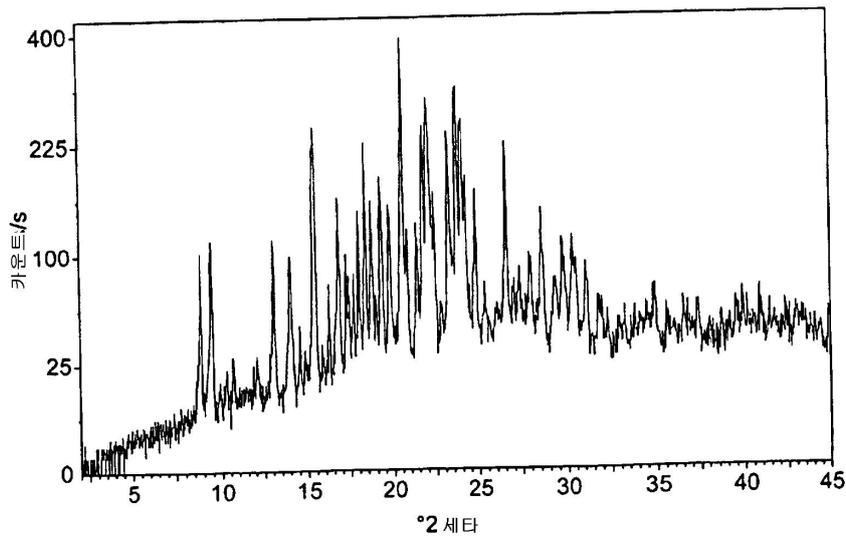
도면에 도시한 XRPD 분석은 필립스(Philips) X 퍼트 프롭(Prop) 분말 회절분석기, 모델 PW3040/60, 고유 번호 DY1379에서 수행하였다. 방법은 2 내지 45도 2세타와 0.02도 2세타 단계 크기 및 각 단계에서 2초 수거 시간으로 시행한다.

도면

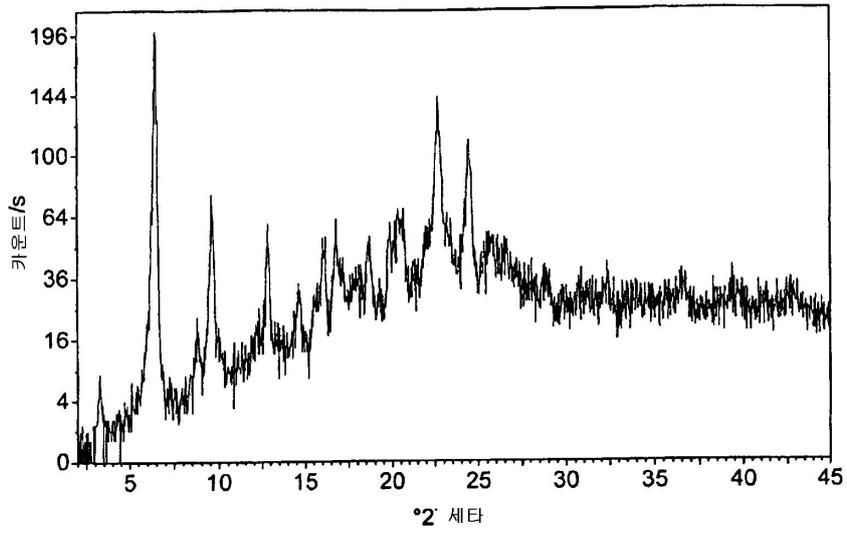
도면1



도면2



도면3



도면4

