

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0069309 (43) 공개일자 2009년06월30일
(51) Int. Cl. C07D 261/20 (2006.01) C07D 498/10 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)	(71) 출원인 랜박시 레보러터리스 리미티드 인도 하리아나 122001 구르가온 섹터-32 플롯 넘버 90	
(21) 출원번호 10-2009-7008110	(72) 발명자 루드라 소날리 인도 하리아나 구르가온 섹터 17에이 2층 721 굽타 니드히 인도 텔리 뉴델리 제이-160 비카스 푸리 (뒷면에 계속)	
(22) 출원일자 2009년04월21일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2009년04월21일	(74) 대리인 김명신, 박지하, 박성용	
(86) 국제출원번호 PCT/IB2007/053854 국제출원일자 2007년09월22일		
(87) 국제공개번호 WO 2008/035315 국제공개일자 2008년03월27일		
(30) 우선권주장 2097/DEL/2006 2006년09월22일 인도(IN)		

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 포스포디에스터라제 타입-IV의 저해제

(57) 요약

본 발명은 포스포디에스터라제(PDPI) 타입 4 또는 타입 7의 저해제로서 사용할 수 있는 화학식 I의 카테콜 유도체, 여기서 개시하는 화합물의 제조 방법 뿐만 아니라 개시된 화합물을 함유하는 약학적 조성물 및 포스포디에스터라제(PDE) 타입 4 또는 타입 7 저해제로서의 이들의 용도에 관한 것으로서,

여기서 개시하는 화합물은 CNS 질병, 염증성 질환, 예컨대 AIDS, 천식, 관절염, 기관지염, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 건선, 알레르기 비염, 쇼크, 아토피 피부염, 크론병, 성인 호흡 부전 증후군(ARDS), 호산성 육아종, 알레르기성 결막염, 골관절염, 궤양성 대장염 및 특히 인간에서의 다른 염증성 질환의 치료에 유용한 것이 특징이다.

(72) 발명자

바레가마 라리트 쿠마르

인도 라자스탄 카파산 치아완-브하벤 아다르시 나가르

아가르왈 리튜

인도 웨스트 벵갈 두르가푸르 스테이션 로드 안쿠르

크헤어나르 비나야크 바산트라오

인도 마하라슈트라 나시크 포스트-탈-난드가온 옛-기라나나가르 하누만나가르 플롯 넘버-31 바스나트라오 에스. 크헤어나르 내

차크라다르 사스와티

인도 텔리 뉴델리 씨-60-엑스-2-씨-블록 딜샤드 가르텐

라마이아흐 멘다다푸 라그후

인도 안드라 프라데시 군타르 멘데푸디 암라와티

뮈추카말 나가라잔

인도 타밀 나두 코두무디 마라얌만 코빌 스트리트 20

바라찬드란 사르라

인도 뭄바이 고레가온 (이) 라크샤찬디 고크홀드햄 디-1302

람나니 사리카

인도 우타르 프라데시 렉노우 인디라 나가르 스쿨 니어 디피에스 섹터 19 하우스 번호 702

팔레 벵카타 피.

인도 마하라슈트라 아운드호 푸네 실반 헤이즈 사네와디 지901

다스티다르 서난다 지.

인도 텔리 뉴델리 사리타 비하르 비-138

라이 아브히지트

인도 텔리 뉴델리 바산트 쿤즈 플랫 번호 1408 섹터 씨-1

비제이크리시난 라리타

인도 텔리 뉴델리 차나크야푸리 비나이 마르그 196 디1

사티게르 지텐드라

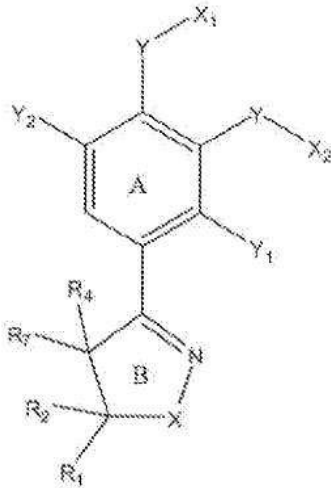
인도 하리아나 구르가온 섹션 15II 비제이 라탄 비하르 엔323

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물:

(화학식 I)



[상기 화학식 I에서,

X가 산소인 경우에,

R_1 은 수소, 알킬, 헤테로시클릴, $-(CH_2)_{1-4}OR'$ [단, R_2 도 $(CH_2)_{1-4}OR'$ 임] (여기서, R' 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, (불)포화 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴임), $-C(=O)NR_xR_y$ [단, R_2 도 $-C(=O)NR_xR_y$ 임] [여기서, R_x 및 R_y 는 수소, 알킬, C_3-C_6 의 알케닐, C_3-C_6 의 알키닐, 시클로알킬, $-SO_2R_5$ (여기서, R_5 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬임), 아릴, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬임], $-(CH_2)_m-C(=O)R_3$ {여기서, m 은 0-2의 정수이며, R_3 은 시클로알킬, 아릴, 선택적으로 치환된 R_p 또는 R_q (여기서, R_p 는 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리(상기 고리는 N을 통해 $(CH_2)_mC(=O)$ 에 부착됨)이고, R_q 는 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리(상기 고리는 C를 통해 $-(CH_2)_mC(=O)$ 에 부착됨)이며;

R_2 는 $-(CH_2)_mC(=O)R_3$ (여기서, m 및 R_3 은 상기에 정의된 바와 동일함), $-(CH_2)_{1-4}OR'$ [단, R_1 도 $(CH_2)_{1-4}OR'$ 임] (여기서, R' 은 상기에 정의된 바와 동일함), $-C(=O)NR_xR_y$ [단, R_1 도 $-C(=O)NR_xR_y$ 임] (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함)이고; 또는

R_1 및 R_2 는 함께 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있으며, 상기 결합 R_1-R_2 고리(들)의 치환기는 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠(F, Cl, Br, I), 니트로, $-NH_2$, $=NOH$, $-C(=O)NR_xR_y$, $-COOR_x$, $-COONR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함), $-NHCOOR_6$ (여기서, R_6 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬임), 시아노, 히드록시, 알콕시, 또는 치환된 아미노일 수 있으며;

R_4 는 수소, 알킬, $-OR_5$ (여기서, R_5 는 상기에 정의된 바와 동일함), 할로젠(F, Cl, Br, I), $-NH_2$, 치환된 아미노, 시아노, 카르복시, 또는 $-C(=O)NR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함)이고, 또는

R_2 및 R_4 는 N, O 및 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자(들)을 갖는 고리 B에 융합되는, 선택적으로 치환된 4-12 성분의 (불)포화 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리 시스템을 함께 형성할 수 있으며, 단 R_2 및 R_4 는 함께

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 를 형성하지 않으며, 여기서 치환기는 1 이상의 알킬, 할로젠(F, Cl, Br, I), 히드록시, 알콕시, $-\text{NH}_2$ 또는 치환된 아미노일 수 있으며;

R_7 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-\text{OR}_5$ (여기서, R_5 는 상기에 정의된 바와 동일함), 할로젠(F, Cl, Br, I), 시아노, $-\text{NH}_2$ 또는 치환된 아미노이고;

X_1 및 X_2 는 수소, 알킬, 알카릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬, $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}_3$, $-(\text{CH}_2)_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ 또는 $-(\text{CH}_2)_{g1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_3$ (여기서, g 및 g_1 은 0-3의 정수이며, m , R_x , R_y 및 R_3 은 상기에 정의된 바와 동일함)이며;

Y 는 산소 원자, 황 원자, 또는 $-\text{NR}$ (여기서, R 은 수소, 아실, 아릴, 또는 알킬임)이고;

Y_1 및 Y_2 는 수소, 알킬, $-\text{OR}$ (여기서, R 은 상기에 정의된 바와 동일함), $-\text{SR}$ (여기서, R 은 상기에 정의된 바와 동일함), 및 $-\text{NHR}$ (여기서, R 은 상기에 정의된 바와 동일함)로부터 독립적으로 선택되며;

Y_1 과 X_2 및 X_1 과 Y_2 어느 것이나 화학식 I에 개시된 고리 A와 융합된 사이클릭 고리를 함께 형성할 수 있으며(상기 고리는 고리내에 3-5개의 탄소 원자를 포함하며, N, O 및 S와 같은 1-3개의 헤테로원자를 가짐);

X_1 및 X_2 는 화학식 I에 개시된 고리 A와 융합된 사이클릭 고리를 함께 형성할 수 있으며(상기 고리는 고리내에 3-5개의 탄소 원자를 포함하며, N, O 및 S와 같은 2-3개의 헤테로원자를 가짐);

X 가 NR_7 또는 S인 경우[여기서, R_7 은 수소 또는 저급 알킬(C_1-C_6)임]는,

R_1 및 R_2 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 히드록실, 시아노, 니트로, 할로젠 (F, Cl, Br, I), 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, $-\text{NH}_2$, 치환된 아미노, 카르복시, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$ (여기서, m 및 R_3 은 상기에 정의된 바와 동일함), $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함), 또는 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OR}'$ (여기서, R' 은 상기에 정의된 바와 동일함)이거나, 또는

R_1 및 R_2 는 함께 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있으며, 상기 결합 R_1-R_2 고리(들)의 치환기는 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠(F, Cl, Br, I), 니트로, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{COOR}_x$, $-\text{COONR}_x\text{R}_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함), $-\text{NHCOR}_6$ (여기서, R_6 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬임), 시아노, 히드록시, 알콕시 또는 치환된 아미노일 수 있으며;

R_4 는 수소, 알킬, 할로젠 (F, Cl, Br, I), $-\text{OR}_5$ (여기서, R_5 는 상기에 정의된 바와 동일함), 시아노, 카르복시, $-\text{NH}_2$, 치환된 아미노 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함)이거나, 또는

R_2 및 R_4 는 N, O 및 S와 같은 0-4개의 헤테로원자(들)을 갖는 고리 B에 융합된, 선택적으로 치환된 4-12 성분의 (불)포화 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리 시스템을 함께 형성할 수 있으며, 단 R_2 및 R_4 는 함께 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 를 형성하지 않으며, 여기서, 치환기는 1개 이상의 알킬, 할로젠 (F, Cl, Br, I), 히드록시, 알콕시, 또는 아미노일 수 있으며;

R_7 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-\text{OR}_5$ (여기서, R_5 는 상기에 정의된 바와 동일함), 할로젠 (F, Cl, Br, I), 시아노, $-\text{NH}_2$ 또는 치환된 아미노이고;

X_1 및 X_2 는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬, $-(\text{CH}_2)_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ 또는 $-(\text{CH}_2)_{g1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_3$ (여기서, g , R_x , R_y , R_3 및 g_1 은 0-3의 정수임)이며;

Y 는 산소 원자, 황 원자, 또는 $-\text{NR}$ (여기서, R 은 수소, 아실, 아릴 또는 알킬임)이고;

Y_1 및 Y_2 는 독립적으로 수소, 알킬, $-\text{OR}$ (여기서, R 은 상기에 정의된 바와 동일함), $-\text{SR}$ (여기서, R 은 상기에 정의된 바와 동일함), 또는 $-\text{NHR}$ (여기서, R 은 상기에 정의된 바와 동일함)이며;

Y_1 과 X_2 및 X_1 과 Y_2 어느 것이나 함께 화학식 I에 개시된 고리 A와 융합된 사이클릭 고리를 형성할 수 있으며(상기 고리는 고리내에 3-5개의 탄소 원자를 포함하며, N, O 및 S와 같은 1-3개의 헤테로원자를 가짐);

X_1 및 X_2 는 함께 화학식 I에 개시된 고리 A와 융합된 사이클릭 고리를 형성할 수 있음(상기 고리는 고리내에 3-5개의 탄소 원자를 포함하며, N, O 및 S와 같은 2-3개의 헤테로원자를 가짐)]

청구항 2

하기로부터 선택된 화합물, 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물:

3-[3-[(3S)-1-벤질피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 1);

3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]프로판-1-올 (화합물 2);

[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세트나이트릴 (화합물 3);

4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 4);

4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 5);

5-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 6);

(5S 또는 5R)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 7);

(5R 또는 5S)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 8);

2-(벤질옥시)-4-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페놀 (화합물 9);

2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]에탄올 (화합물 10);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 11);

3-[3-(시클로헥실옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 12);

(5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 13);

(5S 또는 5R)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 14);

에틸 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세테이트 (화합물 15);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(2-몰포린-4-일에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 16);

2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 시클로헥산카르복실레이트 (화합물 17);

5-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]펜타노산 (화합물 18);

3-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 19);

3-[3-(시클로헥틸메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 20);

N-시클로프로필-2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세트아미드 (화합물 21);

2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세트아미드 (화합물 22);

2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]-N-메틸아세트아미드 (화합물 23);

3-[3-(시클로헥틸옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 24);

2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 시클로프로판카르복실레이트 (화합물 25);

- 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 몰포린-4-카르복실레이트 (화합물 26);
- 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 벤조에이트 (화합물 27);
- 5-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시] 펜탄아미드 (화합물 28);
- 3-[3-프로폭시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 29);
- 3-[3-이소프로폭시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 30);
- 3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 31);
- 3-[3-(2,3-디히드로-1H-인텐-2-일옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 32);
- 5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페놀 (화합물 33);
- 3-[3-메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 34);
- 3-[3-에톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 35);
- 3-[3-부톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 36);
- 3-[3-(시클로헥실메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 37);
- 3-{[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]메틸} 벤조니트릴 (화합물 38);
- 2-{2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (화합물 39);
- 3-[3-(시클로헥실옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 40);
- 에틸 [5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세테이트 (화합물 41);
- 3-[3-(시클로헥실메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 42);
- Tert-부틸 [2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세테이트 (화합물 43);
- N-시클로프로필-2-[5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세트아미드 (화합물 44);
- 2-(시클로펜틸옥시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 45);
- 2-(시클로펜틸옥시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 46);
- N-벤질-2-[5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세트아미드 (화합물 47);
- N-시클로펜틸-2-[5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세트아미드 (화합물 48);
- tert-부틸 4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 49);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(피페리딘-4-일옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 50);
- 3-{3-[(1-아세틸피페리딘-4-일)옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 51);

tert-부틸 (3S)-3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 52);

tert-부틸 (3R)-3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 53);

tert-부틸 3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 54);

tert-부틸 (2S)-2-{[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 55);

(5R 또는 5S)-3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 56);

(5S 또는 5R)-3-(3-이소프로폭시-4-메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 57);

(5S 또는 5R)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 58);

2-(시클로프로필메톡시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 59);

4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-이소프로폭시페놀 (화합물 60);

(5S 또는 5R)-3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 61);

(5S 또는 5R)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 62);

(5S 또는 5R)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 63);

(5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 64);

2-(시클로프로필메톡시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 65);

4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-이소프로폭시페놀 (화합물 66);

(5R 또는 5S)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 67);

(5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 68);

3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일옥시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 69);

3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 70);

3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(2R)-피롤리딘-2-일메톡시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 71);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-[(2R)-1-프로피오닐피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 72);

3-[3-[(2S)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 73);

3-[3-[(3S)-1-벤조일피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 74);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-[(3S)-1-프로피오닐피롤리딘-3-일]옥시]페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-

2-넨 (화합물 75);

(5S 또는 5R)-3-[3-(벤질옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 76);

2-(벤질옥시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 77);

(5S 또는 5R)-3-[3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 78);

3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(1-프로피오닐피페리딘-4-일)옥시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 79);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(4-플루오로벤조일)피페리딘-4-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 80);

3-[3-{[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 81);

3-[3-{[1-(시클로헥실카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 82);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(트리플루오로메틸)설포닐]피페리딘-4-일}옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 83);

3-{3-[(1-아세틸피페리딘-3-일)옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 84);

3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(1-프로피오닐피페리딘-3-일)옥시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 85);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(4-플루오로벤조일)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 86);

3-[3-{[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 87);

3-[3-{[1-(시클로헥실카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 88);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(에틸설포닐)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 89);

3-[3-(벤질옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 90);

2-(디플루오로메톡시)-5-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 91);

5-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 92);

3-[3-{[(3S)-1-아세틸피롤리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 93);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(피페리딘-3-일옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 94);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(페닐카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 95);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(몰포린-4-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 96);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(페닐카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 97);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(몰포린-4-일카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 98);

- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-({1-[(트리플루오로메틸)설폰닐]피롤리딘-3-일}옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 99);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-[(2R)-1-(페닐카르보닐)피롤리딘-2-일]메톡시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 100);
- 3-[3-[(2R)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 101);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-[(2R)-1-프로파노일피롤리딘-2-일]메톡시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 102);
- 3-[3-[(2R)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 103);
- 3-[3-[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 104);
- 3-[3-[(3S)-1-(시클로펜틸카르보닐)피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 105);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-({(3R)-1-[(4-플루오로페닐)카르보닐]피롤리딘-3-일}옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 106);
- {3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-4,5-디히드로이속사졸-5,5-디일}디메탄올 (화합물 107);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-7-티아-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 108);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-7-티아-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 7-옥시드 (화합물 109);
- 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-2-티아-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 (화합물 110);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,8-디옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센 (화합물 111);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-페녹시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 112);
- 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-2-티아-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 2-옥시드 (화합물 113);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-7-티아-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 7,7-디옥시드 (화합물 114);
- 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 (화합물 115);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 116);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센 (화합물 117);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,9,12-트리옥사-2-아자디스피로[4.2.4.2]테트라데-2-센 (화합물 118);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-온 (화합물 119);
- 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-2-티아-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 2,2-디옥시드 (화합물 120);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-온 옥심 (화합물 121);
- 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-올 (화합물 122);
- 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-2,5-디옥사-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 (화합물 123);
- 4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아닐린의 하이드로클로라이드 염 (화합물 124);
- tert-부틸 {4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐} 카르바메이트 (화합물 125);
- (5R 또는 5S)-3-[3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 126);
- 2-(벤질옥시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 127);

(5R 또는 5S)-3-[3-(벤질옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 128);

3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]시클로펜타놀 (화합물 129);

2-(디플루오로메톡시)-5-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페놀 (화합물 130);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(4-플루오로페녹시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 131);

3-[3-(4-클로로페녹시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 132);

3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 133);

3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 134);

N-{4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐} 아세트아미드 (화합물 135);

N-{4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐} 메탄 설펜아미드 (화합물 136);

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(피리딘-4-일옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 137).

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 따른 화합물의 치료적 유효량과 함께, 1개 이상의 약학적 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 따른 화합물의 치료적 유효량, 및 하기로부터 선택된 1개 이상의 다른 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물:

코르티코스테로이드, β 2-작용제(agonists), 무스카린 수용체 길항제, 항콜린제(anticholinergics), 항알레르기제, PAF 길항제, EGFR 키나제 저해제, p38 MAP 키나제 저해제, 부가(additional) PDE-IV 저해제, 키나제 저해제, 도파민 수용체 길항제, 히스타민, 진해제, 류코트리엔 길항제, 5-리폭시게나제 저해제, 케모킨 저해제 또는 이의 배합물.

청구항 5

환자에게서 염증 증후 또는 질환 또는 CNS 질환을 치료, 예방, 저해 또는 억제하는 방법으로서,

상기 환자에게 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

환자에게서 염증 증후 또는 질환 또는 CNS 질환을 치료, 예방, 저해 또는 억제하는 방법으로서,

상기 환자에게 제 3 항 또는 제 4 항에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

환자에게서 CNS 질환, AIDS, 천식, 관절염, 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 건선, 알레르기성 비염, 쇼크(shock), 아토피성 피부염, 크론병(Crohn's disease), 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 호산성 육아종(eosinophilic granuloma), 알레르기성 결막염, 골관절염, 궤양성 대장염 및 기타 염증 질환을 치료, 예방, 저해 또는 억제하는 방법으로서,

상기 환자에게 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로

로 하는 방법.

청구항 8

환자에서 CNS 질환, AIDS, 천식, 관절염, 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 건선, 알레르기성 비염, 쇼크, 아토피성 피부염, 크론병, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 호산성 육아종, 알레르기성 결막염, 골관절염, 폐양성 대장염 및 기타 염증 질환을 치료, 예방, 저해 또는 억제하는 방법으로서,

상기 환자에게 제 3 항 또는 제 4 항에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 5 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

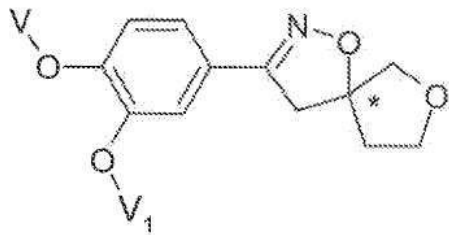
상기 질환 또는 장애는 포스포디에스테라제 타입 4 또는 포스포디에스테라제 타입 7을 통해 매개되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

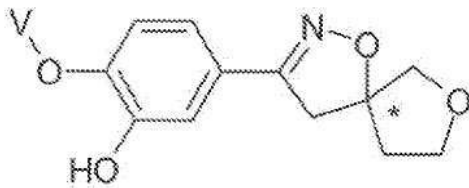
하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 II 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 Ia 화합물을 탈보호하여(deprotecting) 화학식 II 화합물을 제공하는 단계:

화학식 Ia



화학식 II



[상기 화학식에서,

*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타내며;

V는 알킬이고; 및

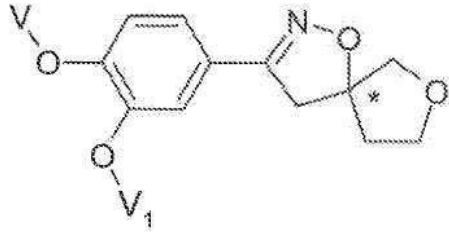
V₁은 시클로알킬임]

청구항 11

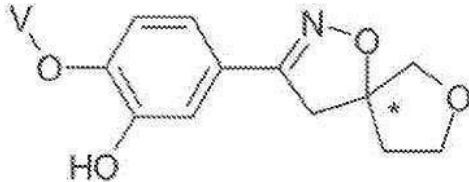
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 IV 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 Ia 화합물을 탈보호하여 화학식 II 화합물을 제공하는 단계; 및

(화학식 Ia)



(화학식 II)

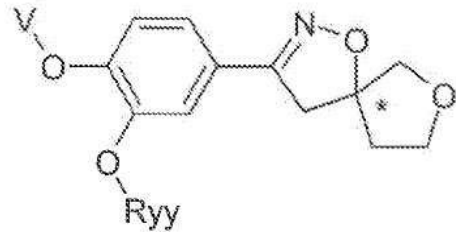


(b) 상기 화학식 II 화합물을 화학식 III 화합물과 반응시켜 화학식 IV 화합물을 제공하는 단계:

화학식 III

Ryy-hal

화학식 IV



[상기 화학식에서,

*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타내며;

V는 알킬이고;

V₁은 시클로알킬이며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고; 및

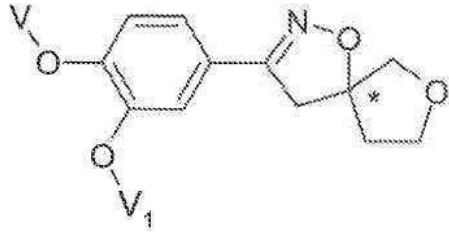
Ryy는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, $-(CH_2)_gCOOR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$ 또는 $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ 이며, 여기서, R₃, g, m, R_x, R_y 및 g₁은 상기 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

청구항 12

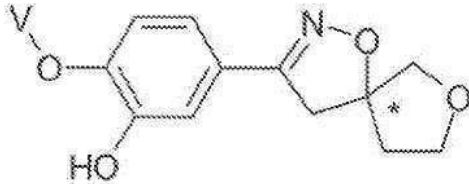
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 V 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 Ia 화합물을 탈보호하여 화학식 II 화합물을 제공하는 단계;

(화학식 Ia)



(화학식 II)

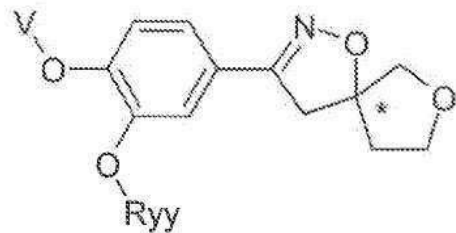


(b) 상기 화학식 II 화합물을 화학식 III 화합물과 반응시켜 화학식 IV 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 III)

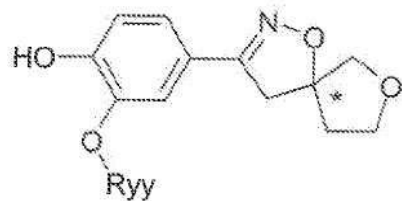
$R_{yy} \cdot \text{hal}$

(화학식 IV)



(c) 상기 화학식 IV 화합물을 탈보호하여 화학식 V 화합물을 제공하는 단계:

화학식 V



[상기 화학식에서,

*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타내며;

V는 알킬이고;

V₁은 시클로알킬이며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고; 및

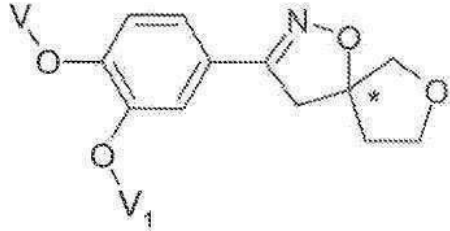
R_{yy}는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, $-(\text{CH}_2)_g\text{COOR}_3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}_3$ 또는 $-(\text{CH}_2)_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ 이며, 여기서, R₃, g, m, R_x, R_y 및 g₁은 상기 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

청구항 13

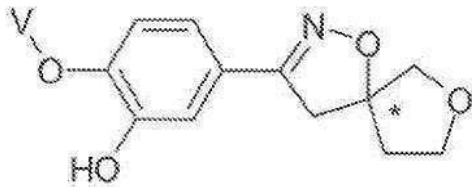
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 VI 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 Ia 화합물을 탈보호하여 화학식 II 화합물을 제공하는 단계;

(화학식 Ia)



(화학식 II)

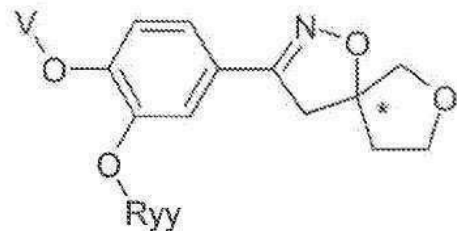


(b) 상기 화학식 II 화합물을 화학식 III 화합물과 반응시켜 화학식 IV 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 III)

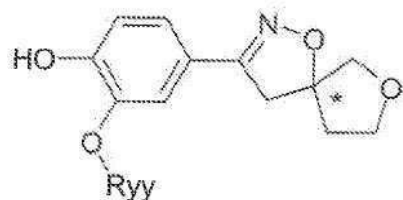
$R_{yy} \cdot \text{hal}$

(화학식 IV)



(c) 상기 화학식 IV 화합물을 탈보호하여 화학식 V 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 V)

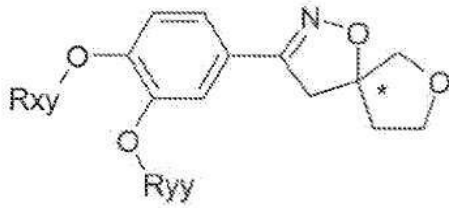


(d) 상기 화학식 V 화합물을 화학식 IIIa 화합물과 반응시켜 화학식 VI 화합물을 제공하는 단계:

화학식 IIIa

$R_{xy} \cdot \text{Hal}$

화학식 VI



[상기 화학식에서,

*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타내며;

V는 알킬이고;

V₁은 시클로알킬이며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고;

Ryy는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클일, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클일알킬, $-(CH_2)_{g_1}COOR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$ 또는 $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_3$ 이며, 여기서, R₃, g, m, R_x, R_y 및 g₁은 상기 제 1 항에 정의된 바와 동일하고; 및

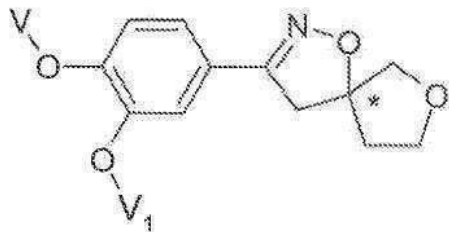
Rxy는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클일, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클일알킬임]

청구항 14

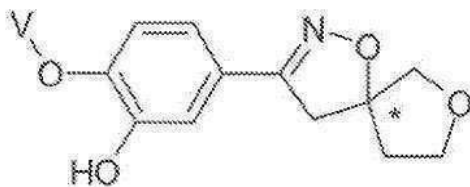
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 VII 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 Ia 화합물을 탈보호하여 화학식 II 화합물을 제공하는 단계;

(화학식 Ia)



(화학식 II)

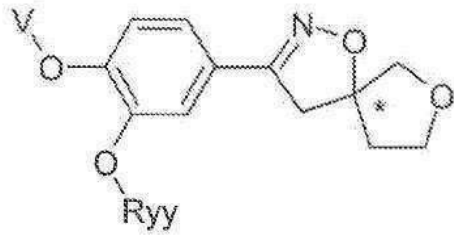


(b) 상기 화학식 II 화합물을 화학식 III 화합물과 반응시켜 화학식 IV 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 III)

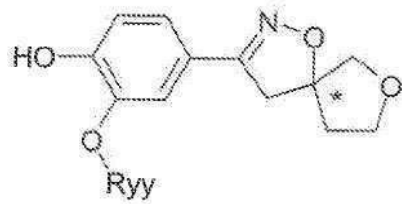


(화학식 IV)



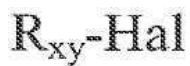
(c) 상기 화학식 IV 화합물을 탈보호하여 화학식 V 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 V)

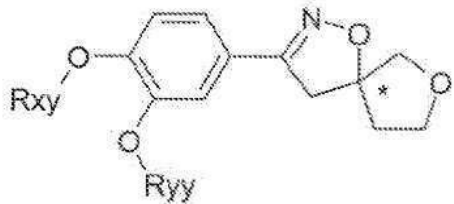


(d) 상기 화학식 V 화합물을 화학식 IIIa 화합물과 반응시켜 화학식 VI 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 IIIa)

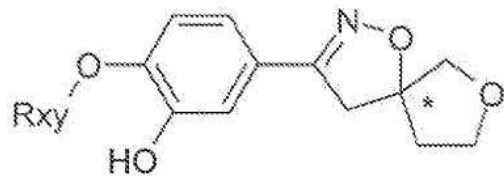


(화학식 VI)



(e) 상기 화학식 VI 화합물을 탈보호하여 화학식 VII 화합물을 제공하는 단계:

화학식 VII



[상기 화학식에서,

*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타내며;

V는 알킬이고;

V₁은 시클로알킬이며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고;

Ryy는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, $-(CH_2)_{g1}COOR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$ 또는 $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ 이며, 여기서, R₃, g, m, R_x, R_y 및 g₁은 상기 제 1 항에 정의

된 바와 동일하고; 및

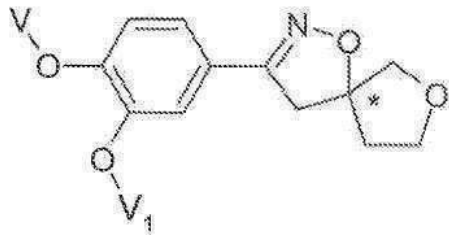
Rxy는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬임]

청구항 15

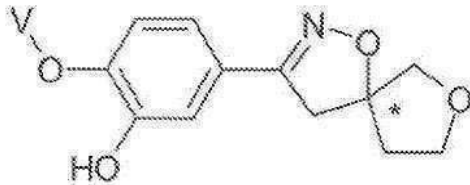
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 IX 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 Ia 화합물을 탈보호하여 화학식 II 화합물을 제공하는 단계;

(화학식 Ia)



(화학식 II)

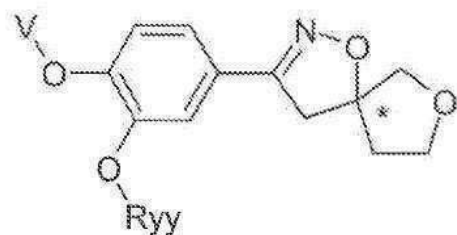


(b) 상기 화학식 II 화합물을 화학식 III 화합물과 반응시켜 화학식 IV 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 III)

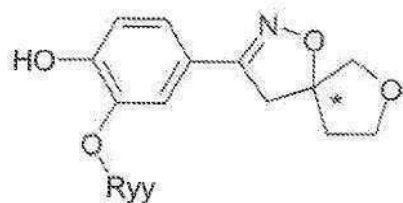
Ryy-hal

(화학식 IV)



(c) 상기 화학식 IV 화합물을 탈보호하여 화학식 V 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 V)

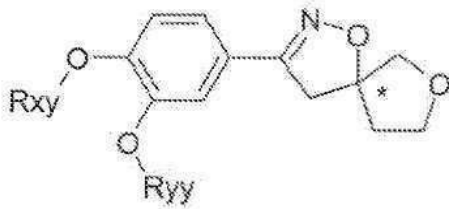


(d) 상기 화학식 V 화합물을 화학식 IIIa 화합물과 반응시켜 화학식 VI 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 IIIa)

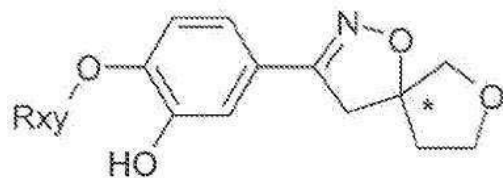


(화학식 VI)



(e) 상기 화학식 VI 화합물을 탈보호하여 화학식 VII 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 VII)

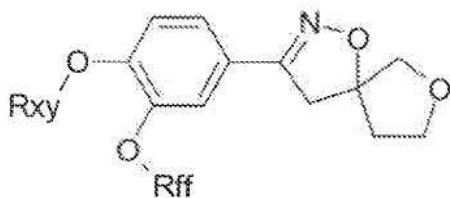


(f) 상기 화학식 VII 화합물을 화학식 VIII 화합물과 반응시켜 IX 화합물을 제공하는 단계:

화학식 VIII



화학식 IX



[상기 화학식에서,

*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타내며;

V는 알킬이고;

V₁은 시클로알킬이며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고;

R_{yy}는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, $-(CH_2)_{g_1}COOR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$ 또는 $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ 이며, 여기서, R₃, g, m, R_x, R_y 및 g₁은 상기 제 1 항에 정의된 바와 동일하고;

R_{xy}는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬이며; lac

R_{ff}는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬임]

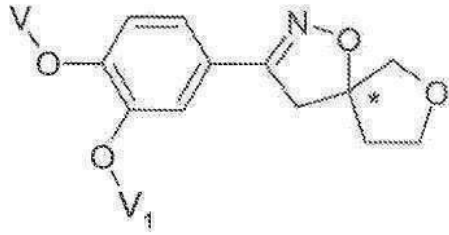
청구항 16

하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XI 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적

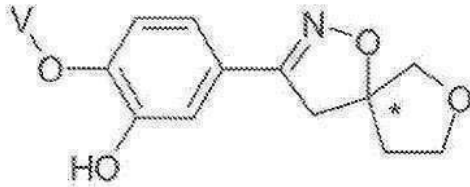
허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 Ia 화합물을 탈보호하여 화학식 II 화합물을 제공하는 단계;

(화학식 Ia)



(화학식 II)

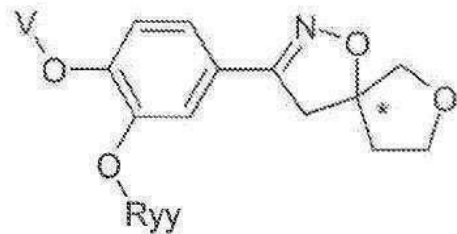


(b) 상기 화학식 II 화합물을 화학식 III 화합물과 반응시켜 화학식 IV 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 III)

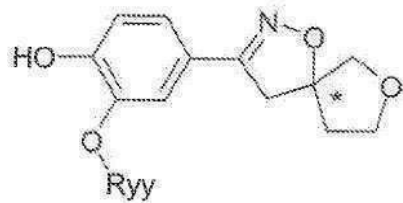
R_{yy}-hal

(화학식 IV)



(c) 상기 화학식 IV 화합물을 탈보호하여 화학식 V 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 V)

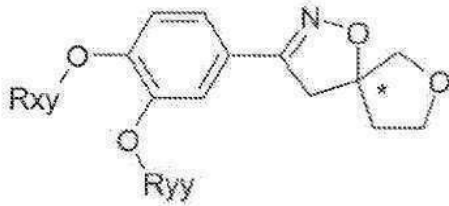


(d) 상기 화학식 V 화합물을 화학식 IIIa 화합물과 반응시켜 화학식 VI 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 IIIa)

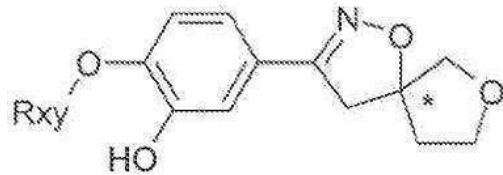
R_{xy}-Hal

(화학식 VI)



(e) 상기 화학식 VI 화합물을 탈보호하여 화학식 VII 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 VII)

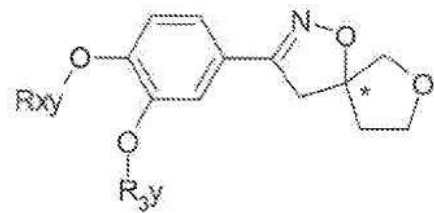


(f) 상기 화학식 VII 화합물을 화학식 X 화합물과 반응시켜 화학식 XI 화합물을 제공하는 단계:

화학식 X



화학식 XI



[상기 화학식에서,

V는 알킬이고;

V₁은 시클로알킬이며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고;

R_{yy}는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, $-(CH_2)_{g1}COOR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$ 또는 $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ 이며;

R_{xy}는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬이며;

R_{ff}는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬이고;

R_{3y}는 $-(CH_2)_{g1}C(=O)OR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$, 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬 또는 $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ 이며; 및

R₃, g, m, R_x, R_y 및 g₁은 상기 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

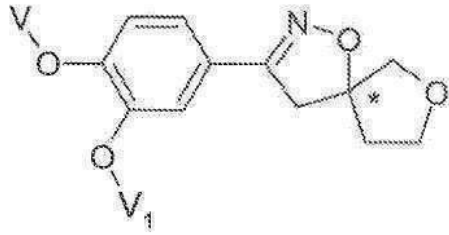
청구항 17

하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XIII 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적

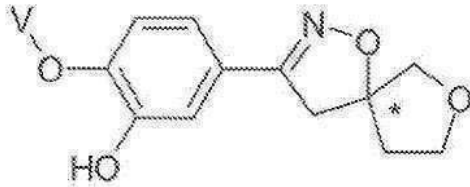
허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 Ia 화합물을 탈보호하여 화학식 II 화합물을 제공하는 단계;

(화학식 Ia)



(화학식 II)

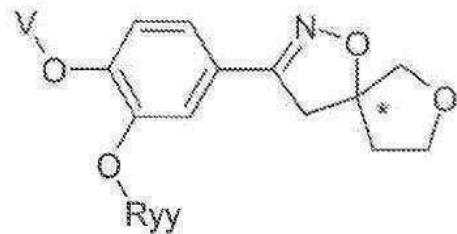


(b) 상기 화학식 II 화합물을 화학식 III 화합물과 반응시켜 화학식 IV 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 III)

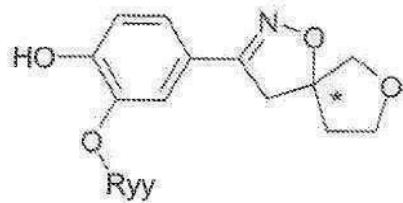
$R_{yy}-hal$

(화학식 IV)



(c) 상기 화학식 IV 화합물을 탈보호하여 화학식 V 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 V)

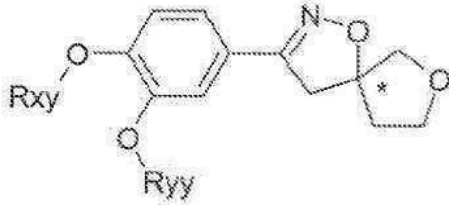


(d) 상기 화학식 V 화합물을 화학식 IIIa 화합물과 반응시켜 화학식 VI 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 IIIa)

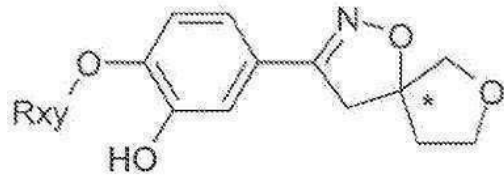
$R_{xy}-Hal$

(화학식 VI)



(e) 상기 화학식 VI 화합물을 탈보호하여 화학식 VII 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 VII)

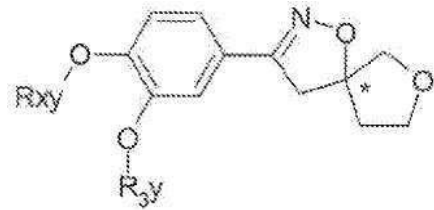


(f) 상기 화학식 VII 화합물을 화학식 X 화합물과 반응시켜 화학식 XI 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 X)

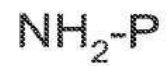


(화학식 XI)

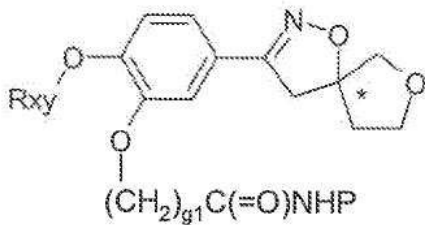


(g) 상기 화학식 XI 화합물을 화학식 XII 화합물과 반응시켜 화학식 XIII 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XII



화학식 XIII



[상기 화학식에서,

*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타내며;

V는 알킬이고;

V₁은 시클로알킬이며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고;

R_{yy}는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, $-(CH_2)_gCOOR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$ 또는 $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ 이며;

R_{xy}는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬이며;

R_{ff}는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬이고;

R_{3y}는 $-(CH_2)_gC(=O)OR_3$, $-(CH_2)_mCOR_3$, 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬 또는 $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ 이며;

P는 알킬, 아랄킬, 시클로알킬, $-C(=O)O$ 아랄킬, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$ 또는 $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$ 이고; 및

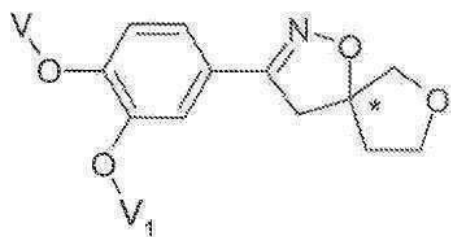
R₃, g, m, R_x, R_y 및 g₁은 상기 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

청구항 18

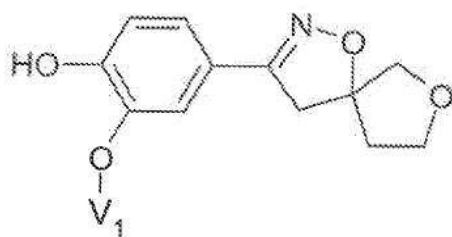
하기 화학식 IIa 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법으로서,

화학식 Ia 화합물을 탈보호하여 화학식 IIa 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

(화학식 Ia)



화학식 IIa



[상기 화학식에서,

V는 알킬이고;

V₁은 시클로알킬이며; 및

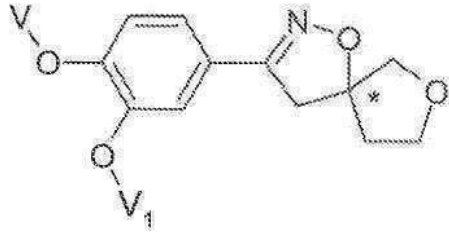
*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타냄]

청구항 19

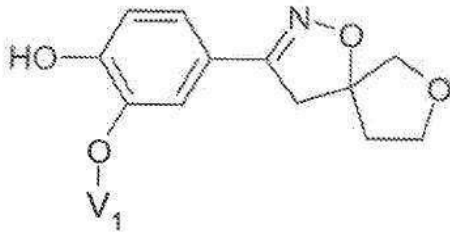
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 IVa 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 Ia 화합물을 탈보호하여 화학식 IIa 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 Ia)



(화학식 IIa)

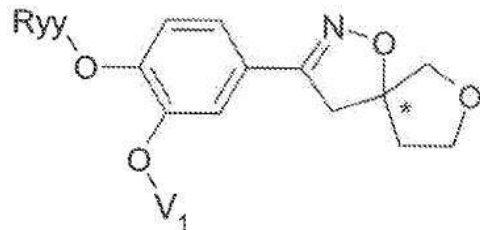


(b) 상기 화학식 IIa 화합물을 화학식 III 화합물과 반응시켜 화학식 IVa 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 III)

Ryy-hal

화학식 IVa



[상기 화학식에서,

V는 알킬이고;

V₁은 시클로알킬이며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고;

Ryy는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$, $-(CH_2)_mCOR_3$ 또는 $-(CH_2)_{g_1}C(=O)OR_3$ 이며, 여기서, R₃, g, m, R_x, R_y 및 g₁은 상기 제 1 항에 정의된 바와 동일하고; 및

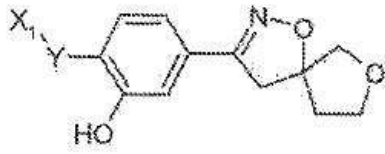
*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타냄]

청구항 20

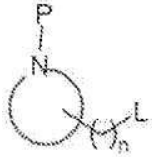
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XVII 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XIV 화합물을 화학식 XV 화합물과 반응시켜 화학식 XVI 화합물을 제공하는 단계: 및

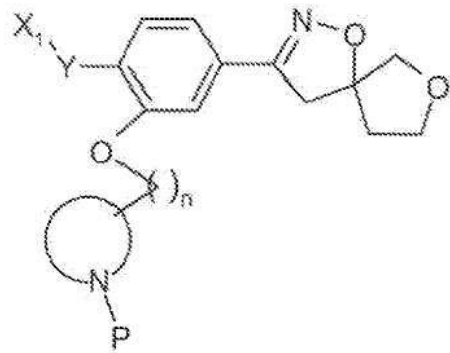
화학식 XIV



화학식 XV

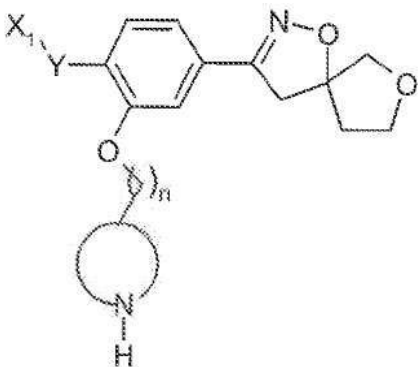


화학식 XVI



(b) 상기 화학식 XVI 화합물을 탈보호하여 화학식 XVII 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XVII



[상기 화학식에서,

Y 및 X_1 은 제 1 항에 정의된 바와 동일하며;

P는 알킬, 아랄킬, 시클로알킬, $-C(=O)O$ 알킬, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$ 또는 $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$ 이고;

L은 hal (Br, Cl 또는 I), -메실, -토실 또는 -트리플릴로부터 선택된 이탈기(leaving group)이며; 및

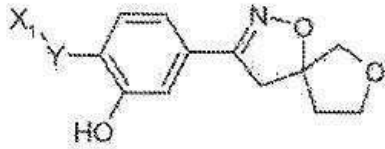
n은 0-2의 정수임]

청구항 21

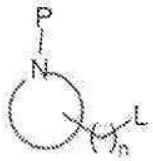
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XIX 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XIV 화합물을 화학식 XV 화합물과 반응시켜 화학식 XVI 화합물을 제공하는 단계: 및

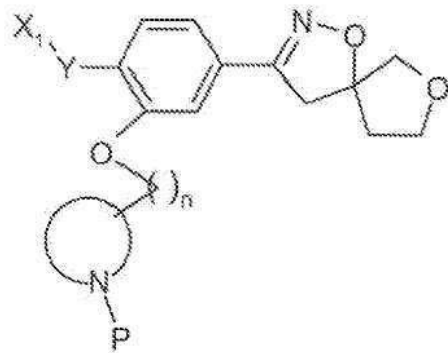
(화학식 XIV)



(화학식 XV)

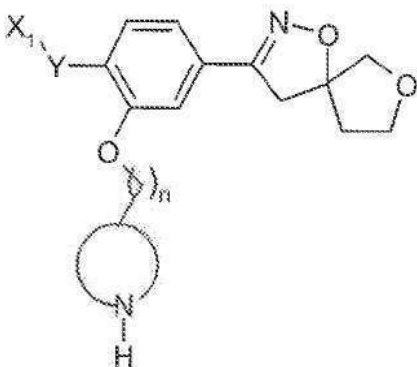


(화학식 XVI)



(b) 상기 화학식 XVI 화합물을 탈보호하여 화학식 XVII 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 XVII)

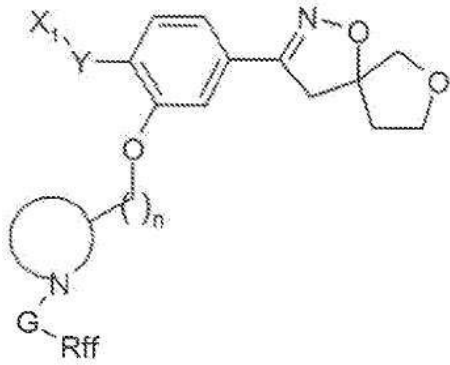


(c) 상기 화학식 XVII 화합물을 화학식 XVIII 화합물과 반응시켜 화학식 XIX 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XVIII

R¹-G-hal

화학식 XIX



[상기 화학식에서,

Y 및 X_1 은 제 1 항에 정의된 바와 동일하며;

P는 알킬, 아랄킬, 시클로알킬, $-C(=O)O$ 알킬, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$ 또는 $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$ 이고;

Rff는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬이며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고;

L은 hal (Br, Cl 또는 I), -O메실, -O토실 또는 -O트리플릴로부터 선택된 이탈기이며;

n은 0-2의 정수이고; 및

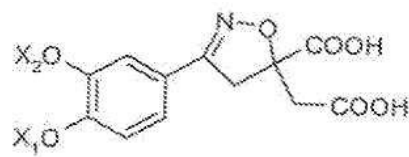
G는 $-CO$ 또는 $-SO_2$ 임]

청구항 22

하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XXIV 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XX 화합물을 화학식 XXa 화합물과 반응시켜 화학식 XXI 화합물을 제공하는 단계:

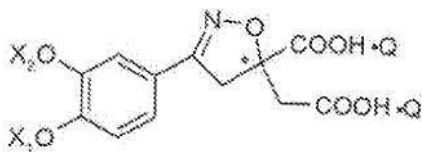
화학식 XX



화학식 XXa

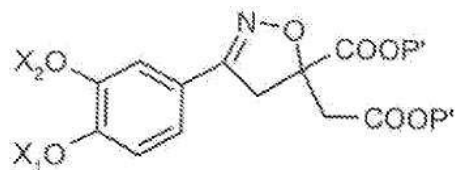
Q

화학식 XXI



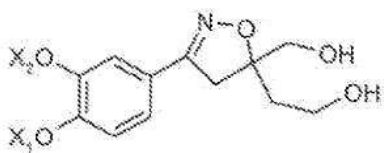
(b) 상기 화학식 XXI 화합물을 화학식 $P'-OH$ 화합물과 반응시켜 화학식 XXII 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XXII



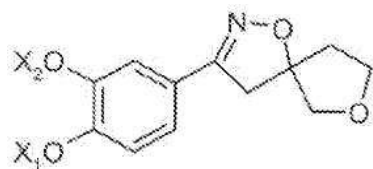
(c) 상기 화학식 XXII 화합물을 환원하여 화학식 XXIII 화합물을 제공하는 단계: 및

화학식 XXIII



(d) 상기 화학식 XXIII 화합물을 고리화하여(cyclizing) 화학식 XXIV 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XXIV



[상기 화학식에서,

X_1 및 X_2 는 제 1 항에 정의된 바와 동일하며,

Q는 L-에페드린, D-에페드린, (+)-브루시안, (-)-브루시안, (1S, 2R)(-)-시스-1-아미노-2-인다놀, (1R, 2S)(+)-시스-1-아미노-2-인다놀, (1R, 2R)(-)-1,2-디아미노 시클로헥산 또는 (1S, 2S)(+)-1,2-디아미노 시클로헥산, α -메틸벤질아민 또는 β -메틸벤질아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 키랄 분할제(chiral resolving agent)이고;

*는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타내며; 및

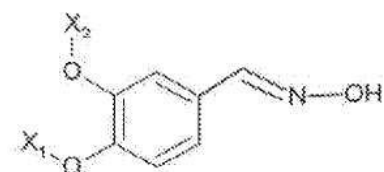
P'은 알킬 또는 아랄킬임]

청구항 23

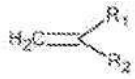
하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XXVb 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXV 화합물을 화학식 XXVa 화합물과 반응시켜 화학식 XXVb 화합물을 제공하는 단계:

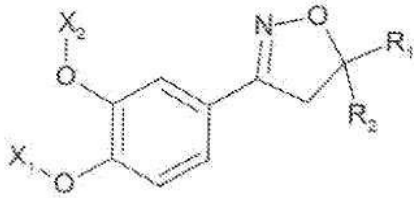
화학식 XXV



화학식 XXVa



화학식 XXVb



[상기 화학식에서,

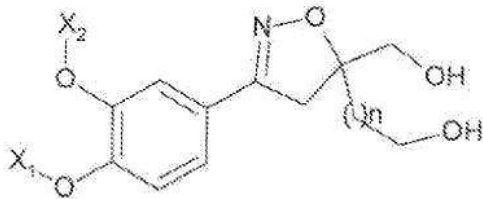
X₁, X₂, R₁ 및 R₂는 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

청구항 24

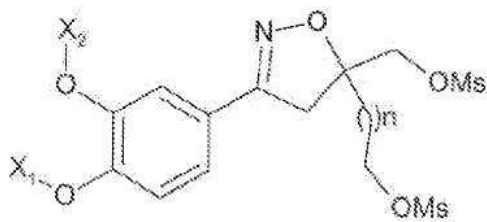
하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XXVIII 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXVI 화합물을 메실화하여(mesylating) 화학식 XXVII 화합물을 제공하는 단계: 및

화학식 XXVI

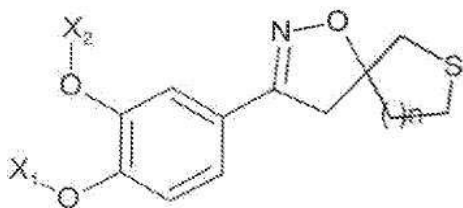


화학식 XXVII



(b) 상기 화학식 XXVII 화합물을 고리화하여 화학식 XXVIII 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XXVIII



[상기 화학식에서,

X_1 및 X_2 는 제 1 항에 정의된 바와 동일하며; 및

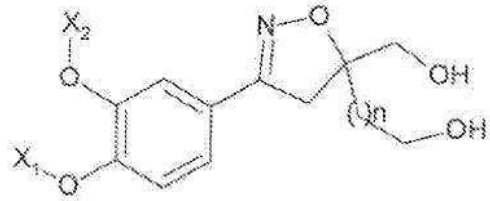
n 은 0-2의 정수임]

청구항 25

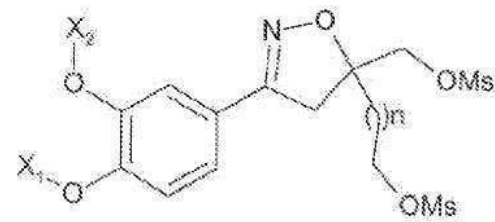
하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XXIX 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXVI 화합물을 메실화하여 화학식 XXVII 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 XXVI)

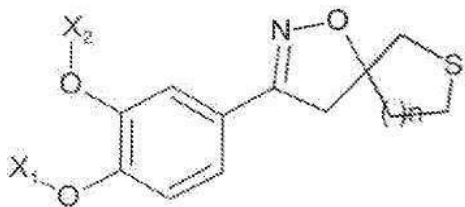


(화학식 XXVII)



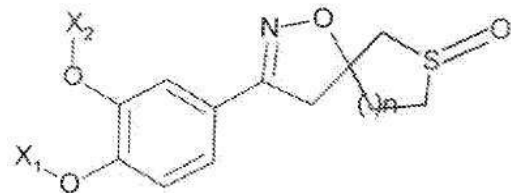
(b) 상기 화학식 XXVII 화합물을 고리화하여 화학식 XXVIII 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 XXVIII)



(c) 상기 화학식 XXVIII 화합물을 산화하여 화학식 XXIX 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XXIX



[상기 화학식에서,

X_1 및 X_2 는 제 1 항에 정의된 바와 동일하며,

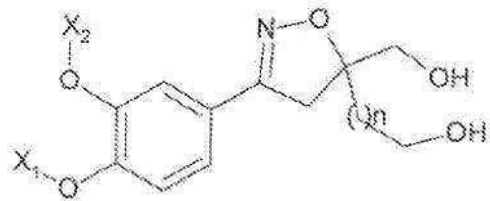
n 은 0-2의 정수이다]

청구항 26

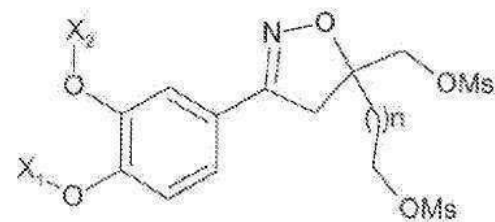
하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XXX 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXVI 화합물을 메실화하여 화학식 XXVII 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 XXVI)

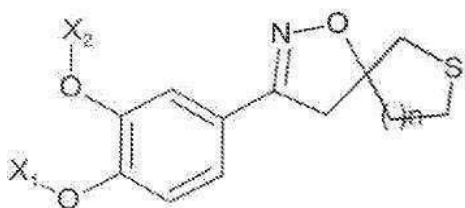


(화학식 XXVII)



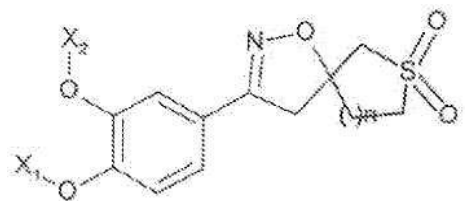
(b) 상기 화학식 XXVII 화합물을 고리화하여 화학식 XXVIII 화합물을 제공하는 단계:

(화학식 XXVIII)



(c) 상기 화학식 XXVIII 화합물을 산화하여 화학식 XXX 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XXX



[상기 화학식에서,

X₁ 및 X₂는 제 1 항에 정의된 바와 동일하며; 및

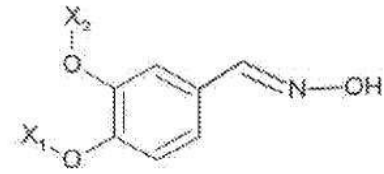
n은 0-2의 정수임]

청구항 27

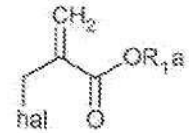
하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XXXIV 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXV 화합물을 화학식 XXXI 화합물과 반응시켜 화학식 XXXII 화합물을 제공하는 단계:

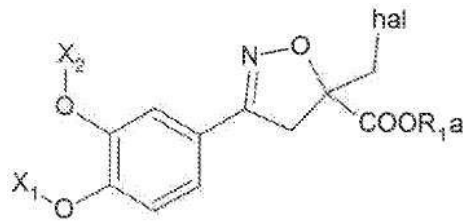
(화학식 XXV)



화학식 XXXI

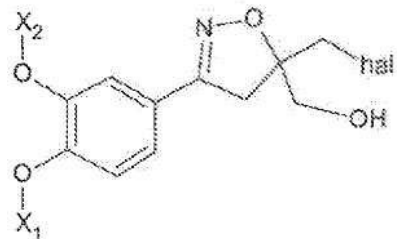


화학식 XXXII



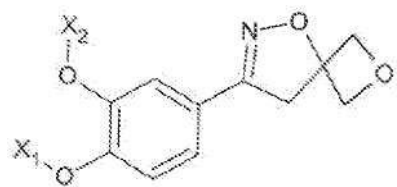
(b) 상기 화학식 XXXII 화합물의 환원을 실시하여 화학식 XXXIII 화합물을 제공하는 단계: 및

화학식 XXXIII



(c) 상기 화학식 XXXIII 화합물을 고리화하여 화학식 XXXIV 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XXXIV



[상기 화학식에서,

X₁ 및 X₂는 제 1 항에 정의된 바와 동일하며;

hal은 Br, Cl 또는 I이고; 및

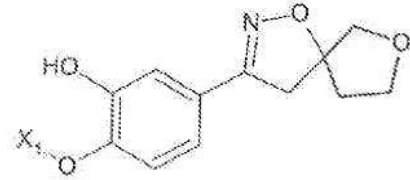
R_{1a}는 알킬임]

청구항 28

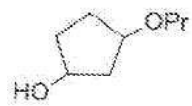
하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XXXVII 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXXV 화합물을 화학식 XXXVa 화합물과 반응시켜 화학식 XXXVI 화합물을 제공하는 단계: 및

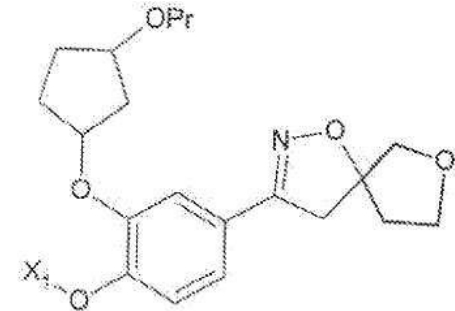
화학식 XXXV



화학식 XXXVa

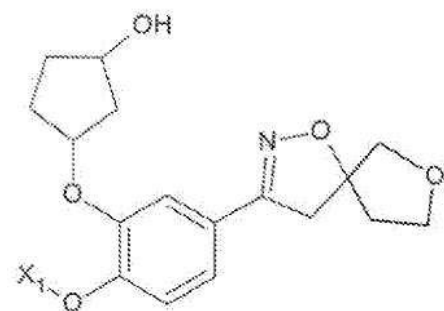


화학식 XXXVI



(b) 상기 화학식 XXXVI 화합물을 탈보호하여 화학식 XXXVII 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XXXVII



[상기 화학식에서,

X₁은 제 1 항에 정의된 바와 동일하며; 및

Pr은 보호기(protecting group)임]

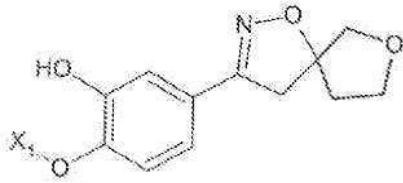
청구항 29

하기 화학식 XXXIX 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분 입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법으로서,

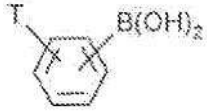
화학식 XXXV 화합물을 화학식 XXXVIII 화합물과 반응시켜 화학식 XXXIX 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 것

을 특징으로 하는 방법:

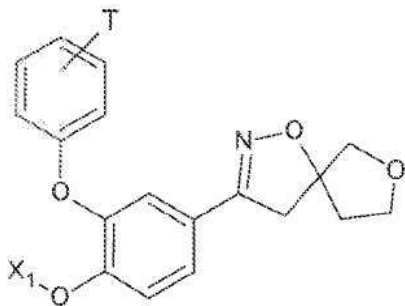
(화학식 XXXV)



화학식 XXXVIII



화학식 XXXIX



[상기 화학식에서,

X₁은 제 1 항에 정의된 바와 동일하며; 및

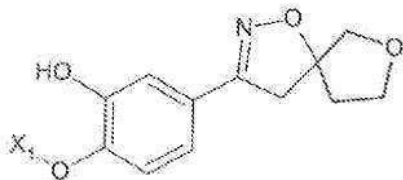
T는 할로젠, 알콕시, 알킬 또는 -NHC(=O)알킬임]

청구항 30

하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XL 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXXV 화합물을 화학식 XXXVIII 화합물과 반응시켜 화학식 XXXIX 화합물을 제공하는 단계: 및

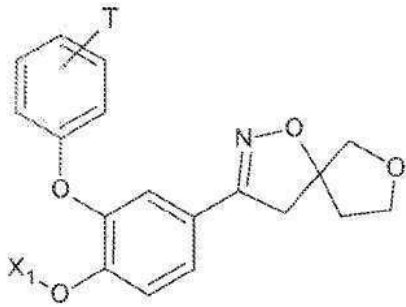
(화학식 XXXV)



(화학식 XXXVIII)

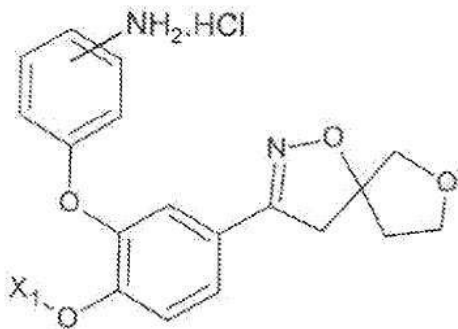


(화학식 XXXIX)



(b) 상기 화학식 XXXIX 화합물(T가 -NHC(=O)알킬인 경우)을 탈보호하여 화학식 XL 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XL



[상기 화학식에서,

X₁은 제 1 항에 정의된 바와 동일하며; 및

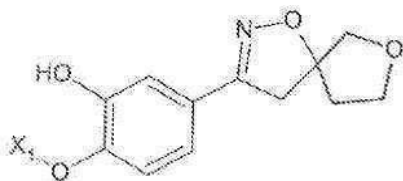
T는 할로젠, 알콕시, 알킬 또는 -NHC(=O)알킬임]

청구항 31

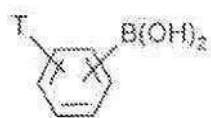
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XLI 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXXV 화합물을 화학식 XXXVIII 화합물과 반응시켜 화학식 XXXIX 화합물을 제공하는 단계: 및

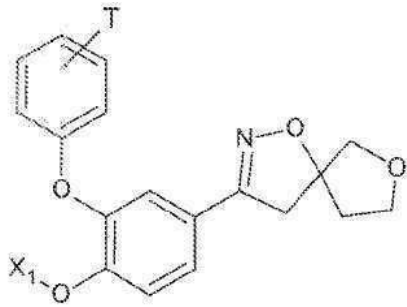
(화학식 XXXV)



(화학식 XXXVIII)

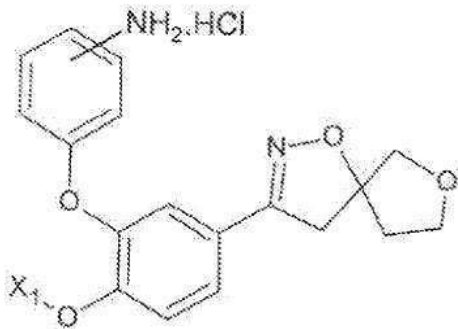


(화학식 XXXIX)



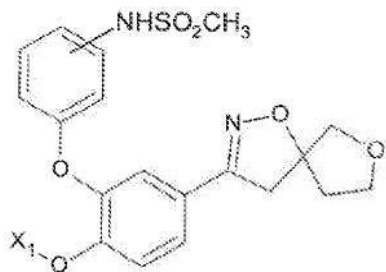
(b) 상기 화학식 XXXIX 화합물(T가 -NHC(=O)알킬인 경우)을 탈보호하여 화학식 XL 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 XL)



(c) 상기 화학식 XL 화합물을 메실화하여 화학식 XLI 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XLI



[상기 화학식에서,

X₁은 제 1 항에 정의된 바와 동일하며; 및

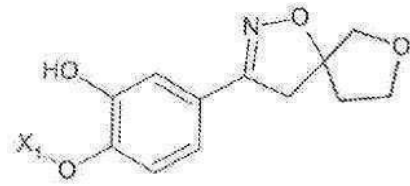
T는 할로젠, 알콕시, 알킬 또는 -NHC(=O)알킬임]

청구항 32

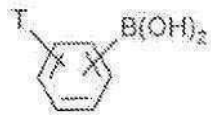
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XLII 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXXV 화합물을 화학식 XXXVIII 화합물과 반응시켜 화학식 XXXIX 화합물을 제공하는 단계: 및

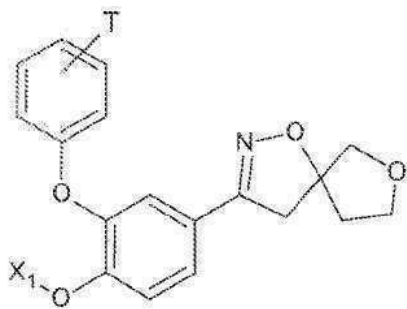
(화학식 XXXV)



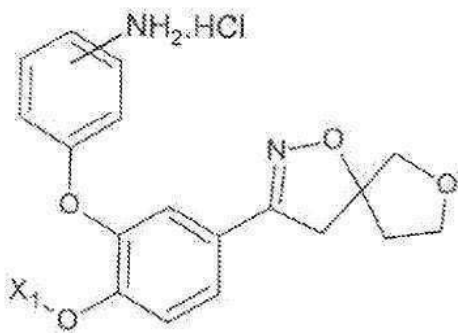
(화학식 XXXVIII)



(화학식 XXXIX)

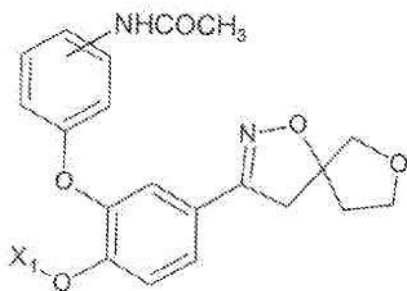


(b) 상기 화학식 XXXIX 화합물(T가 -NHC00알킬인 경우)을 탈보호하여 화학식 XL 화합물을 제공하는 단계: 및
(화학식 XL)



(c) 상기 화학식 XL 화합물을 아실화하여(acylating) 화학식 XLII 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XLII



[상기 화학식에서,

X₁은 제 1 항에 정의된 바와 동일하며; 및

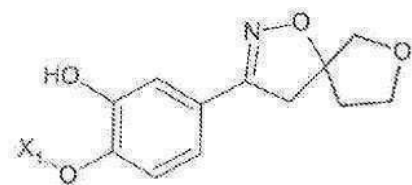
T는 할로겐, 알콕시, 알킬 또는 -NHC(=O)알킬임]

청구항 33

하기 화학식 XLIV 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분 입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법으로서,

화학식 XXXV 화합물을 화학식 XLIII 화합물과 반응시켜 화학식 XLIV 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

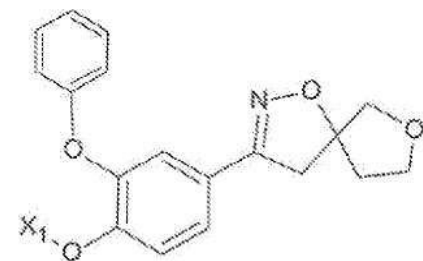
(화학식 XXXV)



화학식 XLIII



화학식 XLIV



[상기 화학식에서,

hal은 Br, Cl 또는 I이며; 및

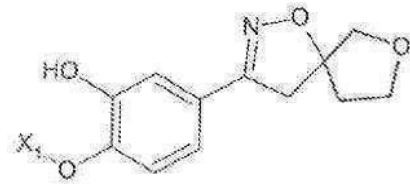
X₁은 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

청구항 34

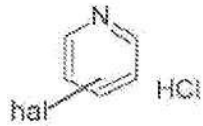
하기 화학식 XLVI 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분 입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법으로서,

화학식 XXXV 화합물을 화학식 XLV 화합물과 반응시켜 화학식 XLVI 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

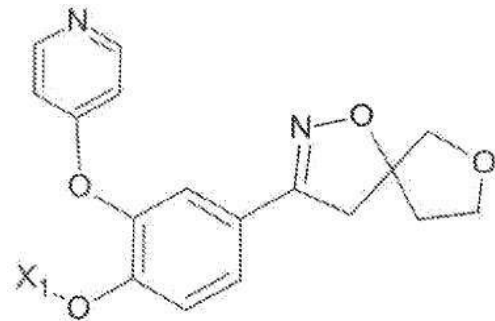
(화학식 XXXV)



화학식 XLV



화학식 XLVI



[상기 화학식에서,

hal은 Br, Cl 또는 I이며; 및

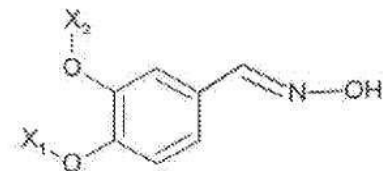
X₁은 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

청구항 35

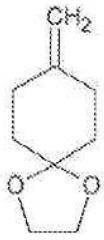
하기 화학식 XLVIII 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법으로서,

화학식 XXV 화합물을 화학식 XLVII 화합물과 반응시켜 화학식 XLVIII 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

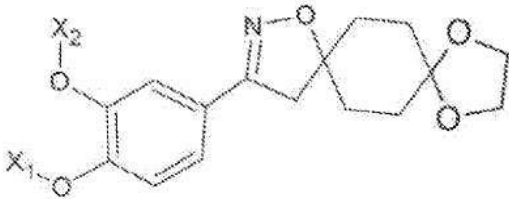
(화학식 XXV)



화학식 XLVII



화학식 XLVIII



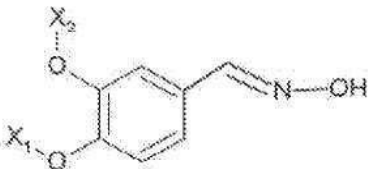
[상기 화학식에서,

X₁ 및 X₂는 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

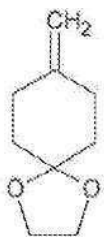
청구항 36

하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 XLIX 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

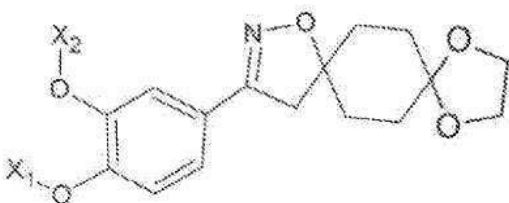
(a) 화학식 XXV 화합물을 화학식 XLVII 화합물과 반응시켜 화학식 XLVIII 화합물을 제공하는 단계: 및
(화학식 XXV)



(화학식 XLVII)

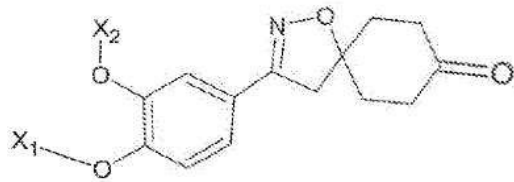


(화학식 XLVIII)



(b) 상기 화학식 XLVIII 화합물을 탈보호하여 화학식 XLIX 화합물을 제공하는 단계:

화학식 XLIX



[상기 화학식에서,

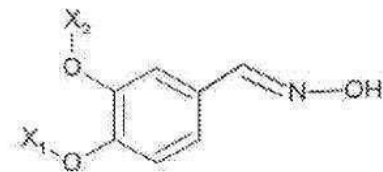
X₁ 및 X₂는 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

청구항 37

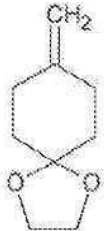
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 L 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXV 화합물을 화학식 XLVII 화합물과 반응시켜 화학식 XLVIII 화합물을 제공하는 단계: 및

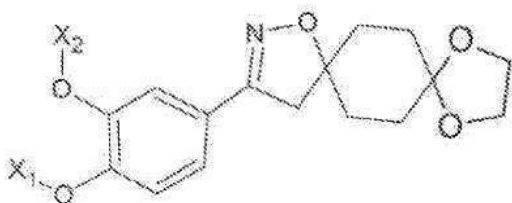
(화학식 XXV)



(화학식 XLVII)

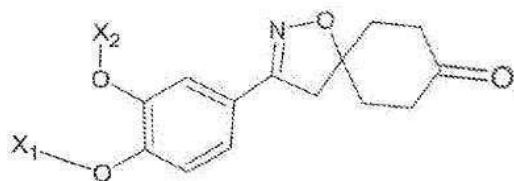


(화학식 XLVIII)



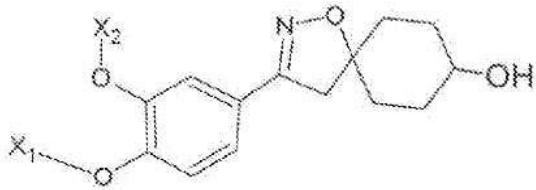
(b) 상기 화학식 XLVIII 화합물을 탈보호하여 화학식 XLIX 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 XLIX)



(c) 상기 화학식 XLIX 화합물의 환원을 실시하여 화학식 L 화합물을 제공하는 단계:

화학식 L



[상기 화학식에서,

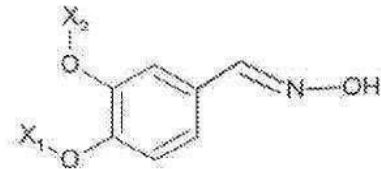
X₁ 및 X₂는 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

청구항 38

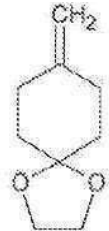
하기 단계들을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 LI 화합물, 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물의 제조 방법:

(a) 화학식 XXV 화합물을 화학식 XLVII 화합물과 반응시켜 화학식 XLVIII 화합물을 제공하는 단계:

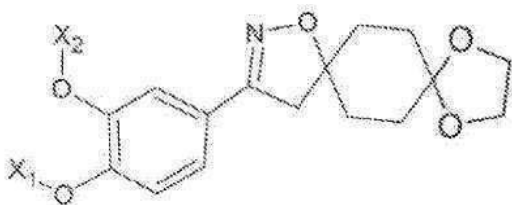
(화학식 XXV)



(화학식 XLVII)

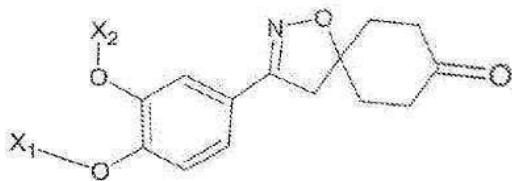


(화학식 XLVIII)



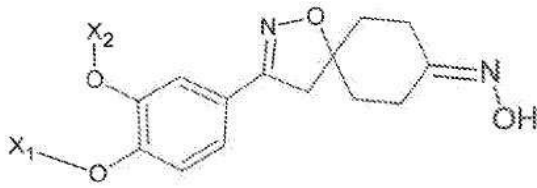
(b) 상기 화학식 XLVIII 화합물을 탈보호하여 화학식 XLIX 화합물을 제공하는 단계: 및

(화학식 XLIX)



(c) 상기 화학식 XLIX 화합물을 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시켜 화학식 LI 화합물을 제공하는 단계:

화학식 LI



[상기 화학식에서,

X₁ 및 X₂는 제 1 항에 정의된 바와 동일함]

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 포스포디에스테라제(PDE) 타입 4 또는 타입 7의 저해제로서 사용할 수 있는 카테콜 유도체(catechol derivatives)에 관한 것이다.
- <2> 여기에 기재된 화합물들은 CNS 질병, 염증성 질환, 예컨대 AIDS, 천식, 관절염, 기관지염, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 건선, 알레르기 비염, 쇼크, 아토피 피부염, 크론병, 성인 호흡 부전 증후군(ARDS), 호산성 육아종, 알레르기성 결막염, 골관절염, 궤양성 대장염 및 특히 인간에서의 다른 염증성 질환에 유용할 수 있다.
- <3> 기재된 화합물의 제조 방법 뿐만 아니라 개시된 화합물을 함유하는 약학적 조성물 및 포스포디에스테라제(PDE) 타입 4 또는 타입 7 저해제로서의 이들의 용도를 제공한다.

배경기술

- <4> 환형 아데노신-3',5'-모노포스페이트(cAMP)는 세포간 제2 메신저로서의 중요한 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다(Sutherland 및 Ro11, *Pharmacol. Rev*(1960);12:265). 아데노신 5'-모노포스페이트(AMP)로의 이들의 세포간 가수분해로 이에 제한하지 않지만 다수의 염증성 상태를 야기하며, 이것에는 건선, 알레르기 비염, 쇼크, 아토피 피부염, 크론병, 성인 호흡 부전 증후군(ARDS), 호산성 육아종, 알레르기성 결막염, 골관절염, 궤양성 대장염이 있다. (cGMP 뿐만 아니라) cAMP 양의 조절에서의 가장 중요한 역할은 효소의 생화학적 및 기능적, 높은 다양성의 슈퍼패밀리인 환형 뉴클레오타이드 포스포디에스테라제(PDE)에 의해 원활히 움직인다. 25개 이상의 유전자 생성물을 갖는 포스포디에스테라제의 11개의 별개의 패밀리가 일반적으로 인지되어 있다. PDE1, PDE2, PDE3, PDE4 및 PDE7이 모두 기재로서 cAMP를 사용하는데도 불구하고 단지 PDE4 및 PDE7 타입이 cAMP의 가수분해에 있어서 높은 선택성을 가진다. PDE 저해제, 특히 PDE4 저해제, 예컨대 로리프램 또는 Ro-1724가 cAMP-강화제로서 알려져 있다. 면역 세포는 타입 4 및 타입 3 PDE를 함유하며, PDE4 타입은 인간 단핵 세포에 우세하게 존재한다. 따라서 포스포디에스테라제 타입 4의 저해는 조절을 목적으로 하며, 따라서 질환 진행 범위에서의 치료학적 중재를 목적으로 한다. 연구들에 의해서 PDE4 저해제를 투여하면 알츠하이머 질환의 것들을 포함하는 동물 모델에서의 기억 손실을 회복시키는 효과를 가질 수 있다는 것을 알 수 있다(*Expert Opin. Ther. Targets* (2005) 9 (6) : 1283-1305; *Drug Discovery Today*, (2005); 10 (22) : 1503-19).
- <5> PDE4의 신규 저해제 개발에 있어서의 PDE4 서브타입의 잠재적 중요성은 최근에 드러났다. PDE4D가 결손된 것이 아닌 PDE4B-결손 마우스에서 자극된 말초 혈액 백혈구로부터 TNF α를 발생시키기 위해서 LPS의 능력에서 충분한 감소가 있다(Jin 및 Conti, *Proc Natl Acad Sci* (2002); 99 (11): 7628-33). 보다 특이적 PDE4B 저해제의 개발이 유용할 수 있으며, 이것은 PDE4B 녹아웃(knock-out) 마우스가 마우스에서 일반적인 구토가 아닌 구토를 대신하는 마커로서 사용되는 자일라진/케타민-유발 마취의 지속이 감소된 것으로 나타났기 때문인 것으로 여겨진다(Robichaud 등, 2002, *J. Clin. Invest.* 110 : 1045).
- <6> 이제까지 개시된 단백질의 다른 cAMP 패밀리 중에서 PDE7A는 또한 그 자체로 거의 모든 프로 염증성 및 면역 세포에서 이들의 세포 분포 때문에 저해제 개발에 있어서의 우세한 후보이다(*Curr Pharm Des.* (2006); 12 (25): 3207-20). 또한 인간 T 세포 기능의 제1의 조절제인 것으로 나타났다(*Science.* (1999) Feb 5; 283 (5403) : 848-51).
- <7> 크산친 유도체, 테오필린 및 카페인 환형 뉴클레오타이드 포스포디에스테라제(PDE) 효소의 요구되는 가수분해

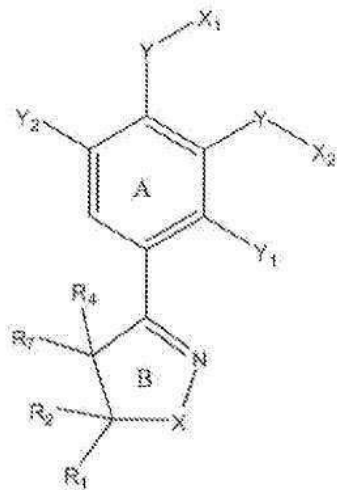
활성의 발견을 유도하는 cAMP의 가수분해를 저해하는 것으로 초기에 관찰되었다. 보다 최근에 PDEs의 별개의 부류가 인지되었으며(Beavo 및 Reifsnnyder, *Trends Pharmacol. Sci.*, (1990); 11 : 150), 이들의 선택적 저해로 개선된 약물 치료가 유도된다(Nicholus, Challiss 및 Shahid, *Trends Pharmacol Sci.*, (1991); 12:19). 따라서 PDE4 저해로 인해 감염성 증재자 방출이 저해될 수 있다는 것을 확인하였다(Verghese 등, *J. Mol Cell. Cardiol.*, (1989), 12 (Suppl.II) :S61).

- <8> WO 2004046095에서는 항바이러스 활성을 가지는 특정의 아릴티오우레아 유도체 및 관련된 화합물이 개시되어 있다. WO 00/35891에서는 인간 α_{1a} 수용체에 있어서의 선택적 길항제인 특정 몰포리논 및 몰포린 유도체를 개시하고 있다. WO 2004050024에서는 케모카인 수용체의 조절제로서의 3-아미노피롤리딘 유도체 및 이들의 용도를 개시하고 있다. WO 2005/21515는 포스포디에스터라제(PDE) 타입 IV의 선택적 저해제로서 사용할 수 있는 이속사졸린 유도체에 관한 것이다. WO2005/051931에서는 포스포디에스터라제 저해제를 개시하고 있다.

발명의 상세한 설명

- <9> 본 발명은 CNS 질병, 염증성 질환, 예컨대 AIDS, 천식, 관절염, 기관지염, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 건선, 알레르기 비염, 쇼크, 아토피 피부염, 크론병, 성인 호흡 부전 증후군(ARDS), 호산성 육아종, 알레르기성 결막염, 골관절염, 궤양성 대장염 및 특히 인간에서의 다른 염증성 질환을 치료하기 위해 사용할 수 있는 카테콜 유도체를 제공하며, 이러한 화합물의 합성 방법을 제공한다.
- <10> 동일한 타입의 활성을 갖는 상기 화합물의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물 또한 제공된다.
- <11> 약학적 허용가능한 담체 또는 희석제를 함유할 수도 있는, 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 CNS 질병, 염증성 질환, 예컨대 AIDS, 천식, 관절염, 기관지염, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 건선, 알레르기 비염, 쇼크, 아토피 피부염, 크론병, 성인 호흡 부전 증후군(ARDS), 호산성 육아종, 알레르기성 결막염, 골관절염, 궤양성 대장염 및 특히 인간에서의 다른 염증성 질환을 위해 사용될 수 있다.
- <12> 본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물을 포함한다:

화학식 I



<13>

<14> [상기 화학식 I에서,

<15> X가 산소인 경우,

<16> R₁은 수소, 알킬, 헤테로시클릴, -(CH₂)₁₋₄OR' [단, R₂도 (CH₂)₁₋₄OR'임] (여기서, R'는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, (불)포화 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴임), -C(=O)NR_xR_y [단, R₂도 -C(=O)NR_xR_y임] [여기서, R_x 및 R_y는 수소, 알킬, C₃-C₆의 알케닐, C₃-C₆의 알키닐, 시클로알킬, -SO₂R₅ (여기서, R₅는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬임), 아릴, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 및 헤테로시클릴알킬임],

$-(CH_2)_m-C(=O)R_3$ {여기서, m 은 0-2의 정수이며, R_3 은 시클로알킬, 아릴, 선택적으로 치환된 R_p 또는 R_q (여기서, R_p 는 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리(상기 고리는 N을 통해 $(CH_2)_mC(=O)$ 에 부착됨)이고, R_q 는 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리(상기 고리는 C를 통해 $-(CH_2)_mC(=O)$ 에 부착됨)이며;

<17> R_2 는 $-(CH_2)_mC(=O)R_3$ (여기서, m 및 R_3 은 상기에 정의된 바와 동일함), $-(CH_2)_{1-4}OR'$ [단, R_1 도 $(CH_2)_{1-4}OR'$ 임] (여기서, R' 은 상기에 정의된 바와 동일함), $-C(=O)NR_xR_y$ [단, R_1 도 $-C(=O)NR_xR_y$ 임] (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함)이고; 또는

<18> R_1 및 R_2 는 함께 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있으며, 상기 결합 R_1-R_2 고리(들)의 치환기는 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠(F, Cl, Br, I), 니트로, $-NH_2$, $=NOH$, $-C(=O)NR_xR_y$, $-COOR_x$, $-COONR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함), $-NHCOOR_6$ (여기서, R_6 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬임), 시아노, 히드록시, 알콕시, 또는 치환된 아미노 일 수 있으며;

<19> R_4 는 수소, 알킬, $-OR_5$ (여기서, R_5 는 상기에 정의된 바와 동일함), 할로젠(F, Cl, Br, I), $-NH_2$, 치환된 아미노, 시아노, 카르복시, 또는 $-C(=O)NR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함)이고, 또는

<20> R_2 및 R_4 는 N, O 및 S로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자(들)을 갖는 고리 B에 융합되는, 선택적으로 치환된 4-12 성분의 (불)포화 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리 시스템을 함께 형성할 수 있으며, 단 R_2 및 R_4 는 함께 $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 를 형성하지 않으며, 여기서 치환기는 1 이상의 알킬, 할로젠(F, Cl, Br, I), 히드록시, 알콕시, $-NH_2$ 또는 치환된 아미노일 수 있으며;

<21> R_7 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-OR_5$ (여기서, R_5 는 상기에 정의된 바와 동일함), 할로젠(F, Cl, Br, I), 시아노, $-NH_2$ 또는 치환된 아미노이고;

<22> X_1 및 X_2 는 수소, 알킬, 알카릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬, $-(CH_2)_mCOR_3$, $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ 또는 $-(CH_2)_{g1}C(=O)OR_3$ (여기서, g 및 g_1 은 0-3의 정수이며, m , R_x , R_y 및 R_3 은 상기에 정의된 바와 동일함)이며;

<23> Y 는 산소 원자, 황 원자, 또는 $-NR$ (여기서, R 은 수소, 아실, 아릴, 또는 알킬임)이고;

<24> Y_1 및 Y_2 는 수소, 알킬, $-OR$ (여기서, R 은 상기에 정의된 바와 동일함), $-SR$ (여기서, R 은 상기에 정의된 바와 동일함), 및 $-NHR$ (여기서, R 은 상기에 정의된 바와 동일함)로부터 독립적으로 선택되며;

<25> Y_1 과 X_2 및 X_1 과 Y_2 어느 것이나 화학식 I에 개시된 고리 A와 융합된 사이클릭 고리를 함께 형성할 수 있으며(상기 고리는 고리내에 3-5개의 탄소 원자를 포함하며, N, O 및 S와 같은 1-3개의 헤테로원자를 가짐);

<26> X_1 및 X_2 는 화학식 I에 개시된 고리 A와 융합된 사이클릭 고리를 함께 형성할 수 있으며(상기 고리는 고리내에 3-5개의 탄소 원자를 포함하며, N, O 및 S와 같은 2-3개의 헤테로원자를 가짐);

<27> X 가 NR_7 또는 S 인 경우[여기서, R_7 은 수소 또는 저급 알킬(C_1-C_6)임]

<28> R_1 및 R_2 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 히드록실, 시아노, 니트로, 할로젠(F, Cl, Br, I), 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, $-NH_2$, 치환된 아미노, 카르복시, $-(CH_2)_mC(=O)R_3$ (여기서, m 및 R_3 은 상기에 정의된 바와 동일함), $-C(=O)NR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함), 또는 $-(CH_2)_{1-4}OR'$ (여기서, R' 은 상기에 정의된 바와 동일함)이거나, 또는

<29> R_1 및 R_2 는 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 함께 형성할 수 있으며, 상기 결합 R_1-R_2 고리(들)의 치환기는 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠(F, Cl, Br, I), 니트로, $-NH_2$, $=NOH$, $-C(=O)NR_xR_y$, $-COOR_x$, $-COONR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함), $-NHCOOR_6$ (여기서, R_6 은 알킬, 알케닐, 알

키널, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬임), 시아노, 히드록시, 알콕시 또는 치환된 아미노일 수 있으며;

<30> R_1 는 수소, 알킬, 할로젠 (F, Cl, Br, I), $-OR_5$ (여기서, R_5 는 상기에 정의된 바와 동일함), 시아노, 카르복시, $-NH_2$, 치환된 아미노 또는 $-C(=O)NR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기에 정의된 바와 동일함)이거나, 또는

<31> R_2 및 R_4 는 N, O 및 S와 같은 0-4개의 헤테로원자(들)을 갖는 고리 B에 융합된, 선택적으로 치환된 4-12 성분의 (불)포화 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리 시스템을 함께 형성할 수 있으며, 단 R_2 및 R_4 는 함께 $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 를 형성하지 않으며, 여기서, 치환기는 1개 이상의 알킬, 할로젠 (F, Cl, Br, I), 히드록시, 알콕시, 또는 아미노일 수 있으며;

<32> R_7 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-OR_5$ (여기서, R_5 는 상기에 정의된 바와 동일함), 할로젠 (F, Cl, Br, I), 시아노, $-NH_2$ 또는 치환된 아미노이고;

<33> X_1 및 X_2 는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬, $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$ 또는 $-(CH_2)_{g1}C(=O)OR_3$ (여기서, g 및 g_1 은 0-3의 정수이며, R_3 , R_x 및 R_y 는 상기에서 정의된 바와 동일함)이며;

<34> Y는 산소 원자, 황 원자, 또는 $-NR$ (여기서, R은 수소, 아실, 아릴 또는 알킬임)이고;

<35> Y_1 및 Y_2 는 독립적으로 수소, 알킬, $-OR$ (여기서, R은 상기에 정의된 바와 동일함), $-SR$ (여기서, R은 상기에 정의된 바와 동일함), 또는 $-NHR$ (여기서, R은 상기에 정의된 바와 동일함)이며;

<36> Y_1 과 X_2 및 X_1 과 Y_2 어느 것이나 함께 화학식 I에 개시된 고리 A와 융합된 사이클릭 고리를 형성할 수 있으며(상기 고리는 고리내에 3-5개의 탄소 원자를 포함하며, N, O 및 S와 같은 1-3개의 헤테로원자를 가짐),

<37> X_1 및 X_2 는 함께 화학식 I에 개시된 고리 A와 융합된 사이클릭 고리를 형성할 수 있다(상기 고리는 고리내에 3-5개의 탄소 원자를 포함하며, N, O 및 S와 같은 2-3개의 헤테로원자를 가짐).]

<38> 하기의 정의는 여기서 사용하는 용어에 적용된다.

<39> "알킬"이라는 용어는 다르게 규정하지 않는 한 1개 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는 모노라디칼 분지쇄형 또는 비분지쇄형 포화 탄화수소를 나타낸다. 상기 용어는 에컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실, n-데실, 테트라데실 등을 예로 들 수 있다. 알킬 기는 1개 이상의 치환기, 에컨대 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 옥소, 티오카르보닐, 카르복시, 아릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴옥시, 아미노설폰, 아미노카르보닐아미노, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-S(O)_nR_5$ (여기서, n은 0, 1 또는 2이며, R_5 는 초기에 규정한 것과 동일함), 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로 추가 치환될 수 있다. 정의로 강제하지 않는다면 모든 치환기는 선택적으로 알킬, 카르복시, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, $-CF_3$, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR_5$ (여기서 R_5 및 n은 초기에 규정한 것과 동일함)로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3 치환기 또는 산소, 황 및 $-NR_a-$ (여기서 R_a 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-5 원자 또는 기에 의해 저지되는 상기에서 규정한 알킬 기에 의해 추가로 치환될 수 있다. 정의로 강제하지 않는다면 모든 치환기는 선택적으로 알킬, 카르복시, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR_5$ (여기서 n 및 R_5 는 초기에 규정한 것과 동일함)로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3 치환기로 추가 치환될 수 있으며; 또는 상기에서 규정한 1-5 원자 또는 기에 의해 또한 저지되며 상기에서 규정한 치환기 둘 다를 갖는 상기에서 규정한 알킬 기로 추가 치환될 수 있다.

<40> "알케닐"이라는 용어는 다르게 규정하지 않는 한 시스 또는 트랜스 구조의 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직한 분지쇄 또는 비분지쇄형 불포화 탄화수소 기의 모노라디칼을 나타낸다. 바람직한 알케닐 기는 에테닐 또는 비닐($CH=CH_2$), 1-프로필렌 또는 알릴($-CH_2CH=CH_2$), 이소-프로필렌($-C(CH_3)=CH_2$), 비시클로[2.2.1]헵텐 등을 포함한다. 알케닐이 헤테로원자에 부착되는 경우에 이중 결합은 헤테로원자에 알파일 수 없다. 알케닐

기는 추가로 1개 이상의 치환기, 예컨대 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 옥소, 티오카르보닐, 카르복시, 아릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-S(O)_nR_5$ (여기서 n 및 R_5 는 초기에 규정한 것과 동일함), 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴로 치환될 수 있다. 정의로 강제하지 않는 한 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, $-CF_3$, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR_5$ (여기서, R_5 및 n 은 초기에 규정한 것과 동일함)로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3 치환기로 추가 치환될 수 있다.

<41> "알키닐"이라는 용어는 다르게 규정하지 않는 한 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직한 불포화 탄화수소의 모노라디칼을 나타낸다. 바람직한 알키닐 기는 에티닐($-C\equiv CH$), 프로파길(또는 프로피닐, $-CH_2C\equiv CH$) 등을 포함한다.

<42> 알키닐을 헤테로원자에 부착하는 경우에 삼중 결합은 헤테로원자에 알파일 수 없다. 알키닐 기는 추가로 1개 이상의 치환기, 예컨대 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 옥소, 티오카르보닐, 카르복시, 아릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-S(O)_nR_5$ (여기서 R_5 및 n 은 초기에 규정한 것과 동일함)으로 치환될 수 있다. 정의로 강제하지 않는 한 모든 치환기는 선택적으로 알킬, 카르복시, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR_5$ (여기서 R_5 및 n 은 초기에 규정한 것과 동일함)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3 치환기로 추가 치환될 수 있다.

<43> "시클로알킬"이라는 용어는 선택적인 올레핀 결합을 함유하는 단일 환형 고리 또는 복수 축합 고리를 갖는 3 내지 20개의 탄소 원자의 포화 또는 불포화 환형 알킬 기를 나타낸다. 이러한 시클로알킬 기는 예로서 단일 고리 구조, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로옥틸, 시클로프로필렌, 시클로부틸렌 등, 또는 복수 고리 구조, 예컨대 아다만타닐 및 비시클로[2.2.1]헵탄, 1,4-디옥사-스피로[4,5] 데칸 또는 시클로알킬 기(예를 들면 인단인 아릴 기가 융합됨) 등을 포함한다. 시클로알킬은 추가로 1개 이상의 치환기, 예컨대 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 옥소, 티오카르보닐, 카르복시, 아릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 아미노설포닐, 아미노카르보닐아미노, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-S(O)_nR_5$ (여기서 R_5 및 n 은 초기에 규정한 것과 동일함), 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로 치환될 수 있다. 정의로 강제하지 않는 한 모든 치환기는 선택적으로 알킬, 카르복시, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , $-NH_2$, 치환된 아미노, 시아노 및 $-S(O)_nR_5$ (여기서 R_5 및 n 은 초기에 규정한 것과 동일함)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3 치환기로 치환될 수 있다.

<44> "알콕시"라는 용어는 알킬이 상기에서 규정한 것과 동일한 0-알킬 기를 나타낸다.

<45> "알카릴"이라는 용어는 알킬(알킬은 초기에 규정한 것과 동일함) 부분을 통해 연결된 알킬-아릴을 나타내며, 상기 알킬 부분은 1-6의 탄소 원자를 함유하며, 아릴은 하기에 규정한 것과 동일하다.

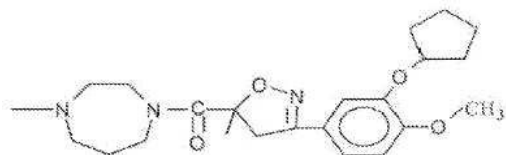
<46> "아릴"이라는 용어는 여기서 페닐, 나프틸, 2,3-디히드로-1H-인덴일 또는 인다닐 고리 등을 나타내며, 선택적으로 할로젠(F, Cl, Br, I), 히드록시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 옥소, $-S(O)_nR_5$ (여기서 R_5 는 초기에 규정한 것과 동일함), 시아노, 니트로, 카르복시, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴알킬, 아미노, $-NHCO$ 알킬, $-NHCOO$ 알킬, $-NHSO_2$ 알킬, 헤테로아릴알킬, 아실 또는 $(CH_2)_{0-3}C(=O)NR_xR_y$ (여기서 R_x 및 R_y 는 초기에 규정한 것과 동일함)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 치환기로 치환된다.

<47> 여기서 규정하는 "카르복시"라는 용어는 $-C(=O)O-R_6$ 를 나타내며, 여기서 R_6 는 예를 들면 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬일 수 있다.

<48> "헤테로아릴"이라는 용어는 다르게 규정하지 않는 한 1 내지 3 치환기(들), 예컨대 할로젠(F, Cl, Br, I), 히드록시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, $-S(O)_nR_5$ (여기서 n 및 R_5 는 초기에 규정한 것과 동일함), 알콕시, 알카릴, 시아노, 니트로, 아실 또는 $C(=O)NR_xR_y$ (여기서 R_x 및 R_y 는 초기에 규정한 것과 동일함)로 선택적

로 치환된 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자(들)로 8개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 비시클릭 방향족 기 또는 5개 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리 구조를 나타낸다. 헤테로아릴 기의 예로는 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 트리아지닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴 등, 예컨대 유사 산소, 황 및 혼합된 헤테로 원자 함유 기가 있다.

- <49> "헤테로시클릴"이라는 용어는 다르게 규정하지 않는 한 3개 내지 10개 원자를 갖는 포화 또는 불포화 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리를 나타내며, 상기 고리 중 1개 내지 3개의 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂, N 또는 N-산화물로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 대체되며, 선택적으로 5-6 고리 멤버의 헤테로아릴로 벤조 융합 또는 융합되며, 선택적으로 치환되고, 치환기는 할로젠(F, Cl, Br, I), 히드록시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 히드록시알킬, 시클로알킬, 카르복시, 아릴, 알콕시, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, 옥소, 알콕시알킬 또는 -S(O)_nR₅(여기서 n 및 R₅는 초기에 규정한 것과 동일함), 시아노, 니트로, -NH₂, 치환된 아미노, 아실 또는 -C(=O)NR_xR_y(여기서 R_x 및 R_y는 초기에 규정한 것과 동일함)일 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예로는 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 아자비시클로헥산, 디히드로피리디닐, 피페리디닐, 이속사졸릴, 피페라지닐, 디히드로벤조푸릴, 몰포리닐, 피롤리디닐, 옥세탄, 테트라히드로피라닐, 티에탄, 테트라히드로티오펜-1-옥시드, 테트라히드로티오펜, 이소인돌-디온, 디히드로인돌릴,



등이 있다.

- <50> "헤테로아크릴알킬"은 알킬-헤테로아릴 기를 나타내며, 알킬 및 헤테로아릴은 초기에 규정한 것과 동일하다.
- <51> "헤테로시클릴알킬"은 아킬-헤테로시클릴 기를 나타내며, 알킬 및 헤테로시클릴은 초기에 규정한 것과 동일하다.
- <52> 여기서 규정하는 "아실"이라는 용어는 -C(O)R"를 나타내며, R"는 수소, 알킬, 알카릴, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬이다.
- <53> "치환된 아미노"는 다르게 규정하지 않는 한은 -N(R_k)₂기를 나타내며, 여기서 각 R_k는 수소[R_k 기 둘 다는 ("NH₂"로 규정된) 수소가 아닌 것으로 제공됨], 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알카릴, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아실, -S(O)_mR₅(여기서 m 및 R₅는 상기에서 규정한 것과 동일함), -C(=O)NR_xR_y, -C(=O)OR_x(여기서 R_x 및 R_y는 초기에 규정한 것과 동일함) 또는 -NHC(=O)NR_yR_x(여기서 R_y 및 R_x는 초기에 규정한 것과 동일함)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- <54> 정의로 강제하지 않는다면 모든 치환기는 선택적으로 알킬, 알카릴, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 카르복시, 히드록시, 알콕시, 할로젠, -CF₃, 시아노, -C(=O)NR_xR_y, -O(C=O)NR_xR_y(여기서 R_x 및 R_y는 초기에 규정한 것과 동일함) 및 -OC(O)NR_xR_y, -S(O)_mR₅(여기서 R₅는 상기에서 규정한 것과 동일하며, m은 0, 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3 치환기로 추가 치환될 수 있다.

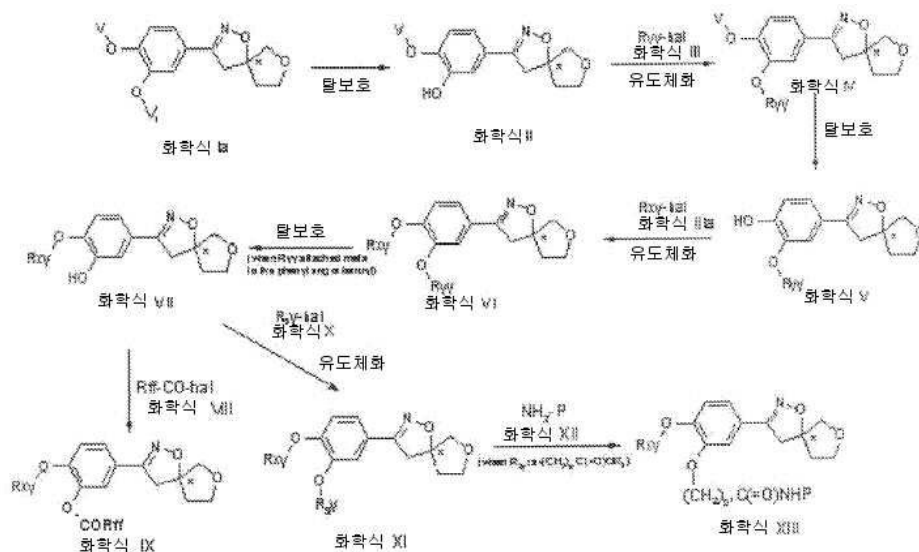
- <55> 본 발명의 화합물은 CNS 질병, 염증성 질환, 예컨대 AIDS, 천식, 관절염, 기관지염, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 건선, 알레르기 비염, 쇼크, 아토피 피부염, 크론병, 성인 호흡 부전 증후군(ARDS), 호산성 육아종, 알레르기성 결막염, 골관절염, 폐양성 대장염 및 특히 인간에서의 다른 염증성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

- <56> 또 다른 측면에 따르면 여기서 기재된 화합물의 제조 방법을 제공한다.

- <57> 발명의 상세한 설명

- <58> 본 발명의 화합물은 당업에 잘 공지되어 있는 기술에 의해서 제조할 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 하기에 나타낸 것과 같은 반응 순서를 따라 제조할 수 있다.

반응식 I



<59>

<60>

화학식 II, IV, V, VI, VII, IX, XI 및 XIII 화합물은 반응식 I에서 나타낸 것과 같은 절차를 따라 제조할 수 있다. 상기 반응은 화학식 Ia[여기서 *는 키랄 중심(라세미 또는 R 또는 S 이성질체)을 나타내며; V는 알킬이고, V₁은 시클로알킬임]의 화합물을 탈보호하여 화학식 II 화합물을 제조하며, 상기 화학식 II 화합물은 화학식 III[여기서 hal은 Br, Cl 또는 I이며; R_{xy}는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬, -(CH₂)_gCOOR₃, -(CH₂)_mCOR₃ 또는 -(CH₂)_gC(=O)NR_xR_y](여기서 R₃, g, m, R_x, R_y 및 g₁은 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물과 반응하여 화학식 IV 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 IV는 탈보호화되어 화학식 V 화합물을 제조하며, 상기 화학식 V는 화학식 IIIa 화합물과 반응하여 화학식 VI(여기서 hal은 Br, Cl 또는 I이며; R_{xy}는 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬일 수 있음) 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 VI는 (R_{xy}가 페닐 고리가 벤질인 메타에 부착되는 경우) 탈보호화되어 화학식 VII 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 VII는 화학식 VIII(R_{ff}가 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬이며, hal이 Br, Cl 또는 I임) 화합물과 반응하여 화학식 IX 화합물을 제조할 수 있다. 화학식 VII 화합물은 화학식 X(여기서 R_{xy}는 -(CH₂)_gC(=O)OR₃, -(CH₂)_mCOR₃, 알킬, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴알킬 또는 -(CH₂)_gC(=O)NR_xR_y일 수 있음) 화합물과 반응하여 화학식 XI 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 XI는 화학식 XII(여기서 P는 알킬, 아릴알킬, 시클로알킬, -C(=O)O아릴알킬, -C(=O)OC(CH₃)₃, -C(=O)OC(CH₃)₂CHBr₂ 또는 -C(=O)OC(CH₃)₂CCl₃로 이루어진 군으로부터 선택됨) 화합물과 반응하여 화학식 XIII 화합물을 제조할 수 있다.

<61>

화학식 II 화합물을 제조하기 위한 화학식 Ia 화합물의 탈보호 반응은 알루미늄 트리클로라이드, 알루미늄 트리브로마이드, 지르코늄 테트라클로라이드, 티탄 클로라이드 또는 트리클로로비스무틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 촉매로서 루이스산의 존재하에 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름 또는 탄소 테트라클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실시시킬 수 있다.

<62>

화학식 IV 화합물을 제조하기 위한 화학식 III 화합물과 화학식 II 화합물의 반응은 포타슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트 또는 소듐 비카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 디옥산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실시시킬 수 있다.

<63>

화학식 V 화합물을 제조하기 위한 화학식 IV 화합물의 탈보호 반응은 N,N-디메틸아세트아미드, 헥사메틸 포스포아미드 또는 디메틸포름아미드로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 소듐 에탄 티올레이트, 소듐 데칸 티올레이트, 소듐 도데칸 티올레이트, 소듐 티오크레졸레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제제로 실시시킬 수 있다.

<64>

화학식 VI 화합물을 제조하기 위한 화학식 IIIa 화합물과 화학식 V 화합물의 반응은 포타슘 카르보네이트, 소듐

카르보네이트 또는 소듐 비카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 디옥산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실행시킬 수 있다.

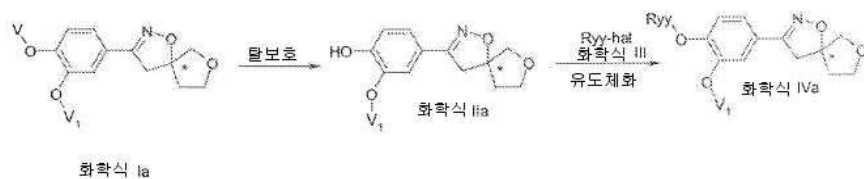
- <65> 화학식 VII 화합물을 제조하기 위한 화학식 VI 화합물의 탈보호 반응은 암모늄 포메이트 또는 팔라디움 히드록시드와 탄소 상의 팔라디움의 존재하에 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로필알콜로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실행시킬 수 있다.
- <66> 화학식 IX 화합물을 제조하기 위한 화학식 VIII 화합물과 화학식 VII 화합물의 반응은 소듐 히드라이드, 포타슘 히드라이드, 트리에틸 아민, 포타슘 카르보네이트 또는 소듐 비카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 디옥산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실행시킬 수 있다.
- <67> 화학식 XI 화합물을 제조하기 위한 화학식 X 화합물과 화학식 VII 화합물의 반응은 포타슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트 또는 소듐 비카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 디옥산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실행시킬 수 있다.
- <68> 화학식 XI 화합물을 화학식 XII 화합물과 반응시켜 화학식 XIII 화합물을 제조할 수 있다.
- <69> 개개 화합물을 하기에 나열하였다:
- <70> 3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]프로판-1-올 (화합물 2);
- <71> [2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세토니트릴 (화합물 3);
- <72> 4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 4);
- <73> 4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 5);
- <74> 5-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 6);
- <75> (5S 또는 5R)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 7);
- <76> (5R 또는 5S)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 8);
- <77> 2-(벤질옥시)-4-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페놀 (화합물 9);
- <78> 2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]에탄올 (화합물 10);
- <79> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 11);
- <80> 3-[3-(시클로헥실옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 12);
- <81> (5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 13);
- <82> (5S 또는 5R)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 14);
- <83> 에틸 [2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세테이트 (화합물 15);
- <84> 2-(시클로프로필메톡시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 65);
- <85> 4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-이소프로폭시페놀 (화합물 66);
- <86> (5R 또는 5S)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 67);
- <87> (5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 68);
- <88> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(2-몰포린-4-일메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 16);
- <89> 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 시클로헥산카르복실레이트 (화합물 17);
- <90> 5-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]펜타노산 (화합물 18);
- <91> 3-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물

19);

- <92> 3-[3-(시클로펜틸메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 20);
- <93> *N*-시클로프로필-2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세트아미드 (화합물 21);
- <94> 2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세트아미드 (화합물 22);
- <95> 2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]-*N*-메틸아세트아미드 (화합물 23);
- <96> 3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 24);
- <97> 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 시클로프로판카르복실레이트 (화합물 25);
- <98> 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 몰포린-4-카르복실레이트 (화합물 26);
- <99> 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 벤조에이트 (화합물 27);
- <100> 5-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시] 펜탄아미드 (화합물 28);
- <101> 3-[3-프로폭시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 29);
- <102> 3-[3-이소프로폭시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 30);
- <103> 3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 31);
- <104> 3-[3-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-2-일옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 32);
- <105> 5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페놀 (화합물 33);
- <106> 3-[3-메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 34);
- <107> 3-[3-에톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 35);
- <108> 3-[3-부톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 36);
- <109> 3-[3-(시클로헥실메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 37);
- <110> 3-{{2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시}메틸} 벤조니트릴 (화합물 38);
- <111> 2-{2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]에틸}-1*H*-이소인돌-1,3(2*H*)-디온 (화합물 39);
- <112> 3-[3-(시클로헥실옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 40);
- <113> 에틸 [5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세테이트 (화합물 41);
- <114> 3-[3-(시클로헥실메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 42);
- <115> Tert-부틸 [2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세테이트 (화합물 43);
- <116> *N*-시클로프로필-2-[5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세트아미드 (화합물 44);
- <117> *N*-벤질-2-[5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세트아미드 (화합물 47);

- <118> N-시클로펜틸-2-[5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세트아미드 (화합물 48);
- <119> (5S 또는 5R)-3-(3-이소프로폭시-4-메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 57);
- <120> (5S 또는 5R)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 58);
- <121> 2-(시클로프로필메톡시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 59);
- <122> 4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-이소프로폭시페놀 (화합물 60);
- <123> (5S 또는 5R)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 62);
- <124> (5S 또는 5R)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 63);
- <125> (5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 64);
- <126> (5S 또는 5R)-3-[3-(벤질옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 76);
- <127> 2-(벤질옥시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 77);
- <128> (5S 또는 5R)-3-[3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 78);
- <129> 3-[3-(벤질옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 90);
- <130> 2-(디플루오로메톡시)-5-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 91);
- <131> 5-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 92);
- <132> (5R 또는 5S)-3-[3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 126);
- <133> 2-(벤질옥시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 127);
- <134> (5R 또는 5S)-3-[3-(벤질옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 128);
- <135> 2-(디플루오로메톡시)-5-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 130);
- <136> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산화물.

반응식 II



- <137> 화학식 Ia
- <138> 화학식 IIa 및 IVa 화합물은 반응식 II에 나타난 것과 같은 절차를 따라 제조할 수 있다. 따라서 반응은 화학식 Ia(여기서 V 및 V₁은 초기에 규정한 것과 동일함)[여기서 *는 (라세미 또는 광학 활성인) 키랄 중심을 나타냄] 화합물을 탈보호하여 화학식 IIa 화합물을 제조하며, 상기 화학식 IIa는 화학식 III[여기서 hal은 Br, Cl 또는 I이며; Ryy는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 알카릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클릴알킬, -(CH₂)_gC(=O)NR_xR_y, -(CH₂)_mCOR₃ 또는 -(CH₂)_{g1}C(=O)OR₃(여기서 m, R₃, g, g₁, R_x 및 R_y은 초기에 규정한 것과 동일함)일 수 있음] 화합물과 반응하여 화학식 IVa의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.
- <139> 화학식 IIa 화합물을 제조하기 위한 화학식 Ia 화합물의 탈보호 반응은 N,N-디메틸아세트아미드, 헥사메틸 포스포아미드 또는 디메틸포름아미드로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 소듐 에탄 티올레이트, 소듐 테칸 티올레이트, 소듐 도데칸 티올레이트, 소듐 티오크레졸레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제제로 실행시

킬 수 있다.

<140> 화학식 IVa 화합물을 제조하기 위한 화학식 III 화합물과 화학식 IIa 화합물의 반응은 포타슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트 또는 소듐 비카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 디옥산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실행시킬 수 있다.

<141> 개개 화합물을 하기에 기재하였다:

<142> 2-(시클로펜틸옥시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 45);

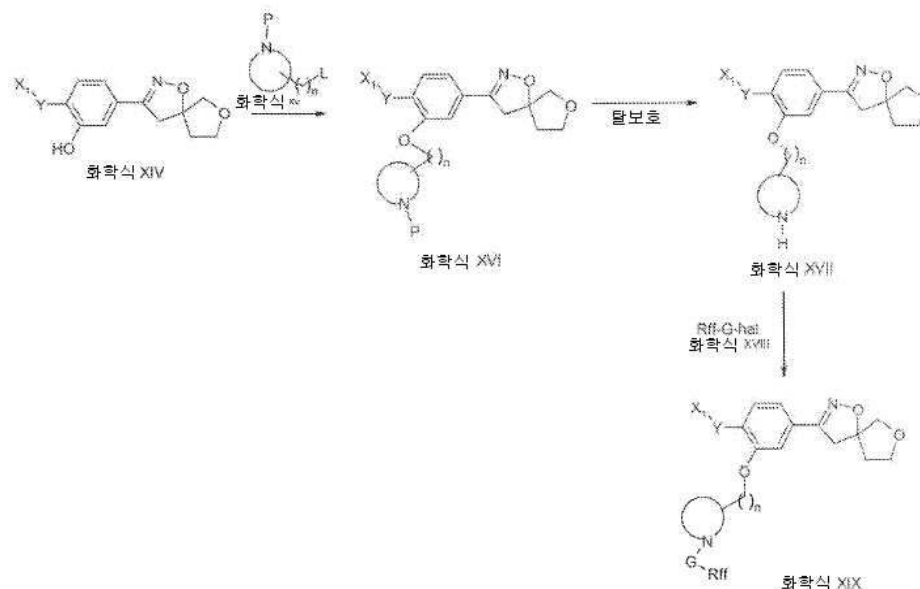
<143> 2-(시클로펜틸옥시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 46);

<144> (5R 또는 5S)-3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 56);

<145> (5S 또는 5R)-3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 61);

<146> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

반응식 III



<147>

<148> 화학식 XVII 및 XIX 화합물은 반응식 III에서 나타낸 절차에 따라 제조할 수 있다. 따라서 반응은 화학식 XIV (여기서 X_1 및 Y 는 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물과 화학식 XV (여기서 P 는 초기에 규정한 것과 동일하며, L 은 $hal(Br, Cl \text{ 또는 } I)$, $-O메틸$, $-O토실$ 또는 $-O트리플릴로$ 이루어진 군으로부터 선택된 이탈기임) 화합물을 반응시켜 화학식 XVI (여기서 n 은 0-2의 정수임) 화합물을 제조하는 단계를 포함하며, 상기 화학식 XVI는 화학식 XVII 화합물을 제조하기 위해 탈보호될 수 있으며, 상기 화학식 XVII 화합물은 화학식 XVIII (여기서 G 는 $-CO$ 또는 $-SO_2$ 이며, Rff 는 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물과 반응하여 화학식 XIX 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.

<149> 화학식 XVI 화합물을 제조하기 위한 화학식 XIV 화합물과 화학식 XV 화합물의 반응은 포타슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트 또는 소듐 비카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 디옥산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실행시킬 수 있다.

<150> 화학식 XVII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XVI (P 가 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 또는 $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$ 인 경우) 화합물의 탈보호 반응은 예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로필알콜, 테트라히드로푸란 또는 에테르의 히드

로클로르산 용액에서 실행시킬 수 있다.

- <151> 대안적으로 화학식 XVII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XVI(P가 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 또는 $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$ 인 경우) 화합물의 탈보호 반응은 디클로로메탄에서 트리플루오로아세트산으로 실행시킬 수 있다.
- <152> 화학식 XVII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XVI(P가 $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$ 인 경우) 화합물의 탈보호 반응은 초친 핵체(예를 들면 리튬 코발트(I) 프탈로시아닌, 아연 및 아세트산 또는 코발트 프탈로시아닌)에 의해 실행시킬 수 있다.
- <153> 화학식 XVII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XVI(P가 아랄킬인 경우) 화합물의 탈보호 반응은 암모늄 포메이트 용액, 시클로헥센 또는 포름산으로 이루어진 군으로부터 선택된 수소 가스 공급원과 탄소 상 팔라듐 또는 수소 가스의 존재하에 탄소 상의 팔라듐의 존재하에 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로필알콜로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실행시킬 수 있다.
- <154> 화학식 XIX 화합물을 제조하기 위한 화학식 XVIII 화합물과 화학식 XVII 화합물의 반응은 포타슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트 또는 소듐 비카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 디옥산으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매에서 실행시킬 수 있다.
- <155> 개개 화합물을 하기에 기재하였다:
- <156> 3-[3-[(1S)-1-벤질피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 1);
- <157> Tert-부틸 4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 49);
- <158> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(피페리딘-4-일옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 50);
- <159> 3-{3-[(1S)-1-아세틸피페리딘-4-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 51);
- <160> Tert-부틸 (3S)-3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 52);
- <161> Tert-부틸 (3R)-3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 53);
- <162> Tert-부틸 3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 54);
- <163> Tert-부틸 (2S)-2-{[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 55);
- <164> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(1S)-피롤리딘-3-일옥시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염(화합물 69);
- <165> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 70);
- <166> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(2R)-피롤리딘-2-일메톡시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염(화합물 71);
- <167> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-[(2R)-1-프로피오닐피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 72);
- <168> 3-[3-[(1S)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 73);
- <169> 3-[3-[(1S)-1-벤질피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화

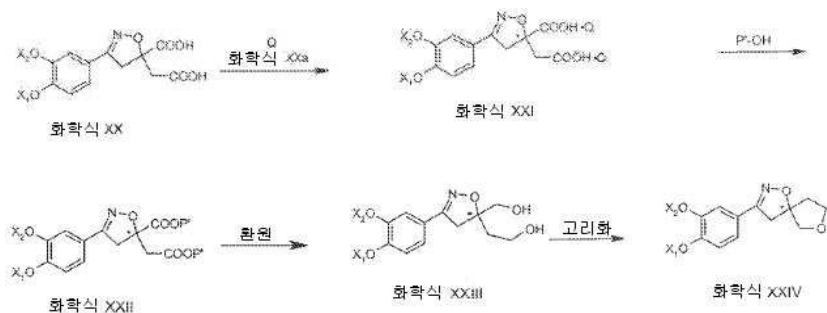
합물 74);

- <170> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-[(3S)-1-프로피오닐피롤리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 75);
- <171> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(1-프로피오닐피페리딘-4-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 79);
- <172> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(4-플루오로벤조일)피페리딘-4-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 80);
- <173> 3-[3-{[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 81);
- <174> 3-[3-{[1-(시클로펜틸카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 82);
- <175> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-({1-[(트리플루오로메틸)설포닐]피페리딘-4-일}옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 83);
- <176> 3-{3-[(1-아세틸피페리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 84);
- <177> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(1-프로피오닐피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 85);
- <178> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(4-플루오로벤조일)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 86);
- <179> 3-[3-{[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 87);
- <180> 3-[3-{[1-(시클로펜틸카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 88);
- <181> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(에틸설포닐)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 89);
- <182> 3-[3-{[(3S)-1-아세틸피롤리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 93);
- <183> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(피페리딘-3-일옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 94);
- <184> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(페닐카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 95);
- <185> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(몰포린-4-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 96);
- <186> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(페닐카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 97);
- <187> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(몰포린-4-일카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 98);
- <188> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-({1-[(트리플루오로메틸)설포닐]피페리딘-3-일}옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 99);
- <189> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-[(2R)-1-(페닐카르보닐)피롤리딘-2-일]메톡시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 100);
- <190> 3-[3-{[(2R)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨

(화합물 101);

- <191> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-[[(2R)-1-프로파노일피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 102);
- <192> 3-[3-[[(2R)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 103);
- <193> 3-[3-[[(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 104);
- <194> 3-[3-[[(3S)-1-(시클로펜틸카르보닐)피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 105);
- <195> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-((3R)-1-[(4-플루오로페닐)카르보닐]피롤리딘-3-일)옥시]페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 106);
- <196> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

반응식 IV

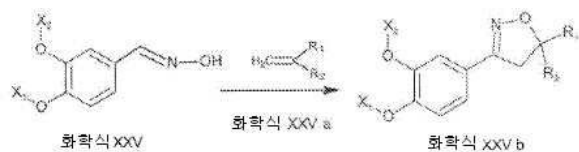


- <197>
- <198> 화학식 XXIV 화합물은 반응식 IV에서 나타난 절차를 따라 제조할 수 있다. 따라서 화학식 XX(여기서 X_1 및 X_2 는 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물은 화학식 XXa(여기서 Q는 L-에페드린, D-에페드린, (+)-브루시안, (-)-브루시안, (1S,2R) (-)-시스-1-아미노-2-인다놀, (1R,2S)(+)-시스-1-아미노-2-인다놀, (1R,2R)-(-)-1,2-디아미노-2-인다놀, 시클로헥산 또는 (1S,2S)-(+)-1,2-디아미노 시클로헥산, α -메틸벤질아민 또는 β -메틸벤질아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 키랄 분해 제제임) 화합물과 반응하여 화학식 XXI[여기서 *는 (라세미 또는 광학 활성인) 키랄 중심임] 화합물을 제조하며, 화학식 P'-OH 화합물로의 보호를 실행하여 화학식 XXII(P'는 알킬 또는 아릴일 수 있음) 화합물을 제조하며, 화학식 XXIII 화합물을 제조하기 위해서 환원을 실행시키며, 화학식 XXIV 화합물을 제조하기 위해 고리화를 진행시킨다.
- <199> 화학식 XX 화합물은 화학식 XXa 화합물과 반응시켜 유기 용매, 예를 들면 아세톤, 에탄올, 이소프로필 알콜, 메탄올, 아세토니트릴, tert-부틸 알콜, 에틸 아세테이트, 디옥산, 디클로로메탄 또는 클로로포름에서 화학식 XXI 화합물을 제조할 수 있다.
- <200> 화학식 XXII 화합물을 제조하기 위한 화학식 P'-OH 화합물로의 화학식 XXI 화합물의 보호는 할로젠화 제제, 예를 들면 티오닐 클로라이드, 옥살일 클로라이드, 포스포르스 펜타클로라이드 또는 포스포르스 트리클로라이드로 실행시킬 수 있다.
- <201> 유기 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디에틸 에테르 또는 디옥산에서 리튬 알루미늄 하이드라이드, 소듐 보로하이드라이드, 보란 디메틸일 설파이드 또는 리튬 보로하이드라이드로 이루어진 군으로부터 선택된 환원제로 화학식 XXII 화합물을 환원시켜 화학식 XXIII 화합물을 제조한다.
- <202> 대안적으로 화학식 XXIII 화합물은 또한 화학식 XXII 화합물의 유리산 형태를 환원시켜 제조할 수도 있다.
- <203> 유기 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디옥산 또는 디에틸 에테르에서 산화환원 쌍의 존재하에 화학식 XXIII 화합물을 고리화하여 화학식 XXIV 화합물을 제조한다. 산화환원 쌍의 산화 부분은 디이소프로필아조디카르복실레이트(DIAD), 디에틸아조디카르복실레이트(DEAD), N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복실레이트

이트(TMAD), 1,1'-(아조디카르보닐)디페리딘(ADDP), 시아노메틸렌트리부틸포스포란(CMBP), 4,7-디메틸-3,5,7-헥사히드로-1,2,4,7-테트라조신-3,8-디온(DHTD) 또는 N,N,N',N'-테트라이소프로필아조디카르복사미드(TIPA)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 산화환원 쌍의 환원 부분은 트리알킬포스핀(예컨대 트리부틸포스핀), 트리아릴포스핀(예를 들면 트리페닐포스핀), 트리스클로알킬포스핀(예를 들면 트리스클로헥실포스핀) 또는 테트라헥테로아릴포스핀으로 이루어진 군으로부터 선택된 포스핀이다. 아릴, 알킬 또는 헥테로아릴 치환기와 포스핀 시약도 또한 사용할 수 있다(예를 들면 디페닐피리디닐포스핀).

- <204> 반응식 IV에 따라 제조할 수 있는 개개 화합물은 하기에 기재하였다:
- <205> 4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 4);
- <206> 4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 5);
- <207> 5-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 6);
- <208> (5S 또는 5R)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 7);
- <209> (5R 또는 5S)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 8);
- <210> (5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 13);
- <211> (5S 또는 5R)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 14);
- <212> (5R 또는 5S)-3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 56);
- <213> (5S 또는 5R)-3-(3-이소프로폭시-4-메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 57);
- <214> (5S 또는 5R)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 58);
- <215> 2-(시클로프로필메톡시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 59);
- <216> 4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-이소프로폭시페놀 (화합물 60);
- <217> (5S 또는 5R)-3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 61);
- <218> (5S 또는 5R)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 63);
- <219> (5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 64);
- <220> 2-(시클로프로필메톡시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 65);
- <221> 4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-이소프로폭시페놀 (화합물 66);
- <222> (5R 또는 5S)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 67);
- <223> (5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 68);
- <224> (5S 또는 5R)-3-[3-(벤질옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 76);
- <225> 2-(벤질옥시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 77);
- <226> (5S 또는 5R)-3-[3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 78);
- <227> 2-(디플루오로메톡시)-5-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 91);
- <228> 5-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 92);
- <229> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

반응식 V



<230>

<231> 화학식 XXV b 화합물은 반응식 V에서 나타낸 절차를 따라 제조할 수 있다. 반응은 화학식 XXV 화합물과 화학식 XXV 화합물을 반응시켜 화학식 XXV b 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.

<232> 화학식 XXV b 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXV 화합물과 화학식 XXV 화합물의 반응은 유기 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭사이드에서 1개 이상의 시약, 예를 들면 소듐 하이포클로라이트, N-브로모숙신이미드, N-클로로숙신이미드 또는 이의 혼합물의 존재하에 실시시킬 수 있다.

<233> 상기 반응식으로 제조하는 개개 화합물은 하기와 같다:

<234> {3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-4,5-디히드로이속사졸-5,5-디일}디메탄올 (화합물 107);

<235> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,8-디옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센 (화합물 111);

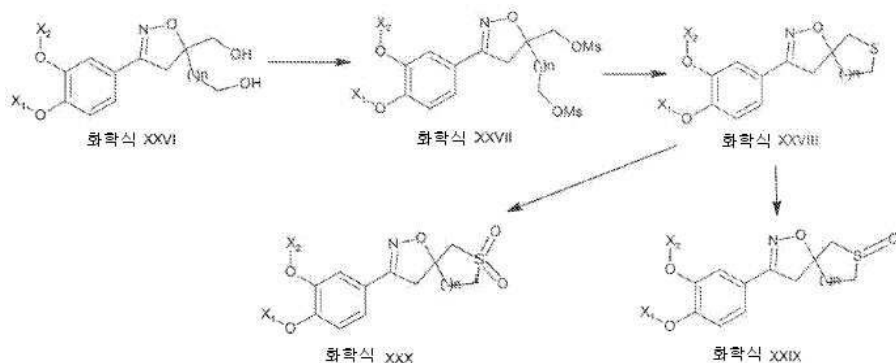
<236> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 (화합물 115);

<237> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 116);

<238> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센 (화합물 117);

<239> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

반응식 VI



<240>

<241> 화학식 XXVIII, XXIX 및 XXX 화합물들은 반응식 VI에 나타낸 절차에 따라 제조할 수 있다. 반응은 화학식 XXVI(여기서 X1 및 X2는 초기에 규정한 것과 동일하며, n은 0-2의 정수임) 화합물을 메실화하여 화학식 XXVII 화합물을 제조하는 단계를 포함하며, 상기 화학식 XXVII 화합물은 고리화하여 화학식 XXVIII 화합물을 제조하며, 상기 화학식 XXVIII 화합물을 산화하여 화학식 XXIX 및 XXX 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.

<242> 화학식 XXVII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXVI 화합물의 메실화는 용매, 예를 들면 디클로로메탄, 클로로폼, 테트라히드로푸란 또는 아세토니트릴에서 예를 들면 트리에틸아민, 피리딘, 2,6-루티덴, 디이소프로필 에틸아민 또는 이의 혼합물의 염기 중 1개 이상의 존재하에 1개 이상의 메실화 제제, 예를 들면 메탄설폰일 클로라이드, 메탄설폰산 무수물, 트리플루오로메탄설폰산 무수물, p-톨루엔 설폰일 클로라이드 또는 이의 혼합물의 존재하에 실시시킬 수 있다.

<243> 화학식 XXVIII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXVII 화합물의 고리화는 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 또는 디클로로메탄에서 1개 이상의 히드레이트화 또는 무수물 알칼리 금속 설파이드, 예를 들면 소듐 설파이드의 존재하에 실시시킬 수 있다.

<244> 화학식 XXIX 및 XXX 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXVIII 화합물의 산화는 용매, 예를 들면 메탄올, 디클로로

메탄, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 물 또는 이의 혼합물에서 1개 이상의 산화제, 예를 들면 소듐 페리odate이트, m-클로로퍼옥시벤조산, tert-부틸 히드로퍼옥사이드 또는 이의 혼합물의 존재하에 실행시킬 수 있다.

<245> 상기 반응식으로 제조하는 개개 화합물을 하기에 나열하였다:

<246> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-7-티아-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 108);

<247> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-7-티아-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 7-옥시드 (화합물 109);

<248> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-2-티아-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 (화합물 110);

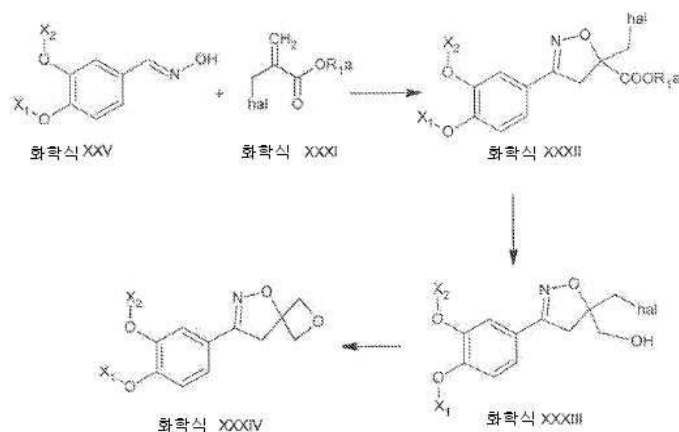
<249> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-2-티아-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 2-옥시드 (화합물 113);

<250> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-7-티아-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 7,7-디옥시드 (화합물 114);

<251> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-2-티아-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 2,2-디옥시드 (화합물 120);

<252> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

반응식 VII



<253>

<254> 화학식 XXXIV 화합물은 반응식 VII에 나타난 절차에 따라 제조할 수 있다. 따라서 화학식 XXV(여기서 X_1 및 X_2 는 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물은 화학식 XXXI(여기서 R_{1a} 는 알킬이며, hal은 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물과 반응하여 화학식 XXXII 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 XXXII 화합물을 환원시켜 화학식 XXXIII 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 XXXIII 화합물을 고리화하여 화학식 XXXIV 화합물을 제조할 수 있다.

<255> 화학식 XXXII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXV 화합물과 화학식 XXXI 화합물의 반응은 용매, 예를 들면 디클로로메탄, 클로로포름 또는 이의 혼합물에서 1개 이상의 시약, 예를 들면 소듐 하이포클로라이트, N-브로모숙신이미드, N-클로로숙신이미드 또는 이의 혼합물의 존재하에 예를 들면 1,3-이극성 고리첨가 반응에 의해서 실행시킬 수 있다.

<256> 화학식 XXXIII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXII 화합물의 환원은 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 이의 혼합물에서 1개 이상의 환원제, 예를 들면 소듐 보로히드라이드, 리튬 알루미늄 히드라이드, 보란 디메틸릴 설파이드 또는 이의 혼합물의 존재하에 실행시킬 수 있다.

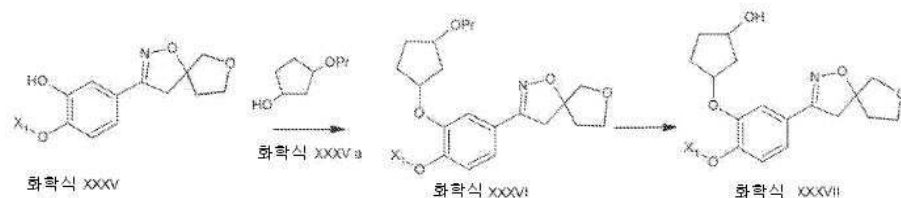
<257> 화학식 XXXIV 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXIII 화합물의 고리화는 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 물 또는 이의 혼합물에서 1개 이상의 알칼리 금속 히드록사이드, 예를 들면 소듐 히드록사이드, 포타슘 히드록사이드, 리튬 히드록사이드, 알칼리 금속 카르보네이트, 예를 들면 소듐 카르보네이트 또는 포타슘 카르보네이트, 알칼리 금속 알콕사이드, 예를 들면 포타슘 t-부톡사이드, 알칼리 금속 히드라이드, 예를 들면 소듐 히드라이드 또는 이의 혼합물의 존재하에 실행시킬 수 있다.

<258> 상기 반응식으로 제조되는 개개 화합물은 하기와 같다:

<259> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-2,5-디옥사-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 (화합물 123);

<260> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

반응식 VIII



<261>

<262> 화학식 XXXVII 화합물은 반응식 VIII에 나타난 절차를 따라 제조할 수 있다. 따라서 화학식 XXXV(여기서 X_1 은 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물은 화학식 XXXV 화합물과 반응하여 화학식 XXXVI(여기서 Pr은 보호기, 예를 들면 tert-부틸 디메틸 실릴일 수 있음) 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 XXXVI 화합물은 탈보호시켜 화학식 XXXVII 화합물을 제조할 수 있다.

<263> 화학식 XXXVI 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXV 화합물과 화학식 XXXV 화합물의 반응은 산화환원 쌍의 존재 하에 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메톡시 에탄, 디옥산 또는 디에틸 에테르에서 실행시킬 수 있다. 산화환원 쌍의 산화 부분은 디이소프로필 아조디카르복실레이트(DIAD), 디에틸아조디카르복실레이트(DEAD), N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복실레이트(TMAD), 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(ADDP), 시아모메틸렌트리부틸포스포란(CMBP), 4,7-디메틸-3,5,7-헥사히드로-1,2,4,7-테트라조신-3,8-디온(DHTD) 또는 N,N,N',N'-테트라이소프로필아조디카르복사미드(TIPA)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 산화환원 쌍의 환원 부분은 트리알킬포스핀(예컨대 트리부틸포스핀), 트리아릴포스핀(예를 들면 트리페닐포스핀), 트리시클로알킬포스핀(예를 들면 트리시클로헥실포스핀) 또는 테트라헤테로아릴포스핀으로 이루어진 군으로부터 선택된 포스핀이다. 아릴, 알킬 또는 헤테로아릴 치환기와 결합하는 포스핀 시약도 또한 사용할 수 있다(예를 들면 디페닐피리딜포스핀).

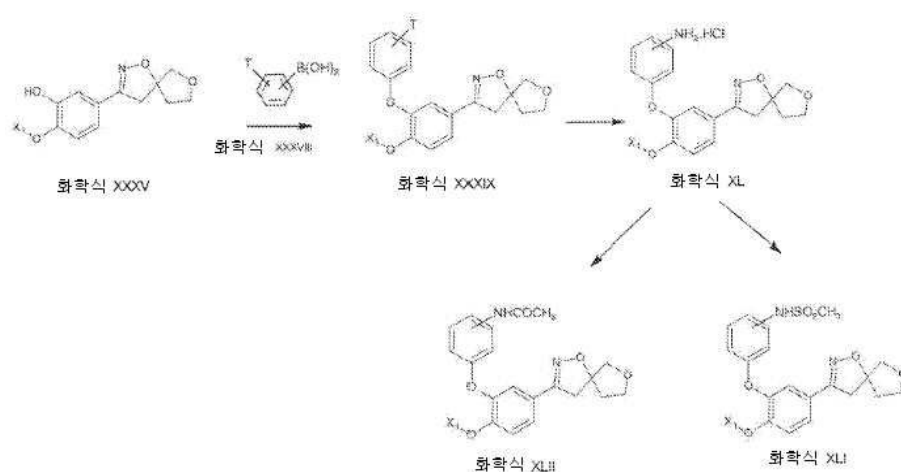
<264> 화학식 XXXVII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXVI 화합물의 탈보호 반응은 산, 예를 들면 히드로클로르산의 존재하에 용매, 예를 들면 메탄올 또는 에탄올에서 실행시킬 수 있다.

<265> 상기 반응식으로 제조되는 개개 화합물은 하기이다:

<266> 3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]시클로펜타놀 (화합물 129);

<267> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

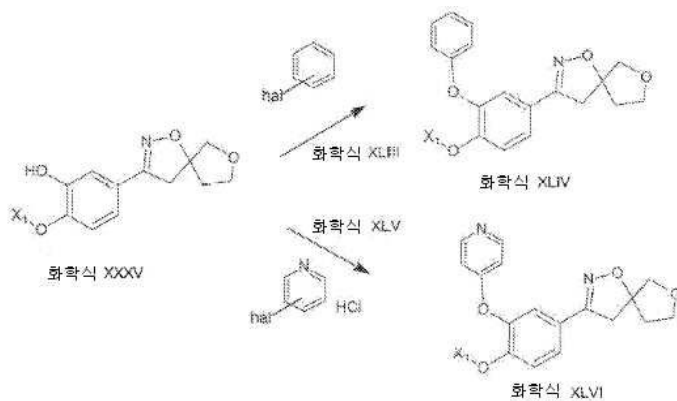
반응식 IX



<268>

- <269> 화학식 XXXIX, XL, XLI 및 XLII 화합물은 반응식 IX에 나타난 절차에 따라 제조할 수 있다. 따라서 화학식 XXXV(여기서 X_1 은 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물은 화학식 XXXVIII(여기서 T는 할로젠, 알콕시, 알킬 또는 -NHC(=O)알킬일 수 있음) 화합물과 반응시켜 화학식 XXXIX 화합물을 제조할 수 있으며, (T가 -NHC(=O)알킬인 경우) 탈보호시켜 화학식 XL 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 XL 화합물은
- <270> (a) 메실화시켜 화학식 XLI 화합물을 제조하고,
- <271> (b) 아실화시켜 화학식 XLII 화합물을 제조할 수 있다.
- <272> 화학식 XXXIX 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXV 화합물과 화학식 XXXVIII 화합물의 반응은 용매, 예를 들면 디클로로메탄, 아세토니트릴 또는 톨루엔에서 전이 금속 공급원, 예를 들면 구리 아세테이트 또는 원소 구리의 존재하에 실행시킬 수 있다.
- <273> 화학식 XXXIX 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXV 화합물과 화학식 XXXVIII 화합물의 반응은 염기, 예를 들면 트리에틸 아민, 트리메틸 아민, 피리딘 또는 후니그 염기(Hunig's base)의 존재하에 실행시킬 수 있다.
- <274> 화학식 XXXIX 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXV 화합물과 화학식 XXXVIII 화합물의 반응은 예를 들면 4 Å 분자체의 존재하에 실행시킬 수 있다.
- <275> 화학식 XL 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXIX 화합물의 탈보호 반응은 산, 예를 들면 히드로클로르산의 존재하에 용매, 예를 들면 메탄올 또는 에탄올에서 실행시킬 수 있다.
- <276> 화학식 XLI 화합물을 제조하기 위한 화학식 XL 화합물의 메실화는 용매, 예를 들면 피리딘, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디메틸포름아미드 또는 디메틸아세트아미드에서 염기, 예를 들면 피리딘, 트리에틸 아민, 디이소프로필 에틸 아민 또는 포타슘 카르보네이트의 존재하에 1개 이상의 메실화제, 예를 들면 메탄설폰닐 클로라이드, 메탄설폰산 무수물, 트리플루오로메탄설폰산 무수물, p-톨루엔 설폰닐 클로라이드 또는 이의 혼합물의 존재하에 실행시킬 수 있다.
- <277> 화학식 XLII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XL 화합물의 아실화는 용매, 예를 들면 피리딘, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 디메틸포름아미드 또는 디메틸아세트아미드에서 아세트산 무수물을 사용하여 실행시킬 수 있다.
- <278> 화학식 XLII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XL 화합물의 아실화는 염기, 예를 들면 피리딘, 트리에틸 아민, 디이소프로필 에틸 아민 또는 포타슘 카르보네이트의 존재하에 실행시킬 수 있다.
- <279> 상기 반응기에 의해 제조되는 개개 화합물을 하기에 나열하였다:
- <280> 4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아닐린의 하이드로클로라이드 염 (화합물 124);
- <281> tert-부틸 {4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐} 카르바메이트 (화합물 125);
- <282> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(4-플루오로페녹시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 131);
- <283> 3-[3-(4-클로로페녹시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 132);
- <284> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 133);
- <285> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 134);
- <286> N-{4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐} 아세트아미드 (화합물 135);
- <287> N-{4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐} 메탄 설폰아미드 (화합물 136);
- <288> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

반응식 X



<289>

<290> 화학식 XLIV 및 XLVI 화합물은 반응식 X에 나타난 절차에 따라 제조할 수 있다. 따라서 화학식 XXXV(여기서 X_1 은 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물은

<291> (a) 화학식 XLIII (여기서 hal은 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물과 반응하여 화학식 XLIV 화합물을 제조할 수 있으며,

<292> (b) 화학식 XLV(여기서 hal은 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물과 반응하여 화학식 XLVI 화합물을 제조할 수 있다.

<293> 화학식 XLIV 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXV 화합물과 화학식 XLIII 화합물의 반응은 용매, 예를 들면 피리딘에서 구리 분말의 존재하에 예를 들면 울만 커플링 조건하에서 실행시킬 수 있다.

<294> 화학식 XLIV 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXV 화합물과 화학식 XLIII 화합물의 반응은 염기, 예를 들면 포타슘 카르보네이트 또는 세슘 카르보네이트의 존재하에 실행시킬 수 있다.

<295> 화학식 XLVI 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXXV 화합물과 화학식 XLV 화합물의 반응은 용매, 예를 들면 디메틸 설펝사이드, 디메틸 포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드에서 염기, 예를 들면 포타슘 플루오라이드 또는 세슘 카르보네이트의 존재하에 실행시킬 수 있다.

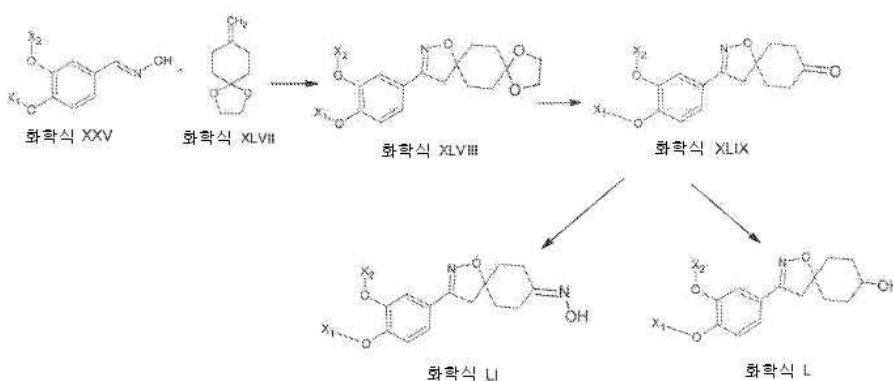
<296> 상기 반응식으로 제조되는 개개 화합물은 하기에 나열하였다:

<297> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-페녹시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 112);

<298> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(피리딘-4-일옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 137);

<299> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

반응식 XI



<300>

<301> 화학식 XLVIII, XLIX, L 및 LI 화합물은 상기 반응기 XI에 나타난 절차에 따라 제조할 수 있다. 따라서 화학식 XXV(여기서 X_1 및 X_2 는 초기에 규정한 것과 동일함) 화합물은 화학식 XLVII 화합물과 반응하여 화학식 XLVIII 화

합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 XLVIII 화합물은 탈보호되어 화학식 XLIX 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 화학식 XLIX 화합물은

<302> (a) 환원되어 화학식 L 화합물을 제조하고,

<303> (b) 히드록시아민 히드로클로라이드와 반응하여 화학식 LI 화합물을 제조할 수 있다.

<304> 화학식 XLVIII 화합물을 제조하기 위한 화학식 XXV 화합물과 화학식 XLVII 화합물의 반응은 용매, 예를 들면 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭사이드에서 1개 이상의 시약, 예를 들면 소듐 하이포클로라이트, N-브로모숙신이미드, N-클로로숙신이미드 또는 이의 혼합물의 존재하에 실행시킬 수 있다.

<305> 화학식 XLIX 화합물을 제조하기 위한 화학식 XLVIII 화합물의 탈보호 반응은 용매, 예를 들면 디클로로메탄, 물 또는 이의 혼합물에서 1개 이상의 산, 예를 들면 트리플루오로아세트산, p-톨루엔 설폰산 또는 이의 혼합물의 존재하에 실행시킬 수 있다.

<306> 화학식 L 화합물을 제조하기 위한 화학식 XLIX 화합물의 환원은 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 메탄올, 에탄올 또는 이의 혼합물에서 환원제, 예를 들면 소듐 보로히드라이드, 리튬 알루미늄 히드라이드, 소듐 트리아세톡시 보로히드라이드 또는 L-셀렉트라이드의 존재하에 실행시킬 수 있다.

<307> 화학식 LI 화합물을 제조하기 위한 화학식 XLIX 화합물과 히드록시아민 히드로클로라이드의 반응은 용매, 예를 들면 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드 또는 이의 혼합물에서 1개 이상의 염기, 예를 들면 알칼리 금속 카르보네이트, 예를 들면 포타슘 카르보네이트 또는 소듐 카르보네이트, 알칼리 금속 아세테이트, 예를 들면 소듐 아세테이트 또는 이의 혼합물의 존재하에 실행시킬 수 있다.

<308> 상기 반응식에 의해 제조되는 개개 화합물은 하기에 나열하였다:

<309> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,9,12-트리옥사-2-아자디스피로[4.2.4.2]테트라데-2-센 (화합물 118);

<310> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-온 (화합물 119);

<311> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-온 옥심 (화합물 121);

<312> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-올 (화합물 122);

<313> 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 다형 또는 N-산 화물.

<314> 목적한다면 화학식 I의 화합물, 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 입체이성질체, 호변체, 라세미체, 프로드러그, 대사산물, 다형 또는 N-산화물은 1개 이상의 다른 치료제와 결합하여 사용하는 것이 유리할 수 있다. 본 발명의 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적 허용가능한 염, 약학적 허용가능한 용매화물, 입체이성질체, 호변체, 라세미체, 프로드러그, 대사산물, 다형 또는 N-산화물과 결합하여 사용할 수 있는 다른 치료제의 예로는 이에 제한하지는 않지만 코르티코스테로이드, β 2-작용제(agonists), 무스카린 수용체 길항제, 항콜린제(anticholinergics), 항알레르기제, PAF 길항제, EGFR 키나제 저해제, p38 MAP 키나제 저해제, 부가(additional) PDE-IV 저해제, 키나제 저해제, 도파민 수용체 길항제, 히스타민, 진해제, 류코트리엔 길항제, 5-리폭시게나제 저해제, 케모킨 저해제 또는 이의 배합물이 있다.

<315> 여기서 기재하고 있는 1개 이상의 β 2-작용제는 당업에 기재된 것으로부터 선택할 수 있다. β 2-작용제는 U.S. 특허 번호 3,705,233; 3,644,353; 3,642,896; 3,700,681; 4,579,985; 3,994,974; 3,937,838; 4,419,364; 5,126,375; 5,243,076; 4,992,474; 및 4,011,258에 기재된 1개 이상의 화합물을 포함할 수 있다.

<316> 적당한 β 2-작용제는 예를 들면 1개 이상의 알부테롤(albuterol), 살부타몰(salbutamol), 빌톨테롤(bitolterol), 피부테롤(pirbuterol), 레보살부타몰(levosalbutamol), 톨로부테롤(tulobuterol), 터부탈린(terbutaline), 밤부테롤(bambuterol), 메타프로테레놀(metaproterenol), 페노테롤(fenoterol), 살메테롤(salmeterol), 카모테롤(carmoterol), 알포모테롤(arformoterol), 포르모테롤(formoterol) 및 이의 약학적 허용가능한 염 또는 이의 용매화물을 포함한다.

<317> 여기서 기재하는 코르티코스테로이드는 당업에 기재되어 있는 것으로부터 선택할 수 있다. 적당한 코르티코스테로이드는 U.S. 특허 번호 3,312,590; 3,983,233; 3,929,768; 3,721,687; 3,436,389; 3,506,694; 3,639,434; 3,992,534; 3,928,326; 3,980,778; 3,780,177; 3,652,554; 3,947,478; 4,076,708; 4,124,707; 4,158,055; 4,298,604; 4,335,121; 4,081,541; 4,226,862; 4,290,962; 4,587,236; 4,472,392; 4,472,393; 4,242,334;

4,014,909; 4,098,803; 4,619,921; 5,482,934; 5,837,699; 5,889,015; 5,278,156; 5,015,746; 5,976,573; 6,337,324; 6,057,307; 6,723,713; 6,127,353; 및 6,180,781에 기재된 1개 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 상기 특허의 상세한 설명은 이의 전문이 참고문헌으로 여기에 혼입되어 있다.

<318> 적당한 코르티코스테로이드는 예를 들면 1개 이상의 알클로메타손(alclometasone), 암시노니드(amcinonide), 아멜로메타손(amelometasone), 베클로메타손(beclometasone), 베타메타손(betamethasone), 부테소니드(budesonide), 시클레소니드(ciclesonide), 클로베타솔(clobetasol), 클로티카손(cloticasone), 시클로메타손(cyclomethasone), 데플라자코르트(deflazacort), 데프로돈(deprodone), 텍스부테소니드(dexbudesonide), 디플로라손(diflorasone), 디플루프레드네이트(difluprednate), 플루티카손(fluticasone), 플루이소리드(flunisolide), 할로메타손(halometasone), 할로프레돈(halopredone), 히드로코르티손(hydrocortisone), 히드로코르티손(hydrocortisone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 모메타손(mometasone), 프레드니카르베이트(prednicarbate), 프레드니솔론(prednisolone), 리메솔론(rimexolone), 티속크로톨(tixocortol), 트리암시놀론(triamcinolone), 톨테로딘(tolterodine), 옥시부티닌(oxybutynin), 울로베타솔(ulobetasol), 로플레포니드(rofleponide), GW 215864, KSR 592, ST-126, 텍사메타손(dexamethasone) 및 약학적 허용가능한 염, 이의 용매화물을 포함할 수 있다. 바람직한 코르티코스테로이드는 예를 들면 플루이소리드(flunisolide), 베클로메타손(beclometasone), 트리암시놀론(triamcinolone), 부테소니드(budesonide), 플루티카손(fluticasone), 모메타손(mometasone), 시클레소니드(ciclesonide) 및 텍사메타손(dexamethasone), 와일 부테소니드(while budesonide), 플루티카손(fluticasone), 모메타손(mometasone), 시클레소니드(ciclesonide)를 포함한다. 가능한 염 또는 유도체의 예로는 소듐 염, 설포벤조에이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 디히드로겐 포스페이트, 팔미테이트, 피발레이트 또는 푸로에이트를 포함한다. 몇몇 경우에는 코르티코스테로이드는 또한 이들의 하이드레이트 형태로 발생할 수 있다.

<319> 적당한 무스카린 수용체 길항제는 무스카린 콜린성 수용체의 직접적 또는 간접적인 블록 활성인 기제를 포함한다. 예로는 이에 제한하지는 않지만 W004/004629, W004/005252, W004/089900, W004/89364에 기재된 화합물, 제4 아민[예를 들면 메탄테린(methantheline), 이프라트로피움(ipratropium), 프로판테린(propanteline)], 제3 아민[예를 들면 디시클로민(dicyclomine), 스코폴라민(scopolamine)] 및 3환 아민[예를 들면 텔렌제핀(telenzepine)]을 포함한다. 다른 적당한 무스카린 수용체 길항제는 벤즈트로핀[(Merck사에서 COGENTIN로 시판됨), 헥사히드로-실라-디페니돌 히드로클로라이드(hexahydro-sila-difenidol hydrochloride, Lambrecht 등의 *Trends in Pharmacol. Sci.*, 10(Suppl):60 (1989)에서 기재하고 있는 HHSID 히드로클로라이드); (+/-)-3-퀴인 뉴클리딘 잔텐-9-카복실레이트 헤미옥살레이트(QNX-헤미옥살레이트; Birdsall 등 *Trends in Pharmacol Sci.*, 4:459 (1983)); 텔렌제핀 디히드로클로라이드(Coruzzi 등, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 302:232 (1989); 및 Kawashima 등, *Gen. Pharmacol.*, 21:17 (1990)] 및 아트로핀을 포함한다.

<320> 적당한 항콜린제는 예를 들면 티오프로피움 염(tiotropium salts), 이프라트로피움 염(ipratropium salts), 옥시트로피움 염(oxitropium salts), WO 02/32899에 공지되어 있는 화합물의 염: 트로페놀 N-메틸-2,2-디페닐프로피오네이트, 스코핀 N-메틸-2,2-디페닐프로피오네이트, 스코핀 N-메틸-2-플루오로-2,2-디페닐아세테이트 및 트로페놀 N-메틸-2-플루오로-2,2-디페닐아세테이트; 뿐만 아니라 W002/32898에 공지되어 있는 화합물의 염: 트로페놀 N-메틸-3,3',4,4'-테트라플루오로벤질레이트, 스코핀 N-메틸-3,3',4,4'-테트라플루오로벤질레이트, 스코핀 N-메틸-4,4'-디클로로벤질레이트, 스코핀 N-메틸-4,4'-디플루오로벤질레이트, 트로페놀 N-메틸-3,3'-디플루오로벤질레이트, 스코핀 N-메틸-3,3'-디플루오로벤질레이트 및 트로페놀 N-메틸-4,4'-디플루오로벤질레이트, 선택적으로 이들의 하이드레이트 및 용매화물의 형태로 포함된다. 염은 반대이온으로서 양이온에 더하여 클로라이드, 브로마이드 및 메탄설포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 음성 전하의 음이온을 함유하는 화합물을 의미한다.

<321> 바람직한 항콜린제는 예를 들면 티오프로피움 브로마이드(tiotropium bromide), 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide), 옥시트로피움 브로마이드(oxitropium bromide), 트로페놀 2,2-디페닐프로피오네이트 메토브로마이드, 스코핀 2,2-디페닐프로피오네이트 메토브로마이드, 스코핀 2-플루오로-2,2-디페닐아세테이트 메토브로마이드, 트로페놀 2-플루오로-2,2-디페닐아세테이트 메토브로마이드, 트로페놀 3,3',4,4'-테트라플루오로벤질레이트 메토브로마이드, 스코핀 3,3',4,4'-테트라플루오로벤질레이트 메토브로마이드; 스코핀 4,4'-디클로로벤질레이트 메토브로마이드, 스코핀 4,4'-디플루오로벤질레이트 메토브로마이드, 트로페놀 3,3'-디플루오로벤질레이트 메토브로마이드, 스코핀 3,3'-디플루오로벤질레이트 메토브로마이드 및 트로페놀 4,4'-디플루오로벤질레이트 에틸브로마이드를 포함한다.

<322> 적당한 항알레르기제는 예를 들면 에피나스틴(epinastine), 세티리진(cetirizine), 아젤라스틴(azelastine),

펙소페나딘(fexofenadine), 레보카바스틴(levocabastine), 로라타딘(loratadine), 미졸라스틴(mizolastine), 케토티펜(ketotifen), 에메다스틴(emedastine), 디메틴덴(dimetindene), 클레마스틴(clemastine), 바미핀(bamipine), 헥사클로로페니라민, 페니라민, 독시라민, 클로로페녹시아민, 디벤히드리네이트, 디벤히드라민, 프로메타진, 에바스틴, 데슬로라타딘 및 메클리진을 포함한다. 바람직한 항알레르기제는 예를 들면 에피나스틴, 세티리진, 아젤라스틴, 페소페나딘, 레보카바스틴, 로라타딘, 에바스틴, 데슬로라타딘 및 미졸라스틴을 포함한다. 상기에서 언급한 항알레르기의 임의의 참고로서 존재할 수 있는 이의 임의의 약학적 허용가능한 산 부가 염을 포함한다.

<323> 적당한 PAF 길항제는 예를 들면 4-(2-클로로페닐)-9-메틸-2-[3-(4-몰포르닐)-3-프로판온-1-일]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸[4,3-a][1,4]디아제핀 및 6-(2-클로로페닐)-8,9-디히드로-1-메틸-8-[(4-몰포르닐)카르보닐]-4H,7H-시클로펜타[4.5]티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀을 포함한다.

<324> 적당한 EGFR 키나제 저해제는 예를 들면 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(2-{4-[(S)-(2-옥소테트라히드로푸란-5-일)카르보닐]피페라진-1-일}-에톡시)-6-[(비닐카르보닐)아미노]퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[4-((S)-6-메틸-2-옥소몰포르인-4-일)부틸옥시]-6-[(비닐카르보닐)아미노]퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[4-((R)-6-메틸-2-옥소몰포르인-4-일)부틸옥시]-6-[(비닐카르보닐)아미노]퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[2-((S)-6-메틸-2-옥소몰포르인-4-일)에톡시]-6-[(비닐카르보닐)아미노]퀴나졸린, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(4-{N-[2-(에톡시카르보닐)에틸]-N-[(에톡시카르보닐)메틸]-아미노}-1-옥소-2-부텐-1-일)아미노]-7-시클로프로필메톡시퀴나졸린, 4-[(R)-(1-페닐에틸)아미노]-6-{4-(몰포르인-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일}아미노]-7-시클로프로필-메톡시퀴나졸린, 및 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[3-(몰포르인-4-일)프로필옥시]-7-메톡시퀴나졸린을 포함한다. 상기에서 언급한 EGFR 키나제 저해제로는 또한 존재할 수 있는 이의 임의의 약학적 허용가능한 산 부가 염을 포함한다. EGFR 키나제 저해제에 의해 형성될 수 있는 이의 생리적 또는 약학적 허용가능한 산 부가 염은 본 발명에 따르면 히드로클로로산, 히드로브롬산, 설펡산, 포스폰산, 메타설펡산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말레산의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적 허용가능한 염을의미한다. 아세트산, 히드로클로로산, 히드로브롬산, 설펡산, 포스폰산 및 메타설펡산의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 EGFR 키나제 저해제가 본 발명에 따르면 바람직하다.

<325> 적당한 p38 키나제 저해제는 예를 들면 1-[5-tert-부틸-2-p-톨일-2H-피라졸-3-일]-3-[4-(2-몰포르인-4-일에톡시)나프탈렌-1-일]우레아; 1-[5-tert-부틸-2-p-톨일-2H-피라졸-3-일]-3-[4-(2-(1-옥소티오몰포르인-4-일)에톡시)나프탈렌-1-일]우레아; 1-[5-tert-부틸-2-(2-메틸피리딘-5-일)-2H-피라졸-3-일]-3-[4-(2-피리딘-4-일에톡시)나프탈렌-1-일]우레아; 1-[5-tert-부틸-2-(2-메톡시피리딘-5-일)-2H-피라졸-3-일]-3-[4-(2-몰포르인-4-일에톡시)나프탈렌-1-일]우레아; 및 1-[5-tert-부틸-2-메틸-2H-피라졸-3-일]-3-[4-(2-몰포르인-4-일에톡시)나프탈렌-1-일]우레아(함께 계류중인 US 특허 출원 번호 60/605,344에 기재되어 있음); 4-[7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르; 2-(피페리딘-4-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 히드로클로라이드 염; 2-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 2-(1-벤질-피페리딘-4-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 2-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 2-(4-메틸-피페라진-1-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 4-[6-(2-클로로-페닐)-7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르; 2-(피페리딘-1-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 2-시클로부틸아미노-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 2-(1-아세틸-피페리딘-4-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 2-(1-벤조일-피페리딘-4-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 2-(1-벤조일-피페리딘-4-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 4-[7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페리딘-1-카르복실산(4-플루오로-페닐)-아미드; 2-(1-에탄설폰닐-피페리딘-4-일아미노)-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 4-[7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페리딘-1-카르보티온산 (4-플루오로-페닐)-아미드; 4-[7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페리딘-1-카르복실산 (4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드; 2-[4-(프로판-2-설폰닐)-피페리딘-1-일아미노]-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온; 4-

[7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페라진-1-카르복실 산 프로필아미드; 4-[7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페라진-1-카르복실 산((R)-1,2-디메틸-프로필)-아미드; 4-[7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페라진-1-카르복실 산 시클로헥실아미드; 4-[7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페라진-1-카르복실 산(4-플루오로-페닐)-아미드; 4-[7-옥소-8-(테트라히드로-피란-4-일)-6-o-톨일-7,8-디히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피페라진-1-카르복실 산 시클로헥틸 메틸-아미드; 및 우리와 함께 계류중인 US 특허 출원 번호 60/598621, 60/630,517 및 인도 특허 출원 번호 1098/DEL/2005 및 211/DEL/2005에서 개시하고 있는 화합물들을 포함한다. 상기에서 언급한 p38 키나제 저해제로는 또한 이의 약학적 허용가능한 산 부가 염을 포함할 수도 있다. 본 발명에 따르면 상기 p38 키나제 저해제의 이의 생리학적 또는 약학적 허용가능한 산 부가 염은 히드로클로르산, 히드로브롬산, 설펜산, 포스폰산, 메탄설펜산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 시트르산, 타르타르산 및 말레산과 염을 포함한다.

- <326> 루코트리엔 길항제는 US 5,565,473, US 5,583,152, US 4,859,692 또는 US 4,780,469에 기재된 것에 제한하지 않은 화합물로부터 선택될 수 있다.
- <327> 루코트리엔 길항제의 예로는 이에 제한하지는 않지만 몬테루카스트(montelukast), 자피르루카스트(zafirlukast), 프란루카스트(pranlukast) 및 이의 약학적 허용가능한 염을 포함한다.
- <328> 5-리폭시게나제 저해제는 U.S. 4,826,868, 4,873,259, EP 419049, EP 542356 또는 EP 542355에 기재된 화합물로부터 선택할 수 있다. 예로는 이에 제한하지 않지만 아트레루톤(atreleuton), 지플로(zyflo)(질루톤, zileuton), ABT-761, 펜루톤(fenleuton) 또는 테폭사린(tepoxalin)을 포함할 수 있다.
- <329> 케모카인 저해제는 EP 287436, EP 389359, EP 988292, WO 02/26723 또는 WO 01/90106에 기재된 화합물로부터 선택할 수 있다.
- <330> 케모카인 저해제의 예로는 이에 제한하지 않지만 AMD3100, AZD 8309, BX-471, GW-766994, UK-427857, CP-481715, UK-107543, UK-382055 또는 UK-395859를 포함한다.
- <331> 이들의 가치있는 약학적 특성 때문에 여기서 기재된 화합물은 치료를 위한 동물에 구강, 흡입, 비강 경로, 직장, 비경구(정맥내, 근육내 또는 피하내), 뇌수조내, 도관내, 질내, 복막내 또는 국소적으로 투여할 수 있다.
- <332> 여기서 기재된 약학적 조성물을 제조할 수 있으며, 1회 단위로 투여할 수 있고, 각 단위는 특정양의 여기서 기재된 화합물을 1개 이상 함유하고, 이의 1개 이상의 생리학적 허용가능한 부가 염을 함유한다. 1회량은 매우 광범위한 범위내에서 다양할 수 있으며, 화합물은 소량의 수준에서 유효하며, 비교적 독성이 없다. 상기 화합물은 마이크로몰 농도로 적게 투여할 수 있으며, 상기 양은 치료적으로 유효하고, 1회량은 환자가 참아낼 수 있는 최대 양까지 목적한다면 증가시킬 수 있다.
- <333> 여기서 기재된 화합물을 제조할 수 있으며, 이의 라세미산 혼합물, 거울상이성질체, 입체이성질체, 호변체, N-산화물, 다형, 용매화물 및 약학적 허용가능한 염뿐만 아니라 활성 대사산물로서 제제화할 수 있다. 화학식 I의 화합물, 또는 이의 대사산물, 입체이성질체, 거울상이성질체, N-산화물, 다형, 용매화물 또는 약학적 허용가능한 염을 약학적 허용가능한 담체와 함께 결합하고, 및 선택적으로 부형제를 포함하는 약학적 조성물도 또한 제조할 수 있다.
- <334> 하기에서 언급하는 실시예는 일반적인 합성 절차 뿐만 아니라 특정 화합물의 특이적 제조를 설명한다. 본 실시예는 본 발명을 상세하게 설명하기 위해서 제공되며, 본 발명의 범주를 이에 제한하지 않는다.

실시예

<335> 일반적인 절차

<336> 화학식 VI 화합물의 합성

<337> 단계 a: 화학식 II

- <338> 디클로로메탄의 화합물 (S 또는 R)-3-[3-(시클로알킬옥시)-4-알콕시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-엔 (2 g)(WO 2006/085212에 기재된 절차를 따라 제조함) 용액에 0 °C에서 알루미늄 트리클로라이드(1.68 g)를 첨가하고, 2 시간 동안 상온에서 반응 혼합물을 교반하였다. 이후에 상기 반응 혼합물을 얼음 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축하여 타

이들 화합물을 준비하였다.

<339> 하기 화합물은 상기 절차를 따라 제조하였다.

<340> 5-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 6);

<341> 질량(m/z): 250.03 (M^+).

<342> 5-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 92);

<343> 질량: 250.27 (M^+).

<344> 단계 b: 화학식 IV

<345> 디메틸 포름아미드의 상기 단계 a로부터 수득된 화합물(2.5 g) 용액에 화학식 III(1.8 mL) 화합물과 포타슘 카르보네이트(2.77 g)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 50-60 °C에서 교반하였다. 수득된 혼합물에 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 분리시키고, 물과 염수로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 타이틀 화합물을 제조하였다.

<346> 하기 화합물은 상기 절차로 제조하였다.

<347> (5S 또는 5R)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 7);

<348> 질량(m/z): 263.97 (M^+).

<349> (5R 또는 5S)-3-(3,4-디메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 8);

<350> (5S 또는 5R)-3-(3-이소프로폭시-4-메톡시페닐)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 57);

<351> 질량(m/z): 292 (M^+).

<352> (5S 또는 5R)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 58);

<353> 질량(m/z): 304 (M^+).

<354> (5S 또는 5R)-3-[3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 78);

<355> 질량(m/z): 340.30 (M^+).

<356> (5R 또는 5S)-3-[3-(벤질옥시)-4-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 126);

<357> 질량(m/z): 340.05 (M^+).

<358> 단계 c: 화학식 V

<359> 질소 대기하에서 디메틸 아세타미드의 상기 단계 b로부터 수득된 화합물(500 mg) 용액에 소듐 에탄 티올레이트(505 mg)를 첨가하고 약 3 시간 동안 110-120 °C에서 반응 혼합물을 교반하였다. 디메틸 아세타미드 초과량을 감압하에서 증발시키고, 반응 혼합물을 암모늄 클로라이드 용액으로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시킨다. 이에 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 타이틀 화합물을 준비하였다.

<360> 하기 화합물을 상기 절차를 따라 제조하였다.

<361> 2-(벤질옥시)-4-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페놀 (화합물 9);

<362> 질량(m/z): 325.94 (M^+).

<363> 4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 4);

<364> 질량(m/z): 250.02 (M^+).

<365> 4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-메톡시페놀 (화합물 5);

- <366> 질량(m/z): 250.02 (M^+).
- <367> 2-(시클로프로필메톡시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 59);
- <368> 질량(m/z): 290 (M^+).
- <369> 4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-이소프로폭시페놀 (화합물 60);
- <370> 질량(m/z): 278 (M^+).
- <371> 2-(시클로프로필메톡시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 65);
- <372> 4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]-2-이소프로폭시페놀 (화합물 66);
- <373> 2-(벤질옥시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 77);
- <374> 2-(벤질옥시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 127);
- <375> 질량(m/z): 325.99 (M^+).
- <376> 단계 d: 화학식 VI
- <377> 디메틸 포름아미드의 상기 단계 c로부터 수득된 화합물(370 mg) 및 포타슘 카르보네이트(369 mg) 용액에 화학식 IIIa 화합물을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 수득된 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 수득된 잔류물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 타이틀 화합물을 준비하였다.
- <378> 하기 화합물은 상기 절차를 따라 제조하였다.
- <379> (5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 13);
- <380> 질량(m/z): 300 (M^+).
- <381> (5S 또는 5R)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 14);
- <382> 질량(m/z): 299.98 (M^+).
- <383> (5S 또는 5R)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 62);
- <384> 질량(m/z): 340(M^+).
- <385> (5S 또는 5R)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 63);
- <386> 질량(m/z): 328 (M^+).
- <387> (5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 64);
- <388> 질량(m/z): 292 (M^+).
- <389> (5R 또는 5S)-3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 67);
- <390> 질량(m/z): 340.24 (M^+).
- <391> (5R 또는 5S)-3-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 68);
- <392> 질량(m/z): 328.26 (M^+).

- <393> (5S 또는 5R)-3-[3-(벤질옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 76);
- <394> 질량(m/z): 376 (M^+).
- <395> 3-[3-(벤질옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 90);
- <396> 질량(m/z): 408.8 (M^+).
- <397> (5R 또는 5S)-3-[3-(벤질옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 128);
- <398> 질량(m/z): 376.02 (M^+).
- <399> **화학식 XI 화합물의 합성**
- <400> 단계 a: 화학식 VII
- <401> 메탄올에 화학식 VI(1.0 eq.) 화합물 용액에 탄소 상의 팔라듐(10 중량%)을 첨가하고, 수소 가스를 반응 혼합물에 기구를 통해 퍼지하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액은 감압하에서 농축하였다. 상기로 수득된 잔류물은 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 타이틀 화합물을 준비하였다.
- <402> 하기 화합물은 상기 절차를 따라 제조하였다.
- <403> 5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페놀 (화합물 33);
- <404> 질량(m/z): 318.11 (M^+).
- <405> 2-(디플루오로메톡시)-5-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 91);
- <406> 질량(m/z): 286.1 (M^+).
- <407> 2-(디플루오로메톡시)-5-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 130);
- <408> 질량(m/z): 286.09 (M^+).
- <409> 단계 b: 화학식 XI
- <410> 타이틀 화합물은 화학식 X 화합물과 화학식 VII 화합물을 반응시켜 화학식 IV 화합물을 제조하기 위해 상기에서 기재한 절차를 따라 제조하였다.
- <411> 하기 화합물은 상기 절차를 따라 제조하였다.
- <412> 3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]프로판-1-올 (화합물 2);
- <413> 질량(m/z): 344.10 (M^+).
- <414> [2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세토니트릴 (화합물 3);
- <415> 질량(m/z): 347.01 (M^+).
- <416> 2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]에탄올 (화합물 10);
- <417> 질량(m/z): 330.11 (M^+).
- <418> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-에톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 11);
- <419> 질량(m/z): 314.06 (M^+).
- <420> 3-[3-(시클로헥실옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 12);
- <421> 에틸 [2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세테이트 (화합물 15);

- <422> 질량(m/z): 372.04 (M^+1).
- <423> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(2-몰포린-4-일에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 16);
- <424> 질량(m/z): 399.06 (M^+1).
- <425> 5-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]펜타노산 (화합물 18);
- <426> 질량(m/z): 386.09 (M^+1).
- <427> 3-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 19);
- <428> 질량(m/z): 368.04 (M^+1).
- <429> 3-[3-(시클로펜틸메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 20);
- <430> 질량(m/z): (M^+1).
- <431> 3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 24);
- <432> 질량(m/z): 386 (M^+1).
- <433> 3-[3-프로폭시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 29);
- <434> 질량(m/z): 360 (M^+1).
- <435> 3-[3-이소프로폭시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 30);
- <436> 질량(m/z): 360 (M^+1).
- <437> 3-[3-(시클로프로필메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 31);
- <438> 질량(m/z): 372 (M^+1).
- <439> 3-[3-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-2-일옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 32);
- <440> 질량(m/z): 434 (M^+1).
- <441> 3-[3-메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 34);
- <442> 질량(m/z): 332 (M^+1).
- <443> 3-[3-에톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 35);
- <444> 질량(m/z): 346 (M^+1).
- <445> 3-[3-부톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 36);
- <446> 3-[3-(시클로헥실메톡시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 37);
- <447> 질량(m/z): 414 (M^+1).
- <448> 3-{{2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시}메틸} 벤조니트릴 (화합물 38);
- <449> 질량(m/z): 401 (M^+1).
- <450> 2-{2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]에틸}-1*H*-이소인돌-

1,3(2*H*)-디온 (화합물 39);

<451> 질량(*m/z*): 459 (M^+).

<452> 3-[3-(시클로헥실옥시)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 40);

<453> 질량(*m/z*): 400 (M^+).

<454> 에틸 [5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세테이트 (화합물 41);

<455> 질량(*m/z*): 404 (M^+).

<456> 3-[3-(시클로헥실메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 42);

<457> 질량(*m/z*): 382 (M^+).

<458> Tert-부틸 [2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세테이트 (화합물 43);

<459> 질량(*m/z*): 400 (M^+).

<460> **화학식 IX 화합물의 합성**

<461> 디메틸포름아미드(5 mL)의 화학식 VII 화합물(50 mg) 용액에 0 °C에서 소듐 하이드라이드(16 mg)를 첨가하고 1 시간 동안 반응 혼합물을 교반한 후에 화학식 VIII(0.02 mL) 화합물을 첨가한다. 상기 반응 혼합물은 4 시간 동안 상온에서 교반한 후에 물을 첨가한다. 상기 화합물은 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 용액으로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 감압하에서 농축하여 타이틀 화합물을 준비한다.

<462> 하기 화합물을 상기 절차에 따라 제조하였다.

<463> 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 시클로헥산카르복실레이트 (화합물 17);

<464> 질량 (*m/z*): 396.08 (M^+).

<465> 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 시클로프로판카르복실레이트 (화합물 25);

<466> 질량 (*m/z*): 354.09 (M^+).

<467> 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 몰포린-4-카르복실레이트 (화합물 26);

<468> 질량 (*m/z*): 399.15 (M^+).

<469> 2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페닐 벤조에이트 (화합물 27);

<470> 질량 (*m/z*): 390.13 (M^+).

<471> **화학식 XIII 화합물의 합성**

<472> 단계 a: 화학식 XI

<473> 상기 타이틀 화합물은 화학식 VII 화합물과 화학식 X 화합물을 반응시켜 화학식 IV 화합물을 제조하기 위해 상기에 기재된 절차를 따라 제조하였다.

<474> 단계 b: 화학식 XIII

<475> 디클로로메탄(4 mL)의 화학식 XI(여기서 R_{3y} 는 $-(CH_2)_gC(=O)OR_3$ 임) 화합물에 용액에 화학식 XII(2 mL) 화합물을 첨가하고, 50-60 °C에서 3 내지 4 시간 동안 상기 반응 혼합물을 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 희석된 히드로클로르산과 물로 세척한다. 유기 층은 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 타이

를 화합물을 준비하였다.

<476> 하기 화합물을 상기 절차에 따라 제조하였다.

<477> *N*-시클로프로필-2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세트아미드 (화합물 21);

<478> 질량 (m/z): 383.08 ($M^+ + 1$).

<479> 2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아세트아미드 (화합물 22);

<480> 질량 (m/z): 343.09 ($M^+ + 1$).

<481> 2-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]-*N*-메틸아세트아미드 (화합물 23);

<482> 질량 (m/z): 357.06 ($M^+ + 1$).

<483> 5-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시] 펜탄아미드 (화합물 28);

<484> 질량 (m/z): 385.20 ($M^+ + 1$).

<485> *N*-시클로프로필-2-[5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세트아미드 (화합물 44);

<486> 질량 (m/z): 415 ($M^+ + 1$).

<487> *N*-벤질-2-[5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세트아미드 (화합물 47);

<488> 질량 (m/z): 465 ($M^+ + 1$).

<489> *N*-시클로펜틸-2-[5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]아세트아미드 (화합물 48);

<490> 질량 (m/z): 443 ($M^+ + 1$).

<491> **반응식 II:**

<492> **일반적 절차:**

<493> **화학식 IVa 화합물의 합성**

<494> 단계 a: 화학식 IIa

<495> 디메틸아세트아미드의 질소 대기하 화합물(S 또는 R)-3-[3-(시클로알킬옥시)-4-알콕시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨(510 mg)(WO 2006/085212에 기재된 절차에 따라 제조됨) 용액에 소듐 에탄 디올레이트(473 mg)를 첨가하고, 5-6 시간 동안 110-120 °C에서 상기 반응 혼합물을 교반하였다. 초과량의 디메틸 아세트아미드는 감압하에 증발시킨 후에 수득된 잔류물은 암모늄 클로라이드 용액으로 산성화시킨다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물과 염수로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 수득된 잔류물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 타이틀 화합물을 준비하였다.

<496> 단계 b: 화학식 IVa

<497> 디메틸 포름아미드의 상기 단계 a로부터 수득된 화합물(400 mg) 용액에 포타슘 카르보네이트(364 mg)와 화학식 III 화합물을 10 분에 걸쳐 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 이후에 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층은 물과 염수로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시킨다. 수득된 잔류물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 타이틀 화합물을 준비하였다.

<498> 하기 화합물을 상기 절차에 따라 준비하였다.

<499> 2-(시클로펜틸옥시)-4-[(5R 또는 5S)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 45);

- <500> 질량 (m/z): 304 (M^+).
- <501> 2-(시클로펜틸옥시)-4-[(5S 또는 5R)-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일]페놀 (화합물 46);
- <502> 질량 (m/z): 304 (M^+).
- <503> (5R 또는 5S)-3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 56);
- <504> 질량 (m/z): 354 (M^+).
- <505> (5S 또는 5R)-3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 61);
- <506> 질량 (m/z): 354 (M^+).
- <507> **반응식 III:**
- <508> **일반적인 절차:**
- <509> **화학식 XVI 화합물의 합성**
- <510> 디메틸포름아미드의 화학식 XIV(450 mg) 화합물 용액에 화학식 XV 화합물(728 mg)과 포타슘 카르보네이트(653 mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60-70 °C에서 4 시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시킨다. 수득된 잔류물은 준비된 박막 층 크로마토그래피로 정제하여 타이틀 화합물을 준비하였다.
- <511> 하기 화합물을 상기 절차에 따라 제조하였다.
- <512> 3-[3-[[(3S)-1-벤질피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 1);
- <513> 질량 (m/z): 445 (M^+).
- <514> tert-부틸 (3S)-3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 52);
- <515> 질량 (m/z): 455 (M^+).
- <516> tert-부틸 4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 49);
- <517> 질량 (m/z): 369 (M^+ +Boc).
- <518> tert-부틸 (3R)-3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 53);
- <519> 질량 (m/z): 455 (M^+).
- <520> tert-부틸 3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 54);
- <521> 질량 (m/z): 469 (M^+).
- <522> tert-부틸 (2S)-2-{[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트 (화합물 55);
- <523> 질량 (m/z): 469.34 (M^+).
- <524> **화학식 XVII 화합물의 합성**

- <525> 메탄올 HCl(3.0 mL)의 화학식 XVI 화합물(150 mg) 용액을 3 시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 높은 진공하에 건조시켜 타이틀 화합물을 준비하였다.
- <526> 하기 화합물을 상기 절차를 따라 제조하였다.
- <527> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(피페리딘-4-일옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 50);
- <528> 질량 (m/z): 369 (M^+).
- <529> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(3S)-피롤리딘-3-일옥시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염(화합물 69);
- <530> 질량 (m/z): 355 (M^+).
- <531> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 70);
- <532> 질량 (m/z): 369 (M^+).
- <533> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(2R)-피롤리딘-2-일메톡시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염(화합물 71);
- <534> 질량 (m/z): 369 (M^+).
- <535> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(피페리딘-3-일옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨의 하이드로클로라이드 염 (화합물 94);
- <536> 질량 (m/z): 369.34 (M^+).
- <537> **화학식 XIX 화합물의 합성**
- <538> 디메틸포름아미드의 화학식 XVII 화합물(50 mg) 용액에 포타슘 카르보네이트(75 mg)와 화학식 XVIII 화합물(21 mg)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 수득된 잔류물은 준비된 얇은 층 크로마토그래피로 정제하여 타이틀 화합물을 준비하였다.
- <539> 하기 화합물을 상기 절차를 따라 제조하였다.
- <540> 3-{3-[(1-아세틸피페리딘-4-일)옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 51);
- <541> 질량 (m/z): 411 (M^+).
- <542> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[(2R)-1-프로피오닐피롤리딘-2-일]메톡시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 72);
- <543> 질량 (m/z): 425 (M^+).
- <544> 3-[3-[(2S)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 73);
- <545> 질량 (m/z): 411 (M^+).
- <546> 3-[3-[(3S)-1-벤조일피롤리딘-3-일]옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 74);
- <547> 질량 (m/z): 459 (M^+).
- <548> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[(3S)-1-프로피오닐피롤리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-

2-넨 (화합물 75);

<549> 질량 (m/z): 410 (M^+).

<550> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(1-프로피오닐피페리딘-4-일)옥시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 79);

<551> 질량 (m/z): 425 (M^+).

<552> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(4-플루오로벤조일)피페리딘-4-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 80);

<553> 질량 (m/z): 491 (M^+).

<554> 3-[3-{[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 81);

<555> 질량 (m/z): 437 (M^+).

<556> 3-[3-{[1-(시클로헥실카르보닐)피페리딘-4-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 82);

<557> 질량 (m/z): 465 (M^+).

<558> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-({1-[(트리플루오로메틸)설폰닐]피페리딘-4-일}옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 83);

<559> 질량 (m/z): 501 (M^+).

<560> 3-{3-[(1-아세틸피페리딘-3-일)옥시]-4-(디플루오로메톡시)페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 84);

<561> 질량 (m/z): 411 (M^+).

<562> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[(1-프로피오닐피페리딘-3-일)옥시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 85);

<563> 질량 (m/z): 425 (M^+).

<564> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(4-플루오로벤조일)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 86);

<565> 질량 (m/z): 491 (M^+).

<566> 3-[3-{[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 87);

<567> 질량 (m/z): 437 (M^+).

<568> 3-[3-{[1-(시클로헥실카르보닐)피페리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 88);

<569> 질량 (m/z): 465 (M^+).

<570> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-{[1-(에틸설폰닐)피페리딘-3-일]옥시}페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 89);

<571> 질량 (m/z): 461 (M^+).

<572> 3-[3-{[(3S)-1-아세틸피롤리딘-3-일]옥시}-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨

(화합물 93);

<573> 질량 (m/z): 397.1

<574> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-([1-(페닐카르보닐)피페리딘-4-일]옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 95);

<575> 질량 (m/z): 473 (M^+).

<576> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-([1-(몰포린-4-일카르보닐)피페리딘-4-일]옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 96);

<577> 질량 (m/z): 482 (M^+).

<578> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-([1-(페닐카르보닐)피페리딘-3-일]옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 97);

<579> 질량 (m/z): 473 (M^+).

<580> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-([1-(몰포린-4-일카르보닐)피페리딘-3-일]옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 98);

<581> 질량 (m/z): 482 (M^+).

<582> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-([1-((트리플루오로메틸)설폰)피페리딘-3-일]옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 99);

<583> 질량 (m/z): 501 (M^+).

<584> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-([(2R)-1-(페닐카르보닐)피롤리딘-2-일]메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 100);

<585> 질량 (m/z): 473.14 (M^+).

<586> 3-[3-([(2R)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 101);

<587> 질량 (m/z): 411.25 (M^+).

<588> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-([(2R)-1-프로파노일피롤리딘-2-일]메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 102);

<589> 질량 (m/z): 425.27 (M^+).

<590> 3-[3-([(2R)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-2-일]메톡시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 103);

<591> 질량 (m/z): 437.28 (M^+).

<592> 3-[3-([(3S)-1-(시클로프로필카르보닐)피롤리딘-3-일]옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 104);

<593> 질량 (m/z): 423.27 (M^+).

<594> 3-[3-([(3S)-1-(시클로펜틸카르보닐)피롤리딘-3-일]옥시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 105);

<595> 질량 (m/z): 451.30 (M^+).

<596> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-([(3R)-1-[(4-플루오로페닐)카르보닐]피롤리딘-3-일]옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자

스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 106);

<597> 질량 (m/z): 491.29 (M^+1).

<598> **반응식 V**

<599> 하기 화학식 XXVb 화합물은 WO 2005/021515에 기재된 절차를 따라 제조하였다.

<600> {3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-4,5-디히드로이소자졸-5,5-디일}디메탄올 (화합물 107);

<601> 질량 (m/z): 304.31 (M^+1).

<602> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,8-디옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센 (화합물 111);

<603> 질량 (m/z): 314.26 (M^+1).

<604> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 (화합물 115);

<605> 질량 (m/z): 284.03 (M^+1).

<606> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 116);

<607> 질량 (m/z): 298.08 (M^+1).

<608> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센 (화합물 117);

<609> 질량 (m/z): 312.06 (M^+1).

<610> **반응식 VI**

<611> **화학식 XXVIII 화합물의 합성**

<612> 단계 a: 화학식 XXVII

<613> 디클로로메탄(10 mL)의 화학식 XXVI 화합물(0.00078 몰) 용액에 트리에틸아민(0.003 몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하였다. 메탄 설폰일 클로라이드(0.0023 몰)을 한 반울씩 첨가하고, 반응 혼합물을 약 2 시간 동안 0 °C에서 상온으로 교반하였다. 다음에 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척하였다. 유기 층은 물로 세척하고, 소듐 클로라이드 용액으로 포화시키고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 감압하에 농축하여 미정제 타이틀 화합물을 준비하였다.

<614> 단계 b: 화학식 XXVIII

<615> 디메틸포름아미드(5 mL)의 화학식 XXVII 화합물(0.00076 몰) 용액에 소듐 설페이트. 9 H₂O(0.0019 몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 14-16 시간 동안 90-100 °C에서 환류시킨다. 초과량의 용매를 증발시키고, 물을 잔류물에 첨가하고, 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 순수한 타이틀 화합물을 준비하였다.

<616> 하기 화합물을 상기 절차를 따라 제조하였다.

<617> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-7-티아-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 108);

<618> 질량 (m/z): 316.24 (M^+1).

<619> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-2-티아-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 (화합물 110);

<620> 질량 (m/z): 302.17 (M^+1).

<621> **화학식 XXIX 화합물의 합성**

<622> 화학식 XXVIII 화합물(0.00015 몰)을 메탄올(5 mL)에 용해시키고, 소듐 퍼리odate(0.00015 몰)를 0 °C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 약 5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 잔류물을 여과하고, 유기 용매를 감압하에 제거하여 고체 화합물을 준비하고, 상기 고체 화합물은 헥산 중의 50 % 에틸 아세테이트를 사용하는 준비된 TLC에

의해 추가 정제하였다.

<623> 하기 화합물을 상기 절차에 따라 제조하였다.

<624> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-7-티아-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 7-옥시드 (화합물 109);

<625> 질량 (m/z): 332.24 (M^+1).

<626> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-2-티아-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 2-옥시드 (화합물 113);

<627> 질량 (m/z): 317.98 (M^+1).

<628> **화학식 XXX 화합물의 합성**

<629> 디클로로메탄(5 mL)의 화학식 XXVIII 화합물(0.00022 몰) 용액에 m-클로로퍼옥시 벤조산(0.00033 몰)을 0 °C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 추출하였다. 유기 층을 1N 소듐 히드록사이드 용액으로 세척한 다음에 물로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하고 미정제 타이틀 화합물을 준비하고, 상기 화합물은 용출액으로서 에틸 아세테이트를 사용하여 준비된 TLC로 추가 정제하였다.

<630> 하기 화합물을 상기 절차를 따라서 제조하였다.

<631> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-7-티아-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 7,7-디옥시드 (화합물 114);

<632> 질량 (m/z): 347.92 (M^+1)

<633> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-5-옥사-2-티아-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 2,2-디옥시드 (화합물 120);

<634> 질량 (m/z): 333.92 (M^+1)

<635> **반응식 VII**

<636> **화학식 XXXIV 화합물의 합성**

<637> 단계 a: 화학식 XXXII

<638> WO 2005/021515에 기재된 절차를 따라 화학식 XXXII 화합물을 제조하였다.

<639> 단계 b: 화학식 XXXIII

<640> 화학식 XXXII 화합물(0.00071 몰)을 테트라히드로푸란(15 mL)에 취했다. 메탄올(15 mL)을 상기에 첨가하였다. 소듐 보로하이드라이드(0.0014 몰)를 첨가하고, 다음에 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드로 킁칭하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 물을 상기 잔류물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출을 실행하고, 잔류물을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 타이틀 화합물을 준비하고, 상기 화합물은 실리카 겔(100-200)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하였다.

<641> 단계 c: 화학식 XXXIV

<642> 화학식 XXXIII 화합물(0.00027 몰)을 에탄올 혼합물: 물(10:2 mL)에 용해시키고, 포타슘 히드록사이드(0.0005 몰)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 밤새 교반하였다. 초과 용매는 감압하에 제거하였다. 물을 잔류물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 소듐 클로라이드 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 화합물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

<643> 하기 화합물을 상기 절차로 제조하였다.

<644> 7-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-2,5-디옥사-6-아자스피로[3.4]옥-6-텐 (화합물 123)

<645> 질량 (m/z): 286.02 (M^+1)

<646> **반응식 VIII**

<647> **화학식 XXXVII 화합물의 합성**

- <648> 단계 a: 화학식 XXXV a
- <649> 디클로로메탄(5 mL)의 시클로펜탄 1,3-디올(0.0014 몰) 및 tert-부틸 디메틸실릴 클로라이드(0.0008 몰)에 1,8-디아자 비시클로[5.4.0]운데-7-센(0.0008 몰)을 상온에서 한방울씩 처리하고, 상기 반응 혼합물을 약 14 시간 동안 교반하였다. 다음에 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N HCl 용액으로 세척하고, 이후에 포화 소듐 비카르보네이트 및 염수 용액으로 세척한다. 상기는 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 타이틀 화합물을 준비하였다.
- <650> 단계 b: 화학식 XXXV
- <651> 하기 반응식 I에 따라 제조하였다.
- <652> 단계 c: 화학식 XXXVI
- <653> 화학식 XXXV 화합물(0.00035 몰), 화학식 XXXVa 화합물(0.00035 몰) 및 트리페닐 포스핀(0.00052 몰)을 테트라히드로푸란(10 mL)에 함께 취하고, 상기 반응 혼합물을 약 10 분 동안 교반하고, 이후에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(0.00052 몰)를 한 방울씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 다음에 용매는 감압하에 제거하고, 컬럼 크로마토그래피로 상기 잔류물을 정제하였다.
- <654> 단계 d: 화학식 XXXVII
- <655> 화학식 XXXVI 화합물(70 mg)을 에탄올 HCl(10 mL)에 취하고, 밤새 교반하였다. 에탄올은 감압하에 제거하고, 물을 첨가하고, 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 포화된 소듐 클로라이드 용액으로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 에틸:헥산(1:1)을 사용하는 준비된 TLC를 사용하여 정제하여 순수한 타이틀 화합물을 수득하였다.
- <656> 하기 화합물을 상기 절차에 따라 제조하였다.
- <657> 3-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]시클로펜타놀 (화합물 129);
- <658> 질량 (m/z): 370.13 (M^+).
- <659> **반응식 IX**
- <660> **화학식 XXXIX 화합물의 합성**
- <661> 화학식 XXXV 화합물(0.701 mmole), 구리 II 아세테이트(0.701 mmole), 4-(n-부톡시카르보닐) 아미노페닐 보론산(1.4 mmole), 4 Å 분자체를 디클로로메탄에 함께 취한다. 트리 에틸 아민(3.505 mmole)을 반응 혼합물에 첨가하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 다음에 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 유기 용매는 감압하에서 증발시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척하고, 염수 용액으로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시킨다. 미정제 혼합물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.
- <662> 하기 화합물을 상기 절차에 따라 제조하였다.
- <663> tert-부틸 {4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐} 카르바메이트 (화합물 125);
- <664> 질량 (m/z): 477.07 (M^+).
- <665> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(4-플루오로페녹시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 131);
- <666> 질량 (m/z): 380.09 (M^+).
- <667> 3-[3-(4-클로로페녹시)-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 132);
- <668> 질량 (m/z): 396.11 (M^+).
- <669> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 133);

- <670> 질량 (m/z): 446.14 ($M^+ + 1$).
- <671> 3-{4-(디플루오로메톡시)-3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]페닐}-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 134);
- <672> 질량 (m/z): 430.18 ($M^+ + 1$).
- <673> **화학식 XL 화합물의 합성**
- <674> Tert-부틸{4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐}카르바메이트 (화합물 125)(50 mg)을 에테르 HCl에 용해하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매는 감압 하에 증발시켜 고체를 수득하고, 상기 고체는 헥산으로 세척하고 건조시킨다.
- <675> 하기 화합물은 상기 절차를 따라 제조하였다.
- <676> 4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아닐린의 하이드로클로라이드 염 (화합물 124);
- <677> 질량 (m/z): 377.0 ($M^+ + 1$).
- <678> **화학식 XLI 화합물의 합성**
- <679> 4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아닐린의 하이드로클로라이드 염 (화합물 124)(80 mg, 0.212 mmole) 및 메탄 설폰일 클로라이드(0.424 mmole)를 피리딘(1 mL)에 취하고, 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매는 감압하에 증발시켰다. 물을 잔류물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 화합물을 준비하고, 상기 화합물은 추가로 준비된 TLC로 정제하였다.
- <680> 하기 화합물은 상기 절차를 따라 제조하였다.
- <681> *N*-(4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐)메탄 설폰아미드 (화합물 136);
- <682> 질량 (m/z): 455.10 ($M^+ + 1$).
- <683> **화학식 XLII 화합물의 합성**
- <684> 디클로로메탄(2 mL)의 4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]아닐린의 하이드로클로라이드 염 (화합물 124)(80 mg, 0.212 mmole) 용액에 트리에틸 아민(0.425 mmole)과 아세트산 무수물(0.425 mmole)을 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 염수 용액으로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 미정제 타이틀 화합물을 준비하여 준비된 TLC로 정제하였다.
- <685> 하기 화합물을 상기 절차에 따라 제조하였다
- <686> *N*-(4-[2-(디플루오로메톡시)-5-(1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨-3-일)페녹시]페닐)아세트아미드 (화합물 135);
- <687> 질량 (m/z): 419.13 ($M^+ + 1$).
- <688> **반응식 X**
- <689> **화학식 XLIV 화합물의 합성**
- <690> 화학식 XXXV 화합물(0.350 mmole)과 브로모 벤젠(0.636 mmole)을 피리딘(2.5 mL)에 취하고, 포타슘 카르보네이트(0.507 mmole)를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 5 분 동안 150 °C 온도에서 교반하였다. 구리 분말(0.314 mmole)을 첨가하고, 혼합물을 약 24 시간 동안 다시 150 °C에서 교반하였다. HCl로 중화하고, 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출을 실행하고, 염수 용액으로 세척하고, 무수물 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 감압하에 농축하여 미정제 혼합물을 준비하고, 상기 미정제 혼합물은 용매로서 헥산의 30 % 에틸 아세테이트를 사용하여 준비된 TCL로 정제하였다

- <691> 하기 화합물을 상기 절차를 따라 제조하였다.
- <692> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-페톡시페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 112);
- <693> 질량 (m/z): 361.96 (M^+1).
- <694> **화학식 XLVI 화합물의 합성**
- <695> 디메틸 설펝시드(3 mL)의 화학식 XXXV 화합물(0.526 mmole) 용액에 디메틸 설펝시드(1.052 mmole)의 포타슘 플루오라이드 현탁액을 첨가하고, 세슘 카르보네이트(2.104 mmole)을 첨가하고, 약 10 분 동안 교반하였다. 4-브로모 피리딘(0.784 mmole)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 6 시간 동안 140 °C에서 환류하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 용액으로 세척하고, 무수물 소듐 설펝이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 화합물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.
- <696> 하기 화합물은 상기 절차를 따라 제조하였다.
- <697> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-(피리딘-4-일옥시)페닐]-1,7-디옥사-2-아자스피로[4.4]노-2-넨 (화합물 137).
- <698> 질량 (m/z): 362.92 (M^+1).
- <699> **반응식 XI**
- <700> **화학식 XLVIII 화합물의 합성**
- <701> 하기 화학식 XLVIII 화합물은 WO 2005/021515에 기재된 절차를 따라 준비하였다.
- <702> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1,9,12-트리옥사-2-아자디스피로[4.2.4.2]테트라데-2-센 (화합물 118);
- <703> 질량 (m/z): 369.99 (M^+1).
- <704> **화학식 XLIX 화합물의 합성**
- <705> 디클로로메탄(2 mL)의 화학식 XLVIII 화합물(0.271 mmole) 용액에 트리플루오로아세트산(1.355 mmole)을 약 1 시간 동안 한 방울씩 첨가하였다. 물(0.1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 6 시간 동안 강하게 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척하고, 유기 층을 무수물 소듐 설펝이트 상에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 미정제 화합물을 준비된 TLC로 정제하였다.
- <706> 하기 화합물을 상기 절차를 따라 준비하였다.
- <707> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-온 (화합물 119);
- <708> 질량 (m/z): 326.0 (M^+1).
- <709> **화학식 L 화합물의 합성**
- <710> 메탄올:테트라히드로푸란(0.2:5.0 mL)의 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-온(화합물 119)(200 mg, 0.615 mmole) 용액에 소듐 보로하이드라이드(46 mg, 1.230 mmole)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 3 시간 동안 교반하고, 암모늄 클로라이드 용액으로 킨칭한다. 초과 용매는 제거하고, 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 용액으로 세척하고, 무수물 소듐 설펝이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 수득된 미정제 화합물은 준비된 TLC로 정제하였다.
- <711> 하기 화합물은 상기 절차에 따라 제조하였다.
- <712> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-올 (화합물 122);
- <713> 질량 (m/z): 327.98 (M^+1).
- <714> **화학식 LI 화합물의 합성**
- <715> 3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-온(화합물 119)(250 mg, 0.769 mmole), 히드록시아민 하이드로클로라이드(106 mg, 1.538 mmole) 및 포타슘 카르보네이트(530 mg, 3.845 mmole)를 아세트니트릴(3 mL)에 함께 취했다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 약 6 시간 동안 교반하였다. 초과

용매를 감압하에 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 분리된 고체를 여과하고, 진공하에서 건조시켰다.

하기 화합물을 상기 절차를 따라 제조하였다.

3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시페닐]-1-옥사-2-아자스피로[4.5]데-2-센-8-온 옥심 (화합물 121);

질량 (m/z): 340.99 (M⁺+1).

실시예 1: 생화학적 분석

PDE-4 효소 분석

PDE-4 저해제 화합물의 효율성은 PDE4B 또는 PDE7A 공급원으로서 PDE4B2 또는 PDE7A1 플라스미드로 트랜스펙션된 HEK293 세포의 세포 용해를 사용하는 효소 분석에 의해 결정하였다. 몇몇 화합물은 PDE7A 효소에 대항하여 스크리닝하였다. 효소 반응은 45-60 분 동안 시험 화합물의 존재 또는 부재로 30 °C에서 cAMP(1 μM)의 존재하에 실행하였다. 상기 반응 혼합물의 분획물을 추가로 ELISA 분석용으로 취하고, 키트 방법으로 샘플 내의 cAMP의 양을 결정하였다. 샘플 내의 cAMP의 농도는 PDE-4 또는 PDE-7 효소 저해 정도와 직접적으로 관련이 있다. 결과는 퍼센트 대조군으로서 나타냈으며, 시험 화합물의 IC₅₀ 값은 약 10 μM 내지 약 1 nM 농도 범위에서 확인하였다.

TNF-α 방출에 있어서의 세포계 분석

인간 말초 혈액 단핵 세포의 분리 방법:

인간 전 혈액을 항 응고제로서 EDTA 또는 헤파린을 함유하고 있는 진공 채혈관에 수집하였다. 혈액은 멸균 포스페이트 완충 식염수로 희석하고(1:1), 10 mL를 15 mL 코니칼 원심분리 튜브의 5 mL 피콜 하이페크 경사(밀도 1.077 g/mL) 상에 조심스럽게 층을 만든다. 샘플은 상온에서 수평 로터(swing-out rotor)로 25 분 동안 3000 rpm에서 원심분리하였다. 원심분리 후에 세포 경계면을 수집하고, PBS(포스페이트 완충 식염수)로 적어도 1:5로 희석하고, 상온에서 10 분 동안 2500 rpm에서의 원심분리를 3회하여 세척하였다. 세포를 2 밀리언 세포/mL 농도로 혈청이 없는 RPMI 1640 배지에 재현탁하였다.

인간 PBMC의 LPS 자극:

PBMN 세포(0.1 mL; 2 밀리언/mL)를 바닥이 평평한 96 웰 마이크로타이터 플레이트에서 10 분 동안 20 mL 화합물(최종 DMSO 농도 0.2 %)과 함께 배양하였다. 화합물을 처음에는 DMSO에 용해하고, 최종 농도 0.2 % DMSO가 되도록 배지로 희석하였다. 다음에 LPS(1 mg/mL, 최종 농도)를 웰 당 10 μl 부피로 첨가하였다. 30 분 후에 20 μl 태아 송아지 혈청(최종 농도 10 %)을 각 웰에 첨가하였다. 배지는 5 % CO₂와 95 % 공기의 대기에서 37 °C에서 밤새 배양하였다. 다음에 현탁물을 제거하고 시판되는 키트(예를 들면 BD Biosciences)를 사용하여 TNF-α 방출을 ELISA로 시험하였다. 처리 웰에서 TNF-α의 양은 매체 처리 대조군과 비교하고, 화합물의 저해 잠재성은 그래프 패드 프리즘을 사용하여 계산된 IC₅₀으로 나타내었다. 몇몇 화합물의 IC₅₀ 값은 약 10 μM 내지 약 100 nM 농도 범위에서 확인되었다.

수학적 1

$$\text{저해 퍼센트} = 100 - \frac{\text{TNF-}\alpha \text{ 약물 처리 퍼센트}}{\text{매체 처리에서의 TNF-}\alpha \text{ 퍼센트}} \times 100$$

p38 MAP 키나제 저해제 또는 코르티코스테로이드와 결합하는 PDE4 저해제의 효율성을 평가하기 위한 실험실내 분석

절차는 단독으로 또는 차선 용량의 다른 치료제와 결합하여 시험 화합물을 첨가하는 것을 제외하고 상기와 동일하다. 단독으로 사용하는 경우 개개 화합물과 비교해서 코르티코스테로이드와 PDE4 저해제의 결합물 또는 p38 MAP 키나제 저해제와 PDE4 저해제에서 상승효과가 나타났다.

β2-작용제와 결합한 PDE4 저해제의 효율성을 평가하기 위한 실험실내 분석

U937 세포에서의 세포간 cAMP 높이 평가

U937 세포(인간 전단아구 세포주)는 10 %(v/v) 열-불활성 태아 소 혈청 및 1 %(v/v) 항생 용액(5000 IU/mL 페

니실린, 5000 ug/mL 스트렙토마이신)을 함유하는 내독소가 없는 RPMI 1640 + HEPES 배지에서 키운다. 세포 ($0.25 \times 10^6 / 200 \mu\text{l}$)를 Krebs' 완충 용액에 재현탁하고, 시험 화합물 또는 매체(20 μl)의 존재하에 15 분 동안 37 °C에서 배양하였다. cAMP 발생은 10 μM 프로스타글란딘(PGE2) 50 μl 를 첨가하면 개시된다. 반응은 1 N HCl(50 μl)를 첨가하여 15 분 후에 정지시키고, 30 분 동안 얼음 위에 분석 혼합물을 둔다. 샘플은 원심분리하고(450 g, 3 분), cAMP 효소-연결 면역용매 분석 키트(Assay Designs)를 사용하여 현탁물에서의 cAMP 양을 측정하였다. 저해 퍼센트는 하기 수학식으로 계산하고, IC₅₀ 값은 그래프 패드 프리즘을 사용하여 결정하였다.

수학식 2

$$\text{저해 퍼센트} = 100 - \frac{\text{약물 처리에서의 전환 퍼센트}}{\text{매체 처리에서의 전환 퍼센트}} \times 100$$

무스카린 수용체 길항제와 결합한 PDE4 저해제의 효율성을 평가하기 위한 실험실내 기능 분석

동물 및 마취

랜박시 연구소의 실험 동물 기관에서 기니아 피그(400-600gm)를 획득한다. 마취(소듐 펜토바르비탈, 300 mg/kg i.p)하에 기관을 제거하고, 즉각 얼음으로 냉각된 Krebs Henseleit 완충액에 유지한다. 인도메타신(10 μM)을 KH 완충액 전체에 존재하도록 하여 기관지활성 프로스타노이드(bronchoactive prostanoids) 형성을 저해한다.

기관 실험:

조직에서 부착된 근육을 세척하고, 동일한 크기의 스트립(각 스트립에서 대략 4-5 기관 고리)으로 절단한다. 평활근에 손상을 최소화시키기 위해 조심스럽게 문질러 상피를 제거한다. 온전한 평활근 띠가 있는 중간-척추 표면을 따라 기관을 열고, 다른쪽으로부터 절단된 일련의 횡근을 만들어 완전하게 절단되지 않도록 한다. 절단 고리의 반대쪽 끝을 실로 묶는다. 1 gm의 기본 장력에서 카보겐으로 버블화되고, 37 °C로 유지된 10 mL Krebs Henseleit 완충액을 함유하는 분리 조직 배스에 상기 조직을 마운팅시킨다. 약 1 시간 동안 4-5 차례 완충액을 간다. 안정화를 위해 1 시간 동안 조직을 평형화한다. 1 시간 후에 조직을 1 μM 카르바콜로 공격한다. 매 2-3 세척 후에 두번의 유사하고 일관된 반응이 수득될 때까지 상기를 반복한다. 안정화 이후에 조직을 30 분 동안 세척하고 1 μM 카르바콜로 조직을 수축시키기 전에 20 분 동안 MRA/매체의 차선 분량으로 배양시킨 후에 안정화 개발 장력/반응 상의 PDE4 저해제 [10^{-9} M 내지 10^{-4} M]의 완화제 활성을 평가한다. Powerlab data acquisition system 또는 Grass polygraph(모델 7) 상에서 조직의 수축 반응을 기록한다. 최대 카르바콜 반응 퍼센트로서 완화제를 발현시킨다. 상기 결과는 n 관찰을 의미하는 평균 $\pm$ s.e.로 나타낸다. 1 μM 카르바콜에서 최대 완화의 50 %가 생성되는 농도로서 EC₅₀을 계산한다. 비모수적 t-테스트를 사용하여 처치된 및 대조군 조직 사이의 완화 퍼센트를 비교한다. < 0.05의 p 값이 통계적으로 유의하다.

베타-작용제와 결합하는 PDE4 저해제의 효율성을 평가하기 위한 실험실내 기능 분석

실험 절차:

조직을 1 μM 카르바콜 또는 10 μM 히스타민으로 안정화시키고, 30 분 동안 세척한 후 히스타민(10 μM) 또는 카르바콜(1 μM)로 예약하는 것을 제외하고 상기에서와 동일한 실험 절차를 사용하였다. 장력은 15-20 분 동안 안정화시키기 위해 증진시킨 후에 차선량의 PDE4 저해제로 배양하기 전에 베타-작용제를 가중 첨가한다. 베타 작용제의 완화 활성의 잠재성은 PDE4 저해제를 첨가하면 나타난다.

MRA 화합물과 결합하는 PDE4 저해제의 효율성을 평가하기 위한 생체내 분석

쥐에서의 LPS 유도 에어웨이 하이퍼-재활성

약물 처리:

PDE-4 저해제와 무스카린 수용체 길항제를 단독으로 또는 결합하여 여러 양으로 마취하에 기관지에 한방울씩 스며들게 한다.

방법

위스타 쥐(250-350 gm)는 기관지 수축을 유도하기 위해 전신 체적 용적 기록(Buxco Electronics., USA)의 바디 박스에 둔다. 동물을 바디 박스에 적응시키고, 2 분 마다 PBS(아세틸콜린용 매체) 또는 아세틸콜린(즉 24, 48,

96, 144, 384 및 768 mg/mL)으로 연속적 공격을 실행한다. 호흡 파라미터는 3 분 동안 Biosystem XA 소프트웨어(Buxco Electronics, USA)를 사용하여 온라인에 기록한다. 2 분 사이에 동물을 회수한 다음 더 높은 양의 아세틸콜린(ACh)으로 공격한다. 상기 단계는 쥐의 Penh가 PBS로 나타난 값(PC-100)의 2배가 달성될 때까지 반복하였다. 이후에 PBS/ACh 공격으로 각 쥐에서의 Penh 값(에어웨이 저항의 인덱스)이 PBS와 상이한 양의 ACh의 존재하에 획득되었다. ACh의 어떠한 선택된 양에서의 Penh가 PBS 반응 퍼센트로서 나타났다. 따라서 계산된 Penh 값은 그래프 패드 프리즘 소프트웨어(Graphpad Software Inc., USA)로 공급되고, 비직선 퇴화 분석 PC100(PBS 값의 두배)을 사용하여 값을 계산하였다. 저해 퍼센트는 하기 식을 사용하여 계산하였다.

수학식 3

$$\% \text{ 저해} = \frac{PC100_{\text{TEST}} - PC100_{\text{CON}}}{768 - PC100_{\text{CON}}} \times 100$$

(상기 수학식에서,
PC100_{CON} = 매체 처리 군에서의 PC100;
PC100_{TEST} = 시험 화합물의 주어진 양으로 처리된 군에서의 PC100; 및
768 = 사용된 아세틸콜린의 최대량임)
단독으로 사용하는 경우의 개개 화합물과 비교해서 MRA 화합물과 선택된 PDE4 저해제를 결합한 경우에 상승 효과가 나타났다.

코르티코스테로이드와 결합하는 PDE4 저해제의 효율성을 평가하기 위한 생체내 분석

LPS 유도 쥐 호중구증가증 모델

약물 처리:

PDE-4 저해제와 코르티코스테로이드를 단독으로 또는 결합하여 상이한 양으로 마취하에 기관지로 한방울씩 스며들게 한다.

LPS 공격: 약물 주입 1 시간 후에 (LPS 20 µg/200 µl PBS)를 기관지에 주입한다. 매체 처리 쥐 중 하나의 군에는 포스페이트 완충 식염수(PBS) 200 µl를 주입하고, 음성 대조군으로 한다.

기관지폐포 세척액 검사(BAL): LPS 공격 2 시간 후 기관지폐포 세척액 검사를 실행하였다; 동물들은 티오펀톤 소듐(150 mg/kg/i.p.)를 사용하여 살생한다. 기관에 캐놀러를 꽂고, BAL은 Hank 완충액 염 용액(HBSS)(5 mL x 10 회)을 사용하여 실행한다. 기관지폐포 세척 유액을 4 °C에서 5 분 동안 800 g에서 원심분리하고, 펠렛은 1 mL HBSS로 재현탁하였다. 총 백혈구 수 카운팅은 헤모사이토미터를 사용하여 재현탁된 샘플에서 실행하였다. 세포원심분리 준비는 유리 슬라이드 상에 재현탁된 기관지폐포 세척 유액을 사용하여 만들고, Leishmann's 염색으로 염색한 다음에 차이나는 백혈구 수 카운팅을 호중구 계산을 위해 실행하였다. 상이한 처리 군에서의 각 파라미터의 통계적인 현저성은 다중 비교를 위한 Dunnett's 't' 테스트에 의해 실행된 다양성의 원-웨이 분석을 사용하여 대조군 매체 군에 관해서 결정하였다. ≤ 0.05의 p 값이 통계적으로 현저하다. ED₅₀ 값은 그래프패드 프리즘 소프트웨어 v4.2를 사용하여 저해 퍼센트 결과와 농도의 퇴화 분석에 의해서 획득하였다. 저해 퍼센트는 하기 수학식을 사용하여 계산하였다.

수학식 4

$$\% \text{ 저해} = \frac{Neu_{\text{LPS}} - Neu_{\text{TEST}}}{Neu_{\text{LPS}} - Neu_{\text{PBS}}} \times 100$$

(상기 수학식 4에 있어서,
Neu_{LPS} = 매체 처리 LPS 공격 군에서의 호중구 수;
Neu_{TEST} = 주어진 양의 시험 화합물로 처리된 군에서의 호중구 수; 및

<764> Neu_{PBS} = PBS로 공격된 군에서의 호중구 퍼센트)

<765> 단독으로 사용하는 경우의 개개 화합물과 비교해서 코르티코스테로이드와 선택된 PDE4 저해제 결합물에서 상승 효과가 나타났다.