

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07F 7/08 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년03월03일 10-0503181 2005년07월14일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-1998-0708692	(65) 공개번호	10-2000-0065101
(22) 출원일자	1998년10월29일	(43) 공개일자	2000년11월06일
번역문 제출일자	1998년10월29일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/003335	(87) 국제공개번호	WO 97/41129
국제출원일자	1997년03월03일	국제공개일자	1997년11월06일

(81) 지정국      국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본,

                  AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다,

                  EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스,

                  EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 오스트리아, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국,

(30) 우선권주장      08/637,968      1996년04월30일      미국(US)

(73) 특허권자      아벤티스 파마슈티칼스 인크.  
미국 08807-0800 뉴저지주 브릿지워터 피.오.박스 6800 루트 202-206

(72) 발명자      부쉬, 스티븐, 제이.  
미국 45069 오하이오주 웨스트 체스터 브룩 놀 드라이브 8820

첸, 킴, 에스.  
싱가포르 104001 싱가포르 길맨 하이츠 #19-42 블록 1이

에드워즈, 마이클, 제이.  
미국 45240 오하이오주 신시내티 디어혼 드라이브 12033

매트, 제임스, 이., 제이알.  
미국 46229 인디애나주 인디애나폴리스 윌로우 글렌 씨클 2665

파커, 로저, 에이.  
미국 45231 오하이오주 신시내티 메도우크레스트 로드 480

바알, 마크, 제이.  
미국 21286 메릴랜드주 타우슨 에이콘 씨클 41 코트하우스 스퀘어 아파트먼트 202

라이트, 폴, 에스.

미국 45242 오하이오주 신시내티 헌터스 크릭 드라이브 9332

에이즈, 마크, 티.

미국 48105 미시간주 앤 아버 그린브라이어 불러바드 3805 아파트먼트  
280에이 빌딩 9

(74) 대리인

장수길  
김영

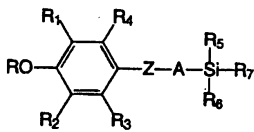
심사관 : 퇴-박상용

## (54) 아테롬성동맥경화증억제제로서의알킬-4-실릴-페놀및그의에스테르

### 요약

본 발명은 아테롬성 동맥 경화증 및 만성 염증성 질병을 치료하고, VCAM-1 및(또는) ICAM-1의 싸이토킨 유도 발현을 억제하고, LDL 지질의 과산화를 억제하고, 혈장 콜레스테롤을 저하시키는데 유용하고; 유기 물질에서 산화적 열화를 예방하는데 유용한 항산화제로서 유용한 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 약제학상 허용되는 염에 관한 것이다.

<화학식 1>



상기 식 중,

R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sub>6</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 페닐이고;

R은 수소 또는 -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q (여기서, Q는 수소 또는 -COOH이고, m은 정수 1, 2, 3 또는 4임)이고;

Z는 티오, 옥시 또는 메틸렌기이고;

A는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌기이고;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Ar) (여기서, n은 정수 0, 1, 2 또는 3이고; Ar은 히드록시, 메톡시, 에톡시, 할로젠, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> (여기서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬임)으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 나프틸임)이고; 단, R<sub>5</sub> 또는 R<sub>7</sub> 중의 적어도 하나 및 R<sub>2</sub>가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, Ar이 트리플루오로메틸 또는 -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>로 치환되지 않는 경우에, R은 -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q이다.

명세서

## 배경기술

관상 동맥성 심장병 (CHD)은 산업화된 국가에서 여전히 주된 사망 원인이다. 최근들어 CHD 사망률이 감소하고 있기는 하지만, CHD로 인해 여전히 미국에서 연간 500,000명이 넘게 사망하고 있다. 미국은 CHD로 인해 직접 및 간접적으로 연간 천억 달러를 넘게 지출하고 있다. CHD의 주된 원인은 동맥 혈관벽에 지질이 침적되어 혈관 통로를 협소하게 하고, 결국 혈관계를 경화시키는 것을 특징으로 하는 질병인 아테롬성 동맥 경화증이다.

주된 임상 합병증인 허혈성 심장병에서 나타나는 아테롬성 동맥 경화증은 동맥 내피에 국소적 손상이 시작된 후, 병변에서 지질이 침적되고 포말 세포가 축적됨에 따라 중간층으로부터 동맥 내막층으로 동맥의 평활근 세포가 증식하는 것으로 생각되고 있다. 아테롬성 동맥경화증 플라크가 발달함에 따라 점진적으로 더욱 더 혈관이 폐색되고, 결국 국소 허혈 또는 경색증을 유발할 수 있다. 그러므로, 아테롬성 동맥 경화증의 진행을 억제시키는 것을 필요로 하는 환자에 상기 억제 방법을 제공하는 것이 바람직하다.

과콜레스테롤혈증은 CHD와 관련된 중요한 위험 인자이다. 예를 들면, 1984년 12월에 NIH (National Institute of Health) CDCP (Consensus Development Conference Panel)는 혈장 콜레스테롤 수준 (특히, 저밀도 지단백질 콜레스테롤의 혈액 수준)을 저하시키는 것이 CHD에 기인한 심장 발작의 위험을 확실히 감소시킬 것이라는 결론을 내렸다. 혈청 지단백질은 순환계에서 지질의 담체이다. 그들은 밀도에 따라 유미지립, 극저밀도 지단백질 (VLDL), 저밀도 지단백질 (LDL) 및 고밀도 지단백질 (HDL)로 분류된다. 유미지립은 주로 식이성 트리글리세리드 및 콜레스테롤을 장으로부터 지방 조직 및 간으로 이송시키는데 관여한다. VLDL은 내생적으로 합성된 트리글리세리드를 간으로부터 지방 및 다른 조직으로 운반한다. LDL은 콜레스테롤을 말초 조직으로 운반하며, 그 조직에서 내생 콜레스테롤 수준을 조절한다. HDL은 콜레스테롤을 말초 조직으로부터 간으로 운반한다. 동맥벽 콜레스테롤은 거의 LDL로부터만 유래된다 (Brown and Goldstein, Ann. Rev. Biochem. 52, 223 (1983); Miller, Ann. Rev. Med. 31, 97 (1980)). LDL 수준이 낮은 환자에서 아테롬성 동맥 경화증은 거의 발병하지 않는다. 그러므로, 과콜레스테롤혈증 환자 또는 과콜레스테롤혈증 발병 위험에 처한 환자에서 혈장 콜레스테롤을 저하시키는 방법을 제공하는 것이 바람직하다.

증가된 콜레스테롤 수준은 협착증, 양기나, 뇌동맥 경화증 및 황색종을 포함하는 수많은 질병 상태와도 또한 관련되어 있다. 협착증, 양기나, 뇌동맥 경화증, 황색종 및 증가된 콜레스테롤 수준과 관련되어 있는 다른 질병 상태 환자 또는 상기 질병의 발병 위험에 처한 환자에서 혈장 콜레스테롤을 저하시키는 방법을 제공하는 것이 바람직하다.

혈관 세포 부착 분자-1 (VCAM-1) 및 세포간 부착 분자-1 (ICAM-1)은 혈관 내피 및 평활근 세포에서 인터루킨-1 (IL-1), 인터루킨-4 (IL-4) 및 종양 괴사 인자- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 같은 싸이토킨에 의해 증량되는 면역 글로불린 부류 중의 부착 분자이다. 적절한 인테그린 카운터 수용체와의 상호작용을 통하여 VCAM-1 및 ICAM-1은 염증성 반응에서 백혈구의 부착 및 내피를 통한 이동을 매개한다. VCAM-1 및(또는) ICAM-1의 억제제는 아테롬성 동맥 경화증, 천식, 류마티스성 관절염 및 자가 면역 당뇨병을 포함하는 여러 가지 유형의 만성 염증성 질병에 치료 효용을 갖는다. 예를 들면, 환자로부터의 아테롬성 동맥 경화증 플라크를 동일 반응계내 하이브리다이제이션 및 면역 조직 화학적 분석하여 부착 분자 (VCAM-1 및 ICAM-1)의 수준이 질병이 없는 부위에 비해 증가되었음이 증명되었다 (O'Brien, K.D. et al., J. Clin. Invest. 92, 945-951 (1993); Davies, M.J. et al., J. Pathol. 171, 223-229 (1993); Poston, R.N. et al., Am. J. Pathol. 140, 665-673 (1992)). 죽종유 발생 식이는 토끼의 죽종내의 대동맥 내피 및 혈관 평활근 세포에서 VCAM-1 발현을 유도한다 (Poston, R.N. et al., Ibid.; Cybulsky, M.I. et al., Science 251, 788-791 (1991); Li, H. et al., Arterioscler. Thromb. 13, 197-204 (1993)). 이러한 선행 연구를 고려하면, 증가된 VCAM-1 발현이 순환 단핵세포의 병변으로의 보충을 통해 아테롬성 동맥경화증 플라크의 개시 및 진행과 관련되는 것으로 생각된다.

더우기, VCAM-1은 천식, 류마티스성 관절염 및 자가 면역 당뇨병과 같은 다른 만성 염증성 질환에 있어서 매개체로서도 관여한다. 예를 들면, VCAM-1 및 ICAM-1의 발현이 천식 환자에서 증가되는 것으로 공지되어 있다 (Pilewski, J.M. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 1-3 (1995); Ohkawara, Y. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 4-12 (1995)). 이외에도, 알레르기성 기도 반응의 오브알부민-감작된 래트 모델에서 VCAM-1 및 ICAM-1에 대한 인테그린 수용체 (각각, VLA-4 및 LFA-1)를 차단하면 초기 및 후기 반응이 모두 억제되었다 (Rabb, H.A. et al., Am. J. Respir. Care Med. 149, 1186-1191 (1994)). 류마티스 활막의 미세 혈관 구조에서, VCAM-1을 포함하는 내피 부착 분자의 발현도 또한 증가되었다 (Koch, A.E. et al., Lab. Invest. 64, 313-322 (1991); Morales-Ducet, J. et al., Immunol. 149, 1421-1431 (1992)). VCAM-1 또는 그의 카운터 수용체 VLA-4에 대해 지시되는 항체를 중화시켜 자발적으로 발병하는 마우스 모델 (NOD 마우스)에서 당뇨병의 개시를 지연시킬 수 있다 (Yang, X.D. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10494-10498 (1993); Burkly, L.C. et al., Diabetes 43, 523-534 (1994); Baron, J.L. et al., J. Clin. Invest. 93,

1700-1708 (1994)). VCAM-1에 대한 모노클론 항체는 동종 이식 거부증의 동물 모델에서 이로운 효과도 또한 가질 수 있는데, 이는 VCAM-1 발현 억제 물질이 이식 거부증을 예방하는데 효용성을 가질 수 있음을 시사한다 (Orocz, C.G. et al., Immunol. Lett. 32, 7-12 (1992)).

VCAM-1은 막결합 형태 및 가용성 형태 둘다로서 세포에 의해 발현된다. VCAM-1의 가용성 형태는 시험관내 혈관 내피 세포의 주화성을 유도하여, 래트 각막에서 혈관 형성 반응을 자극하는 것으로 밝혀져 있다 (Koch, A.E. et al., Nature 376, 517-519 (1995)). 가용성 VCAM-1의 발현 억제 물질은 중앙 증식 및 전이를 포함하는 강한 혈관 형성 성분으로 질병을 치료하는데 있어서 잠재적인 치료 가치를 갖는다 (Folkman, J. and Shing, Y., J. Biol. Chem. 10931-10934 (1992)).

VCAM-1 및 ICAM-1에 대한 프로모터는 클로닝되고, 특성 분석되어 왔다. 예를 들면, 두 프로모터는 모두 전사 인자인 NF- $\kappa$ B에 결합할 수 있는 다수의 DNA 서열 요소를 함유한다 (Iademarco, M.F. et al., J. Biol. Chem. 267, 16323-16329 (1992); Voraberger, G. et al., J. Immunol. 147, 2777-2786 (1991)). 전사 인자 중 NF- $\kappa$ B 부류는 염증 부위내에서 증량된 수 개의 유전자 조절에 있어서 중심적이다. 전사 인자로서의 NF- $\kappa$ B의 활성화는 세포질에서 억제 소단위인 I $\kappa$ B로부터 분리되는 것을 포함한다. NF- $\kappa$ B 소단위는 핵으로 전좌하고, 특정 DNA 서열 요소에 결합하고, VCAM-1 및 ICAM-1을 포함하여 수개의 유전자의 전사를 활성화시킨다 (Collins T. et al., Lab. Invest. 68, 499-508 (1993)).

VCAM-1 유전자 발현의 조절은 특정 환원-산화 (레독스) 민감성 전사 또는 전사후 조절 인자를 통한 산화 능력과 커플링될 수 있음이 가정되어 왔다. 항산화제 피롤리딘 디티오카르바메이트 및 N-아세틸시스테인은 혈관 내피 세포에서 ICAM-1이 아닌 VCAM-1의 싸이토킨 유도 발현을 억제한다 (Mauri, N. et al., J. Clin. Invest. 92, 1866-1874 (1993)). 이는 항산화제에 의한 VCAM-1 발현 억제가 ICAM-1 발현 조절에 관계되지 않는 추가의 수 중의 인자와 관계가 있음을 나타낸다.

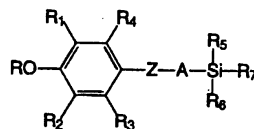
2,6-디-알킬-4-실릴-페놀은 파커 등 (Parker et al.)에 1992년 10월 13일자로 허여된 미국 특허 제 5,155,250호에 아테롬성 동맥 경화증 억제제로서 개시되어 있다. 더우기, 2,6-디-알킬-4-실릴-페놀은 1995년 6월 15일 자로 공개된 PCT 국제 공개 제 WO 95/15760호에 혈청 콜레스테롤 저하제로서 개시되어 있다.

VCAM-1 및(또는) ICAM-1의 방출을 조절하고, VCAM-1 및(또는) ICAM-1 매개 효과를 치료하는 것이 유리할 것이다. 또한, 소염성 스테로이드 및 비스테로이드계 소염제의 사용에 동반되는 것으로 공지된 부작용의 발생없이, 만성 염증을 조절하거나 치료하는 것도 유리할 것이다.

#### <발명의 요약>

본 발명은 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 약제학상 허용되는 염을 제공한다.

#### 화학식 1



상기 식 중,

R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sub>6</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 페닐이고;

R은 수소 또는 -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q (여기서, Q는 수소 또는 -COOH이고, m은 정수 1, 2, 3 또는 4임)이고;

Z는 티오, 옥시 또는 메틸렌기이고;

A는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌기이고;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Ar) (여기서, n은 정수 0, 1, 2 또는 3이고; Ar은 히드록시, 메톡시, 에톡시, 할로젠, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> (여기서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>은 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬임)으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 나프틸임)이고; 단, R<sub>5</sub> 또는 R<sub>7</sub> 중의 적어도 하나 및 R<sub>2</sub>가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, Ar이 트리플루오로메틸 또는 -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>로 치환되지 않는 경우에, R은 -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q이다.

또한, 본 발명은 LDL 지질의 과산화를 억제시키는 것을 필요로 하는 환자에게 화학식 (1)의 화합물 항산화 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 LDL 지질의 과산화 억제 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 혈장 콜레스테롤 수준을 저하시키는 것을 필요로 하는 환자에게 화학식 (1)의 화합물 혈장 콜레스테롤 저하량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 혈장 콜레스테롤 수준 저하 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 아테롬성 동맥 경화증의 진행을 억제시키고(시키거나) 아테롬성 동맥 경화증을 치료하는 것을 필요로 하는 환자에게 화학식 (1)의 화합물 아테롬성 동맥 경화증 억제 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 아테롬성 동맥 경화증 진행 억제 및(또는) 치료 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 혈관 세포 부착 분자-1 및(또는) 세포간 부착 분자-1의 싸이토킨-유도 발현을 억제시키는 것을 필요로 하는 환자에게 화학식 (1)의 화합물 상기 분자 발현 억제 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 상기 분자 발현 억제 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 만성 염증성 질병으로 고생하는 환자에게 화학식 (1)의 화합물 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법을 제공한다.

### 발명의 상세한 설명

본 명세서에 사용된 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄, 분지쇄 또는 고리 배열의 포화 히드로카르빌 라디칼을 지칭한다. 이 용어의 범주 내에 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급 부틸, 3급 부틸, n-펜틸, n-헥실, 시클로헥실 등이 포함된다.

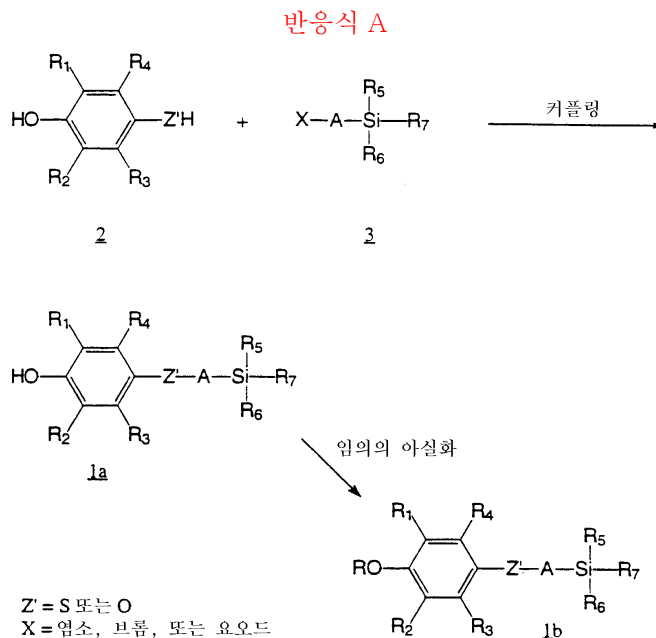
마찬가지로, 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌"은 1 내지 4개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 배열의 포화 히드로카르빌디일 라디칼을 지칭한다. 이 용어의 범주 내에 메틸렌, 1,2-에탄-디일, 1,1-에탄-디일, 1,3-프로판-디일, 1,2-프로판-디일, 1,3-부탄-디일, 1,4-부탄-디일 등이 포함된다.

R<sub>5</sub>가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Ar) 라디칼인 경우에 있어서, "-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-" 잔기는 직쇄 배열의 포화 히드로카르빌디일 라디칼을 나타낸다. 용어 "n"은 정수 0, 1, 2 또는 3으로서 정의된다. 따라서, 잔기 "-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-"은 결합, 메틸렌, 1,2-에탄디일 또는 1,3-프로판디일을 나타낸다. "-(Ar)" 잔기는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 나프틸기로서 정의되는 아릴 라디칼을 나타낸다. -(Ar) 잔기가 치환된 아릴인 경우에 있어서, 페닐 또는 나프틸은 임의의 위치에 1 내지 3개의 치환체를 함유할 수 있고, 그렇지 않으면 수소 원자가 차지한다. 치환체는 히드록시, 메톡시, 에톡시, 클로로, 플루오로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히, 용어 "-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(Ar)"의 범주내에 페닐; 나프틸; 페닐메틸; 페닐에틸; 3,4,5-트리히드록시페닐; 3,4,5-트리메톡시페닐; 3,4,5-트리에톡시페닐; 4-클로로페닐; 4-메틸페닐; 3,5-디-3급-부틸-4-히드록시페닐; 4-플루오로페닐; 4-클로로-1-나프틸; 2-메틸-1-나프틸메틸; 2-나프틸메틸; 4-클로로페닐메틸; 4-3급-부틸페닐; 4-3급-부틸페닐메틸 등이 포함된다.

용어 "약제학적 허용되는 산부가염"은 2,6-디-t-부틸-4[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀과 같은 적절한 화학식 (1)의 화합물의 임의의 비독성 유기 또는 무기 산부가염에 사용하는 것으로 의도된다. 적절한 염을 생성시키는 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산; 및 소듐 모노히드록젠 오르토포스페이트 및 황산수소칼륨과 같은 산 금속염을 포함한다. 적절한 염을 생성시키는 유기산의 예는 모노, 디 및 트리카르복실산을 포함한다. 그러한 산의 예는

아세트산, 트리플루오로아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 히드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산 및 술폰산 (예를 들면, 메탄 술폰산 및 2-히드록시에탄 술폰산)을 포함한다. 그러한 염은 수화 형태 또는 실질적인 무수 형태로 존재할 수 있다.

화학식 (1)의 화합물은 당 기술 분야의 통상의 숙련인에 잘 알려진 방법 및 기술을 이용하여 제조할 수 있다. Z가 황 또는 산소인 화학식 (1)의 화합물을 제조하는 일반 합성 반응식을 반응식 A에 설명하였고, 식 중 모든 치환체는 달리 언급되지 않으면 이미 정의된 바와 같다.



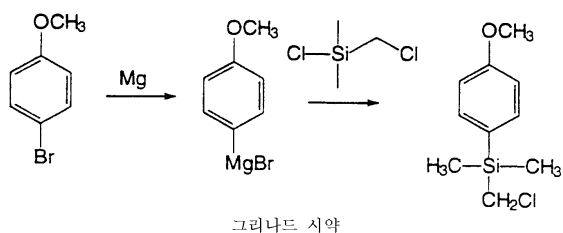
일반적으로, 구조 1a의 페놀은 구조 2의 적절한 알킬-4-머캅토펜올 또는 알킬히드로퀴논 (또는 적절하게 보호된 유도체)을 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등과 같은 비-친핵성 염기 및 적절한 클로로알킬렌실란과 같은 구조 3의 적절한 할로알킬렌실란과 아세토니트릴, 디메틸포름아미드 또는 디메틸아세트아미드와 같은 적절한 비양성자성 용매 또는 물/2-부타논과 같은 수성 용매 중에서 반응시켜 제조할 수 있다.

구조 1b의 페놀 에스테르는 표준 아실화 반응 기술에 따라 구조 1a의 페놀을 아실화시켜 제조할 수 있다. 예를 들면, 구조 1a의 페놀을 아세토니트릴, 디메틸포름아미드 또는 디메틸아세트아미드와 같은 적절한 비양성자성 용매 또는 디에틸 에테르 또는 디옥산과 같은 에테르계 용매 중에 용해시키고, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 수산화나트륨 또는 수소화나트륨과 같은 적절한 염기로 처리한다. 이어서, O-아실화제 과량을 실온에서 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 내지 24시간 동안 교반한다. O-아실화제의 예는 아세틸 클로라이드, 프로피오닐 클로라이드, 모노에틸숙시닐 클로라이드, 숙신산 무수물 등이다. 생성물을 추출 및 플래쉬 크로마토그래피와 같은 당 기술 분야에 잘 알려진 기술로 정제한다. 임의로는, 수산화나트륨과 같은 적절한 염기로 추가로 처리하고, 염산과 같은 적절한 산으로 산성화시킨 후에, 추출 및 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 구조 1b의 페놀 에스테르를 얻을 수 있다.

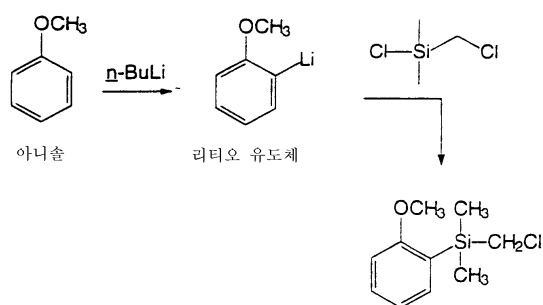
반응식 A에 개시된 일반 합성법에 사용되는 출발 물질은 당 기술 분야의 통상의 숙련인들이 쉽게 이용할 수 있는 것이다. 예를 들면, 2,6-디-3급-부틸-4-머캅토펜올 및 2-3급-부틸-4-머캅토펜올과 같은, Z가 황인 다양한 화학식 (1)의 화합물에 대한 특정 페놀 출발 물질은 미국 특허 제 3,576,883호, 동 제 3,952,064, 동 제 3,479,407호, 동 제 4,975,467호, 동 제 5,155,250호 및 일본 특허 출원 제 73-28425호에 개시되어 있다. 화학식 (1)의 화합물에 대한 다른 페놀 출발 물질은 시판 중인 트리메틸히드로퀴논 및 2,5-디-3급-부틸히드로퀴논을 포함한다.

(트리메틸실릴)메틸 요오다이드, (트리메틸실릴)메틸 브로마이드, (트리메틸실릴)메틸 클로라이드 및 (1-클로로프로필)트리메틸실란과 같은 다양한 화학식 (1)의 화합물에 대한 실릴 출발 물질은 문헌 [Synthesis 4, 318-19 (1988) 및 J. Am. Chem. Soc. 105, 5665-75 (1983)]에 기재되어 있다.

적절한 실란을 제조하는 추가의 방법은 그리나드 (Grignard) 반응을 포함한다. 예를 들면, R<sub>7</sub>이 메톡시 치환체를 함유하는 페닐 잔기인 경우에, 4-브로모아니솔을 마그네슘 금속과 반응시켜 그리나드 시약을 생성시키고, 이 시약을 클로로디메틸 클로로메틸 실란과 반응시켜 클로로메틸디메틸-4-메톡시 페닐 실란을 얻는다.



다른 방법으로, 아니솔을 n-부틸리튬과 반응시켜 리튬화시키고, 생성된 리튬 화합물을 클로로디메틸 클로로메틸 실란과 반응시켜 클로로메틸 디메틸-2-메톡시페닐 실란을 얻는다.



R<sub>7</sub>이 디메틸아민과 같은 -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> 치환체를 함유하는 페닐 잔기인 경우에, 4-브로모-N,N-디메틸아닐린을 마그네슘 금속과 반응시켜 그리나드 시약을 생성시키고, 이 시약을 클로로디메틸 클로로메틸 실란과 반응시켜 4-N,N-디메틸아미노페닐(디메틸)클로로메틸실란을 얻는다.

R<sub>7</sub>이 트리플루오로메틸 치환체를 함유하는 페닐 잔기인 경우에, 브로모 벤조트리플루오라이드를 마그네슘 금속과 반응시켜 그리나드 시약을 생성시키고, 이 시약을 클로로디메틸 클로로메틸 실란과 반응시켜 디메틸(클로로메틸)트리플루오로메틸페닐실란을 얻는다.

R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>이 모두 페닐인 경우에, 페닐 마그네슘 브로마이드 약 2 몰 당량을 디클로로메틸 클로로메틸 실란 약 1 몰 당량과 반응시켜 메틸 디페닐클로로메틸 실란을 얻는다.

구조 2의 화합물의 1-페놀 관능기를 반응 조건하에 구조 3의 화합물과 반응시키는 경우, 구조 2 화합물의 1-페놀 관능기를 당 기술 분야에 잘 알려진 표준 페놀 차단제로 차단시킬 수 있다. 특정 차단기의 선택 및 이용은 당 기술 분야의 숙련인들에게 잘 알려져 있다. 일반적으로, 차단기는 해당 페놀을 후속 합성 단계 동안에 적절하게 보호하고 목적하는 생성물의 분해를 유발하지 않는 조건하에 쉽게 제거될 수 있는 것이 선택되어야 한다.

적절한 페놀 보호기의 예는 메톡시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 테트라히드로피라닐, t-부틸 및 벤질 에테르와 같은 에테르; 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴 에테르와 같은 실릴 에테르; 아세테이트 및 벤조에이트와 같은 에스테르; 메틸카르보네이트 및 벤질카르보네이트와 같은 탄산염 뿐만 아니라; 메탄술폰네이트 및 톨루엔술폰네이트와 같은 술폰네이트이다.

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 t-부틸인 경우에 있어서, 반응식 A의 반응을 편리하게는 1-페놀 관능기를 차단하지 않으면서 수행할 수 있다.

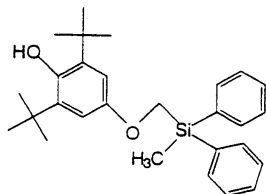
하기 실시예는 반응식 A에 기재된 대표적인 합성예를 나타낸다. 이러한 실시예는 단지 예시적인 것으로만 이해되어야 하고, 어떤 식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않아야 한다. 본 명세서에 사용된 용어 "g"는 그램을 지칭

하고; "mol"은 몰을 지칭하고; "mmol"은 밀리몰을 지칭하고; "ℓ"은 리터를 지칭하고; "ml"은 밀리리터를 지칭하고; "℃"는 섭씨 온도를 지칭하고; "mm Hg"는 기압계 수은의 밀리미터를 지칭하고; "mg"는 밀리그램을 지칭하고; "μM"은 마이크로 몰 농도를 지칭하고; "μg"는 마이크로그램을 지칭하고; "h" 또는 "hrs"는 시간을 지칭하고; "m"은 분을 지칭한다.

## 실시예

### <실시예 1>

2,6-디-*t*-부틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 104,599)



단계 a; 클로로(디페닐)메틸실란의 제조: 브로모벤젠 용액 31.5 ml (0.3 mol)를 무수 THF 450 ml 중에서 -60 ℃로 냉각시켰다. 이 용액에 2.5 M *n*-부틸리튬 120 ml (0.3 mol)를 반응 온도가 -55 ℃ 미만으로 유지되도록 하면서 적가하였다. 적가가 완료되었을 때, 클로로메틸(디클로로)메틸실란 18.9 ml (0.15 mol)를 반응 온도가 -55 ℃ 미만으로 유지되는 속도로 가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가온하고, 에틸 아세테이트 5 ml를 가하여 임의의 미반응 *n*-부틸리튬을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 물 250 ml 중으로 붓고, 유기상을 분리하였다. 유기상을 물 3×100 ml로 세척하고, 포화 수성 염화나트륨 3×100 ml로 처리하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 연황색 액체를 155 내지 160 ℃ 및 5 mmHg에서 증류시켜 표제 화합물을 무색 투명한 액체 33.1 g (수율 90 %)로서 얻었다. GC/MS로 생성물의 구조 및 순도 (약 99 %)를 확인하였다.

단계 b; 디페닐(요오도메틸)메틸실란의 제조: 2-부타논 250 ml 중의 클로로메틸(디페닐)메틸실란 20.0 g (81 mmol) 및 요오드화나트륨 12.3 g (82 mmol)의 용액을 밤새 환류시켰다. 그 후에, 용액을 여과하고 증발시켰다. 생성된 황색 오일을 에틸 아세테이트 250 ml에 재용해시키고, 물 3×100 ml 및 포화 수성 염화나트륨 3×100 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 담황색 오일은 GC/MS에 의해 그대로 사용하기에 충분한 순도 (약 99 %)의 표제 화합물로 나타났다.

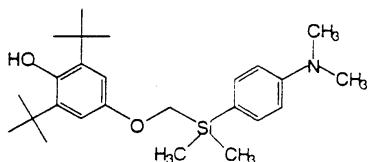
단계 c; 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 104,599)의 제조: 무수 아세트니트릴 250 ml 중의 디페닐(요오도메틸)메틸실란 9.17 g (27.1 mmol) 및 2,6-디-*t*-부틸벤즈히드로퀴논 6.0 g (27 mmol)의 용액을 질소로 완전히 기체를 제거하였다. 이 용액에 탄산칼륨 4.5 g (32.6 mmol)을 가하고, 혼합물을 질소하에 3일 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고 증발시켰다. 생성된 오일을 에틸 아세테이트 250 ml에 재용해시키고, 물 3×100 ml 및 포화 수성 염화나트륨 3×100 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 이 오일을 5 mmHg에서 150 ℃로 증류시켜 저비점 불순물을 제거한 후, 헥산으로 용출시키면서 수 차례 조심스럽게 크로마토그래피 (실리카겔)하고, 마지막으로 메탄올로부터의 재결정화로 정제하여 표제 화합물을 융점 92 내지 94 ℃의 백색 고체 1.2 g (수율 10 %)으로서 얻었다.

C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 77.73; H, 8.39; 실측치: C, 77.66; H, 8.57.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.65-7.60 (m, 4H), 7.44-7.33 (m, 6H), 6.83 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.42 (s, 18H), 0.70 (s, 3H).

### <실시예 2>

2,6-디-*t*-부틸-4-[(4-*N,N*-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀(MDL 104,556)



단계 a; 클로로메틸 (디메틸)-4-N,N-디메틸아미노페닐실란의 제조: 마그네슘 터어닝 (turning) 9.7 g (0.4 g원자)을 등록상표 테플론 (Teflon) 패들로 질소하에 밤새 교반하였다. 이 "활성화된" 마그네슘을 무수 THF 100 ml에 현탁시키고, 요오드 결정을 가하였다. 이 현탁액에 THF 400 ml 중의 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 80.0 g (0.4 mol)의 용액을 온화한 환류가 유지되는 속도로 가하였다. 첨가가 완료되면 마그네슘이 거의 모두 소모될 때까지 교반을 계속하였다 (약 2 시간). 이어서, 무수 THF 220 ml 중의 클로로(클로로메틸)디메틸실란 52.7 ml (0.4 mol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 500 ml로 켄칭하고, 실온에서 교반하였다 (약 2 시간). 침전된 마그네슘염을 여과하고, 반응 혼합물을 에테르 300 ml로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 물 3×250 ml 및 포화 수성 염화나트륨 3×250 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 갈색 오일 약 90 g을 증류로 정제하여 표제 화합물을 무색 투명한 액체 83.5 g (수율 92 %, 5 mmHg에서 비점 145 °C)으로서 얻었다. GC/MS로 생성물의 구조 및 순도 (약 100 %)를 확인하였다.

단계 b; 4-N,N-디메틸아미노페닐(디메틸)요오도메틸실란의 제조: 2-부타논 500 ml 중의 클로로메틸(디메틸)-4-N,N-디메틸아미노페닐실란 50.0 g (0.22 mol) 및 요오드화나트륨 33.0 g (0.22 mol)의 용액을 밤새 환류시켰다. 이 용액을 여과하고 증발시켰다. 생성된 액체를 에틸 아세테이트 500 ml에 재용해시키고, 물 3×200 ml 및 포화 수성 염화나트륨 3×200 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 연황색 액체를 165 °C 및 5 mmHg에서 증류시켜 표제 화합물을 무색 투명한 액체 63.7 g (수율 91 %)로서 얻었다. GC/MS로 생성물의 구조 및 순도 (약 100 %)를 확인하였다.

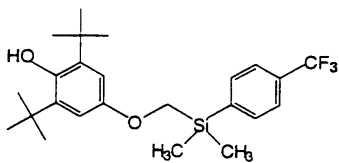
단계 c; 2,6-디-*t*-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 104,556)의 제조: 무수 아세트 니트릴 1.5l 중의 4-N,N-디메틸아미노페닐(디메틸)요오도메틸실란 444 g (1.39 mol) 및 2,6-디-*t*-부틸벤즈히드로퀴논 309 g (1.39 mol)의 용액을 질소로 완전히 기체를 제거하였다. 이 용액에 탄산세슘 435 g (1.39 mol)을 가하고, 혼합물을 질소하에 24 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 1.5l로 희석하고, 물 3×500 ml 및 포화 염화나트륨 3×500 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 생성된 갈색 고체를 메탄올 1l로 분쇄하고, 여과하고, 진공하에 건조시켜 장미색 고체 350 g을 얻었다. 이 물질을 에틸 아세테이트/메탄올 (약 1 : 10, 2l)로부터 재결정화하였다. 왁스질 백색 고체로서 제공된 물질을 테플론 패들로 기계적으로 교반하여 균질화하였다. 이 왁스질 고체를 여과하고, 드라이아이스/아세톤 중에서 냉각된 메탄올 1l로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 융점 115 내지 177 °C의 백색 고체 260 g (수율 45 %)로서 얻었다.

C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 72.59; H, 9.50; N, 3.39; 실측치: C, 72.47; H, 9.50; N, 3.32.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.81 (s, 2H), 6.75 (d, 2H, J=8.6 Hz), 4.70 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 1.42 (s, 18H), 0.38 (s, 6H).

#### <실시예 3>

2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 105,975)



단계 a; 디메틸-4-트리플루오로메틸페닐클로로메틸실란의 제조: 마그네슘 금속 셰이빙 (shaving) 9.7 g (0.4 mol)을 3-목 플라스크 중에 위치시키고, 질소 분위기 하에 오버헤드 (overhead) 교반기로 밤새 교반하여 금속을 활성화시켰다. THF 100 ml 및 요오드 결정을 가하고, THF 500 ml 중의 4-브로모벤조트리플루오라이드 90 g (0.4 mol)의 용액을 환류

가 유지되는 속도로 가하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 추가로 교반하고, THF 100 ml 중의 클로로디메틸클로로메틸실란 57.2 g (0.4 mol)의 용액을 환류에 가깝게 유지되는 속도로 가하고, 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 에테르/수성 염화암모늄 (각각 1ℓ)의 혼합물 중으로 붓고, 유기층을 분리하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 증류시켜 표제 화합물 53 g (53 %)을 0.1 mmHg에서 비점 87 내지 89 °C의 맑은 액체로서 얻었다.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 47.52; H, 4.79; 실측치: C, 47.31; H, 4.77.

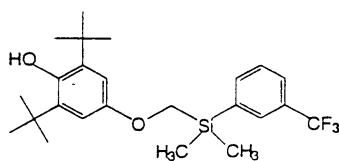
단계 b; 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 105,975)의 제조: 무수 아세트니트릴 200 ml 중의 디메틸(요오도메틸)-4-트리플루오로메틸페닐실란 12.0 g (35 mmol) 및 2,6-디-*t*-부틸벤즈히드로퀴논 6.5 g (29.2 mmol)의 용액을 질소로 완전히 기체를 제거하였다. 이 용액에 탄산칼륨 4.8 g (35 mmol)을 가하고, 혼합물을 질소하에 36 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 오일을 에틸 아세테이트 250 ml에 재용해시키고, 물 3×100 ml 및 포화 염화나트륨 3×100 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 이 오일을 5 mmHg에서 200 °C로 증류하여 정제하여 저비점 불순물을 제거한 후, 생성물을 증류하였다 (5 mmHg에서 비점 215 내지 220 °C). 방치될 때 결정화되는 표제 화합물 6.87 g을 메탄올로부터 재결정화하고, 진공하에 건조시켜 융점 107 내지 110 °C의 백색 고체 3.95 g (31 %)을 얻었다.

C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 65.72; H, 7.58; 실측치: C, 65.46; H, 7.46.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.73 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.61 (d, 2H, J=7.5 Hz), 6.79 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.42 (s, 18H), 0.44 (s, 6H).

#### <실시예 4>

2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸-3-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀(MDL 105,726)



단계 a; 클로로메틸(디메틸)-3-트리플루오로메틸페닐실란의 제조: 마그네슘 터어닝 9.7 g (0.4 g 원자)을 등록상표 테플론 패들로 질소하에 밤새 교반하였다. 이 "활성화된" 마그네슘을 무수 THF 100 ml에 현탁시키고, 요오드 결정을 가하였다. 이 현탁액에 THF 400 ml 중의 3-브로모-벤조트리플루오라이드 56 ml (0.4 mol)의 용액을 온화한 환류가 유지되는 속도로 가하였다. 첨가를 완료하고 마그네슘이 거의 모두 소모될 때까지 교반을 계속하였다 (약 2 시간). 이어서, 무수 THF 220 ml 중의 클로로(클로로메틸)디메틸실란 52.7 ml (0.4 mol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 500 ml로 켄칭하고, 실온에서 교반하였다 (약 2 시간). 침전된 마그네슘염을 여과하고, 반응 혼합물을 에테르 300 ml로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 물 3×250 ml 및 포화 수성 염화나트륨 3×250 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 갈색 오일 약 90 g을 증류로 정제하여 무색 투명한 액체 69.2 g (수율 69 %, 5 mmHg에서 비점 95 °C)을 얻었다. GC/MS로 생성물의 구조 및 순도 (약 100 %)를 확인하였다.

단계 b; 디메틸(요오도메틸)-3-트리플루오로메틸페닐실란의 제조: 2-부타논 400 ml 중의 클로로메틸(디메틸)-3-트리플루오로메틸페닐실란 25.3 g (0.1 mol) 및 요오드화나트륨 15.3 g (0.102 mol)의 용액을 밤새 환류시켰다. 이 용액을 여과하고 증발시켰다. 생성된 액체를 에틸 아세테이트 500 ml에 재용해시키고, 물 3×250 ml 및 포화 수성 염화나트륨 3×250 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 연오렌지색으로 생성된 표제 화합물은 그대로 사용하기에 충분한 정도로 순수하였다 (약 96 %).

단계 c; 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸-3-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 105,726)의 제조: 무수 아세트니트릴 250 ml 중의 디메틸(요오도메틸)-3-트리플루오로메틸페닐실란 15.5 g (45 mmol) 및 2,6-디-*t*-부틸벤즈히드로퀴논 10 g (45 mmol)의 용액을 질소로 완전히 기체를 제거하였다. 이 용액에 탄산칼륨 6.2 g (45 mmol)을 가하고, 혼합물을 질소하에 3 일 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 증발시켰다. 얻어진 적색 오일을 에틸 아세테이트 250 ml에 재용해시키고, 물 3×100 ml 및 포화 염화나트륨 3×100 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고,

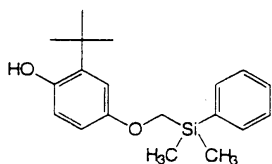
증발시켰다. 생성된 적색 오일 약 24 g을 5 mmHg에서 150 °C로 증류시켜 저비점 불순물을 제거하였다. 포트 (pot)에 남은 물질 약 12 g을 플래쉬 크로마토그래피하고 (20 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-헥산), 메탄올로부터 2회 재결정화하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 융점 79 내지 83 °C의 백색 고체 1.5 g (수율 8 %)으로서 얻었다.

C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 65.72; H, 7.58; 실측치: C, 65.62; H, 7.53.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.88 (m, 1H), 7.81 (dm, 1H, J=7.3 Hz), 7.64 (dm, 1H, J=7.3 Hz), 7.49 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.81 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.44 (s, 18H), 0.46 (s, 6H).

#### <실시예 5>

2-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 103,491)

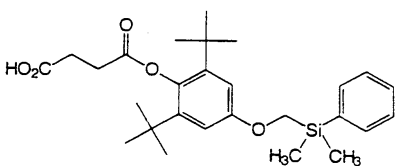


2-t-부틸-1,4-히드로퀴노 33.2 g (0.2 mol), 클로로메틸디메틸페닐실란 37.0 g (0.2 mol), 브롬화리튬 17.4 g (0.2 mol), 탄산칼륨 27.6 g (0.2 mol) 및 아세트니트릴 800 ml의 혼합물을 5 일 동안 교반하면서 환류 온도로 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르층을 물로 세척하고, 건조 상태로 증발시켜 진한색 오일 66.1 g을 얻었다. 이 오일을 쿠겔로어 (kugelrohr) 중에서 증류하였다. 수집된 (0.1 mmHg에서 135 내지 155 °C) 분획으로부터 오일 29.9 g을 얻고, 이를 재증류하고 (0.1 mmHg에서 135 내지 155 °C), 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름)하여 2-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 29.2g을 비점 135 °C (0.1 mmHg)의 밝은 황색 오일로서 얻었다.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 72.56; H, 8.33; 실측치: C, 72.32; H, 8.32.

#### <실시예 6>

2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르 (MDL 103,076)

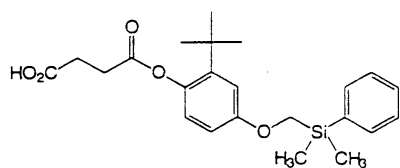


디메틸아세트아미드 100 ml 중의 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (미국 특허 제 5,155,250호) 5.0 g (13.5 mmol) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60 %) 0.6 g (15 mmol)을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 모노에틸숙시닐클로라이드 2.46 g (15 mmol)을 반응 혼합물에 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 90 °C에서 2 시간 동안 가열하고, 냉각시켰다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 물로 세척하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 오일 6.6 g을 얻었다. 이 오일을 메탄올 100 ml과 합하고, 환류 온도로 가열하였다. 수산화나트륨 (물 20 ml 중의 1.0 g)을 가하고, 반응 혼합물을 30 분 동안 환류시킨 다음, 물로 희석하고, 냉각시켰다. 이 수성 현탁액을 진한 염산으로 산성화시키고, 혼합물을 에테르 및 테트라히드로푸란으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조 상태로 증발시켜 황색 오일을 얻고, 이를 헥산으로부터 결정화하였다. 융점 115 내지 117 °C인 백색 결정형 분말 3.9 g의 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르를 얻었다.

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 68.90; H, 8.14; 실측치: C, 68.78; H, 7.93.

#### <실시예 7>

2-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르 (MDL 104,399)

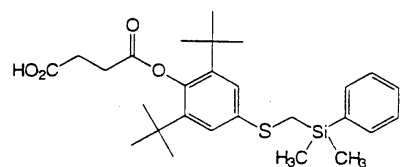


2-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (실시예 5) 6.3 g (20 mmol), 숙신산 무수물 2.2 g (22 mmol), 트리에틸아민 2.23 g (22 mmol) 및 아세트니트릴 100 ml를 합하고, 실온에서 밤새 교반한 다음, 2 시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 건조 상태로 증발시켜 백색 고체를 얻고, 이를 아세트니트릴로부터 재결정화하였다. 2-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르인 융점 92 내지 93 °C의 백색 고체 6.1 g을 얻었다.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 66.63; H, 7.29; 실측치: C, 66.63; H, 7.35.

<실시예 8>

2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르 (MDL 103,141)

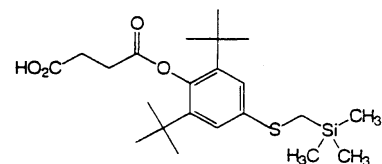


테트라히드로푸란 200 ml 중의 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀 (미국 특허 제 5,155,250호) 10.0 g (25.9 mmol) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60 %) 1.03 g (25.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 모노에틸숙시닐클로라이드 4.26 g (25.9 mmol)을 반응 혼합물에 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 환류 온도로 2 시간 동안 가열하고, 냉각시켰다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 물로 세척하고, 건조 상태로 증발시켜 왁스질 고체 12.3 g을 얻었다. 이 고체를 메탄올 200 ml와 합하고, 환류 온도로 가열하였다. 수산화나트륨 (물 20 ml 중의 5.0 g)을 가하고, 반응 혼합물을 30 분 동안 환류시킨 다음, 물로 희석하고, 냉각시켰다. 이 수성 현탁액을 진한 염산으로 산성화시키고, 고체 10.6 g을 회수하고, 이를 헥산으로부터 재결정화하여 융점 146 내지 147 °C의 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르인 백색 결정형 분말 9.3 g을 얻었다.

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>SSi에 대한 원소 분석: 계산치: C, 66.62; H, 7.87; 실측치: C, 66.53; H, 7.68.

<실시예 9>

2,6-디-*t*-부틸-4-[(트리메틸실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르 (MDL 104,863)



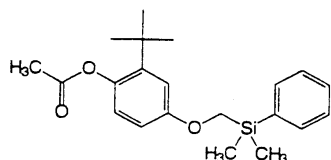
디메틸아세트아미드 50 ml 중의 2,6-디-*t*-부틸-4-[(트리메틸실릴)메틸티오]페놀 (미국 특허 제 5,155,250호) 4.3 g (13.2 mmol) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60 %) 0.48 g (12 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 모노에틸숙시닐클로라이드 2.2 g (13.2 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 물로 세척하고, 건조 상태로 증발시켜 갈색 오일 5.4 g을 얻었다. 이 오일을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름)하여 오일 3.4 g을 얻었다. 이 오일을 메탄올 50 ml와 합하고, 환류 온도로 가열하였다. 수산화

나트륨 (물 10 ml 중의 0.6 g)을 가하고, 반응 혼합물을 30 분 동안 환류시킨 다음, 물로 희석하고, 냉각시켰다. 이 수성 현탁액을 진한 염산으로 산성화시키고, 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 분리하고, 건조 상태로 증발시켜 백색 고형 거품 형태 3.0 g을 얻었다. 이 고체를 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 다음, 에탄올 물로부터 재결정화하여 융점 127 내지 128 °C의 2,6-디-*t*-부틸-4-[(트리메틸실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르인 백색 결정형 분말 1.2 g을 얻었다.

C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 62.22; H, 8.55; 실측치: C, 62.33; H, 8.69.

#### <실시예 10>

2-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르 (MDL 105,443)

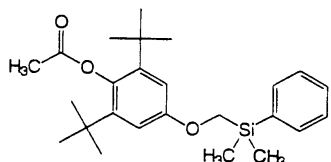


2-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (실시예 5) 4.8 g (15.3 mmol), 트리에틸아민 3.04 g (30 mmol) 및 에테르 100 ml를 합하고, 실온에서 교반하였다. 아세틸 클로라이드 2.4 g (30 mmol)을 교반하면서 천천히 가하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 건조 상태로 증발시켜 오일 5.6 g을 얻었다. 이 오일을 쿠겔로어 중에서 150 내지 160 °C (0.1 mmHg)로 증류시켜 표제 화합물 5.2 g을 밝은 황색 오일로서 얻었다.

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 70.74; H, 7.92; 실측치: C, 71.00; H, 8.09.

#### <실시예 11>

2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르 (MDL 103,377)

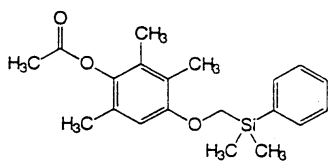


2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (미국 특허 제 5,155,250호) 6.2 g (16.7 mmol), 수소화나트륨 (오일 중의 60 %) 0.67 g (16.7 mmol) 및 디메틸아세트아미드 50 ml를 합하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 아세틸 클로라이드 2.6 g (33.5 mmol)을 반응 혼합물에 천천히 가하고, 반응을 밤새 지속시켰다. 반응 혼합물을 물 및 에테르로 희석하고, 층을 분리하였다. 에테르 층을 건조 상태로 증발시켜 왁스질 고체 7.0 g을 얻었다. 쿠겔로어 (150 내지 165 °C, 0.1 mmHg) 중에서 증류시킨 후에, 헥산으로부터 재결정화하여 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르 아세트산 에스테르를 융점 100 내지 101 °C의 백색 결정형 고체로서 얻었다.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 72.76; H, 8.79; 실측치: C, 72.90; H, 8.59.

#### <실시예 12>

2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르 (MDL 103,157)



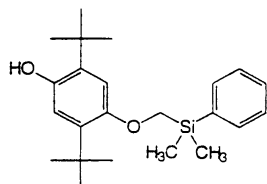
단계 a; 4-아세톡시-2,3,5-트리메틸페놀의 제조: 트리메틸히드로퀴논 15.2 g (0.1 mol), 트리에틸아민 25.3 g (0.25 mol) 및 에테르 500 ml를 빙조 중에서 교반하였다. 아세틸 클로라이드 19.6 g (0.25 mol)을 교반하면서 천천히 가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온으로 가온한 다음, 물로 희석하고, 층을 분리하였다. 에테르 층을 건조 상태로 증발시켜 융점 105 내지 108 °C의 황갈색 결정형 고체 디아세테이트 23.1 g을 얻었다. 이 디아세테이트를 메탄올 300 ml에 용해시켰다. 강한 수산화암모늄 11 ml를 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증류 제거하고, 잔사를 에테르에 용해시켰다. 에테르 층을 물로 세척하고, 건조 상태로 증발시켜 황갈색 고체 18.4 g을 얻었다. 헥산-에테르로부터 재결정화하여 융점 106 내지 107 °C의 4-아세톡시-2,3,5-트리메틸페놀 16.7 g을 얻었다.

단계 b; 2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르 (MDL 103,157)의 제조: 4-아세톡시-2,3,5-트리메틸페놀 8.1 g (41.7 mmol), 클로로메틸디메틸페닐실란 7.7 g (41.7 mmol), 브롬화리튬 3.6 g (41.7 mmol), 탄산칼륨 5.8 g (41.7 mmol) 및 아세토니트릴 150 ml를 합하고, 교반하면서 환류 온도로 3일 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, 진한 염산으로 산성화시키고, 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 건조 상태로 증발시켜 황색 오일 14.9 g을 얻었다. 쿠겔로어 (145 내지 160 °C, 0.1 mmHg) 중에서 증류한 후, 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름)하여 표제 화합물 8.6 g을 무색 오일로서 얻었다.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 71.13; H, 7.65; 실측치: C, 70.82; H, 7.74.

<실시예 13>

2,5-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 104,962)

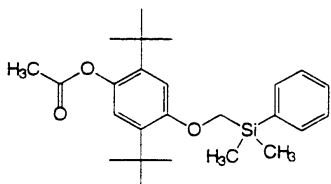


2,5-디-t-부틸-1,4-히드로퀴논 (알드리히 케미칼 캄파니 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53233) 66.7 g (0.3 mol), 클로로메틸디메틸페닐실란 55.4 g (0.3 mol), 브롬화리튬 8.7 g (0.1 mol), 탄산칼륨 41.5 g (0.3 mol), 요오드화나트륨 2.0 g 및 아세토니트릴 600 ml의 혼합물을 교반하면서 환류 온도로 3일 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 물로 세척하고, 건조 상태로 증발시켜 진한색 오일 120 g을 얻었다. 이 오일을 쿠겔로어 중에서 증류하였다. 수집된 (150 내지 170 °C, 0.1 mmHg) 분획으로부터 오일 20.1 g을 얻고, 이를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름)하여 밝은 황색 오일 18.3 g을 얻었다.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 74.54; H, 9.25; 실측치: C, 74.71; H, 9.27.

<실시예 14>

2,5-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르 (MDL 106,290)

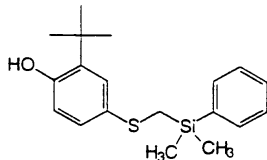


에테르 150 ml 중의 2,5-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (실시예 13) 7.4 g (20 mmol), 트리에틸아민 2.53 g (25 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 아세틸 클로라이드 1.96 g (25 mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 물 및 에테르를 가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 증발시켜 호박색 오일 8.2 g을 얻고, 이를 쿠겔로어 중에서 150 내지 180 °C (0.1 mmHg)로 증류하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름)하여 표제 화합물 7.5 g을 무색 오일로서 얻었다.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 72.76; H, 8.79; 실측치: C, 72.99; H, 8.85.

<실시예 15>

2-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀 (MDL 104,571)

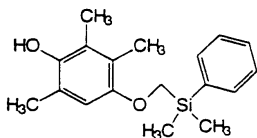


2-t-부틸-4-머캅토펜올 9.1 g (50 mmol), 클로로메틸디메틸페닐실란 9.3 g (50 mmol), 중탄산칼륨 5.0 g (50 mmol), 탄산칼륨 0.1 g, 요오드화칼륨 2.0 g 및 이소프로판올 150 ml의 혼합물을 밤새 교반하면서 환류 온도로 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 물 및 에테르로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기층을 건조 상태로 증발시켜 호박색 오일 18.0 g을 얻고, 이를 쿨겔로어 중에서 150 내지 170 °C (0.1 mmHg)에서 증류하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름) 하여 무색 오일 11.3 g을 얻었다.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>OSSi에 대한 원소 분석: 계산치: C, 69.03; H, 7.93; 실측치: C, 69.44; H, 8.05.

<실시예 16>

2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 105,314)

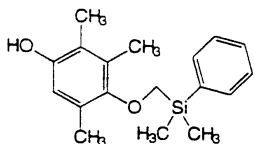


트리메틸히드로퀴논 (알드리히 케미칼 캄파니) 10.0 g (66 mmol), 클로로메틸디메틸페닐실란 12.2 g (66 mmol), 탄산칼륨 9.12 g (66 mmol), 요오드화나트륨 9.9 g 및 아세트니트릴 150 ml의 혼합물을 교반하면서 환류 온도로 5일 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 물 및 에테르로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기층을 건조 상태로 증발시켜 호박색 오일 16.2 g을 얻고, 이를 쿨겔로어 중에서 145 내지 165 °C (0.1 mmHg)에서 증류하였다. 얻어진 오일을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름 : 사염화탄소 1 : 1)하여 오일을 얻고, 이를 145 내지 155 °C (0.1 mmHg)에서 증류하여 2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 6.2 g을 담황색으로서 얻었다.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 71.95; H, 8.05; 실측치: C, 71.88; H, 8.14.

<실시예 17>

2,3,5-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 103,653)

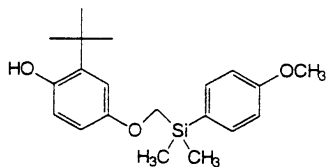


실시예 16의 상기 반응 생성물을 크로마토그래피 (클로로포름)한 후, 140 내지 150 °C (0.1 mmHg)에서 증류하여 2,3,5-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 0.8 g을 무색 오일로서 얻었다.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 71.95; H, 8.05; 실측치: C, 71.67; H, 8.08.

<실시예 18>

2-*t*-부틸-4-[(디메틸-*p*-메톡시페닐실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 106,834)

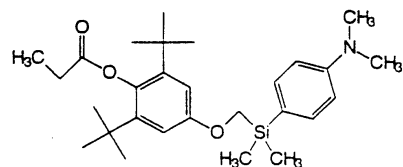


아세트니트릴 250 ml에 요오도메틸디메틸(4-메톡시)페닐실란 31.26 g (102 mmol), 탄산세슘 36.6 g (112.2 mmol) 및 *t*-부틸히드로퀴논 (알드리히 케미칼 캄파니) 18.6 g (112.2 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 90 °C로 가열하고, 42 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 아세트니트릴을 진공하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 500 ml에 용해시켰다. 유기상을 물 200 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공하에 농축하였다. 잔사를 20 : 1 헥산/에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 3회로 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 오일 6.8 g (수율 19.3 %)으로서 얻었다.

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 69.72; H, 8.19; 실측치: C, 69.29; H, 8.13.

<실시예 19>

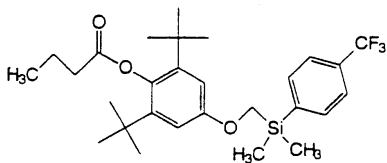
2,6-디-*t*-부틸-4-[(4-*N,N*-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 프로피온산 에스테르



에테르 150 ml 중의 2,6-디-*t*-부틸-4-[(4-*N,N*-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 (실시예 2) 8.26 g (20 mmol) 및 트리에틸아민 2.53 g (25 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 프로피오닐 클로라이드 23 g (25 mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 물 및 에테르를 가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 증발시켜 오일을 얻고, 이를 쿠겔로어 중에서 증류하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름)하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 20>

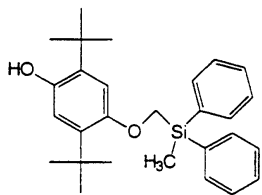
2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 부티르산 에스테르



에테르 150 ml 중의 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 (실시예 3) 8.76 g (20 mmol) 및 트리에틸아민 2.53 g (25 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 부티릴 클로라이드 2.66 g (25 mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 물 및 에테르를 가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 증발시켜 오일을 얻고, 이를 쿠겔로어 중에서 증류하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름)하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 21>

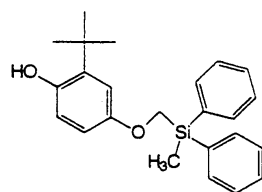
2,5-디-*t*-부틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀



무수 아세트니트릴 250 ml 중의 디페닐(메틸)요오도메틸실란 (실시예 1의 단계 a) 9.17 g (27.1 mmol) 및 2,5-디-*t*-부틸 벤즈히드로퀴논 6.0 g (27 mmol)의 용액을 질소로 완전히 기체를 제거하고, 탄산칼륨 4.5 g (32.6 mmol)을 실시예 1의 단계 b에 기재된 것과 유사한 방법으로 가하여 표제 화합물을 얻었다.

#### <실시예 22>

2-*t*-부틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 107,917)

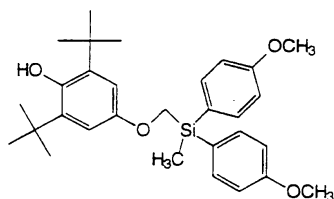


아세트니트릴 500 ml 중의 2-*t*-부틸벤즈히드로퀴논 30 g (0.18 mol), 메틸디페닐클로로메틸실란 45 g (0.18 mol), 탄산 세슘 58 g (0.18 mol) 및 브롬화리튬 5 g의 혼합물을 질소하에 환류 온도에서 7일 동안 가열하고, 냉각시키고, 물 1ℓ 중으로 부었다. 유기층을 분리하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 쿠겔로어 장치 상에 위치시키고, 90 °C의 온도 (0.1 mmHg)에서 2 시간 동안 가열하였다. 잔사를 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 9/1)하였다. 정제된 물질을 제2 전개로 얻은 0.08 mol과 함께 재결정화하여 생성물 16.2 g (12 %)을 융점 100 내지 101.5 °C의 백색 고체로서 얻었다.

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 76.55; H, 7.49; 실측치: C, 76.35; H, 7.49.

#### <실시예 23>

2,6-디-*t*-부틸-4-[(메틸-디-*p*-메톡시페닐실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 108,208)



단계 a; 클로로메틸비스(4-메톡시페닐)메틸실란의 제조: THF 500 ml 중의 4-브로모아니솔 50 ml (0.4 mol)의 용액을 요오드 결정을 함유하는 무수 THF 100 ml 중의 "활성화된" 마그네슘 9.7 g (0.4 g원자)의 현탁액에 가하였다. 이어서, 무수 THF 100 ml 중의 클로로메틸(디클로로)메틸실란 25.5 ml (0.2 mol)의 용액을 실시예 2의 단계 a의 방법에 따라 가하여 연황색 오일을 얻었다. 이 연황색 오일을 200 °C 및 5 mmHg에서 증류하여 저비점 불순물을 제거하였다. GC/MS로 표제 화합물 51.9 g (수율 85 %)의 구조 및 순도 (약 87 %)를 확인하였다.

단계 b; 요오도메틸비스(4-메톡시페닐)메틸실란의 제조: 2-부타논 400 ml 중의 클로로메틸비스(4-메톡시페닐)메틸실란 51.9 g (0.169 mol) 및 요오드화나트륨 25.5 g (0.17 mol)의 용액을 밤새 환류시켰다. 이 용액을 여과하고 증발시켰다. 생성된 액체를 에틸 아세테이트 500 ml에 재용해시키고, 물 3×250 ml 및 포화 수성 염화나트륨 3×250 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 연오렌지색으로 생성된 표제 화합물은 그대로 사용하기에 충분한 정도로순수하였다 (약 87 %).

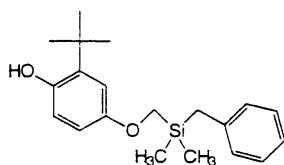
단계 c; 2,6-디-*t*-부틸-4-[(메틸-디-*p*-메톡시페닐실릴)메틸옥시]페놀의 제조: 무수 아세토니트릴 500 ml 중의 요오드 메틸비스(4-메톡시페닐)메틸실란 53.7 g (0.135 mol) 및 2,6-디-*t*-부틸벤즈히드로퀴논 30.0 g (0.135 mol)의 용액을 질소로 완전히 기체를 제거하였다. 이 용액에 탄산칼륨 20.0 g (0.145 mol)을 가하고, 혼합물을 질소하에 3 일 동안 환류 시켰다. 이후의 GC에서 단지 미량의 생성물만이 나타났으므로, 브롬화리튬 2.0 g을 가하고, 밤새 환류를 계속하였다. GC에서 생성물 약 10 %가 나타나서, 브롬화리튬을 하루 간격으로 2 회 더 반복하여 가하였다. 탄산세슘 2.0 g도 또한 이러한 간격으로 가하였다. 총 15 일의 환류 후에, 반응 혼합물은 여전히 생성물 약 30 %인 것으로 생각되었다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 오일을 에틸 아세테이트 500 ml에 재용해시키고, 물 3×250 ml 및 포화 염화나트륨 3×250 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 생성된 황색 오일은 방치될 때 결정화되었다. 이 고체를 메탄올로 분쇄한 후에, 메탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물을 융점 131 내지 133 °C의 백색 고체 15.8 g (수율 24 %)으로서 얻었다.

C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 73.13; H, 8.18; 실측치: C, 73.14; H, 8.20.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 4H, J=8.5), 6.92 (d, 4H, J=8.5), 6.82 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.96 (s 2H), 3.81 (s, 6H), 1.42 (s, 18H), 0.64 (s, 3H).

<실시예 24>

2-*t*-부틸-4-[(디메틸벤질실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 108,804)



단계 a; 디메틸벤질클로로메틸실란의 제조: THF 400 ml 중의 벤질브로마이드 68.4 g (0.4 mol)의 용액을 요오드 결정을 함유하는 무수 THF 100 ml 중의 "활성화된" 마그네슘 9.7 g (0.4 mol)의 현탁액에 가하였다. 무수 THF 200 ml 중의 디메틸클로로메틸실란 52.7 ml (0.4 mol)의 용액을 실시예 2의 단계 a의 방법으로 가하여 5 mmHg에서 비점 60 내지 80 °C인 표제 화합물 (수율 67 %)을 얻었다.

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClOSi에 대한 원소 분석: 계산치: C, 60.43; H, 7.61; 실측치: C, 60.29; H, 7.77.

단계 b; 2-*t*-부틸-4-[(디메틸벤질실릴)메틸옥시]페놀 (MDL 108,804)의 제조: 아세토니트릴 600 ml 중의 디메틸벤질클로로메틸실란 55.2 g (0.3 mol) 및 요오드화나트륨 52 g (0.35 mol)의 혼합물을 환류 온도에서 24 시간 동안 가열하고, 용매 20 ml를 증류 제거하여 임의의 물을 제거하고, 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 2-*t*-부틸벤즈히드로퀴논 49.8 g (0.3 mol) 및 탄산세슘 50 g (0.15 mol)을 가하였다. 이 혼합물을 불활성 분위기하에 85 내지 90 °C에서 3 일 동안 가열하고, 냉각시키고, 물/에틸 아세테이트 (각각 1ℓ)의 혼합물 증으로 부었다. 유기층을 분리하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 쿠겔로어 장치 상에서 90 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 잔사를 크로마토그래피 하였다 (9/1 헥산/에틸 아세테이트로 2회, 이어서 1/1로 1회). 잔사는 액체 10.5 g (10 %)이었다.

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si에 대한 원소 분석: 계산치: C, 73.12; H, 8.59; 실측치: C, 72.60; H, 8.89.

하기 화합물을 상기 실시예 1 내지 24에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

2,5-디-*t*-부틸-4-[(트리에틸실릴)메틸티오]페놀,

2,5-디-*t*-부틸-4-[(디에틸페닐실릴)메틸티오]페놀,

2,5-디-*t*-부틸-4-[(트리프로필실릴)메틸티오]페놀,

2,5-디-*t*-부틸-4-[(디프로필페닐실릴)메틸티오]페놀,

2,5-디-t-부틸-4-[(트리이소프로필실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(다이소프로필페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(디부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리이소부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(다이소부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리-t-부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(디-t-부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-메틸-4-[(트리메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-메틸-4-[(디부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-메틸-4-[(트리-t-부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-메틸-4-[(디-t-부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-에틸-4-[(트리메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-에틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-에틸-4-[(트리-t-부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-에틸-4-[(디-t-부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-프로필-4-[(트리메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-프로필-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-이소프로필-4-[(트리메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-이소프로필-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-부틸-4-[(트리메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디메틸-4-[(트리메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,5-디메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,5-디부틸-4-[(트리에틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,5-디부틸-4-[(디에틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,

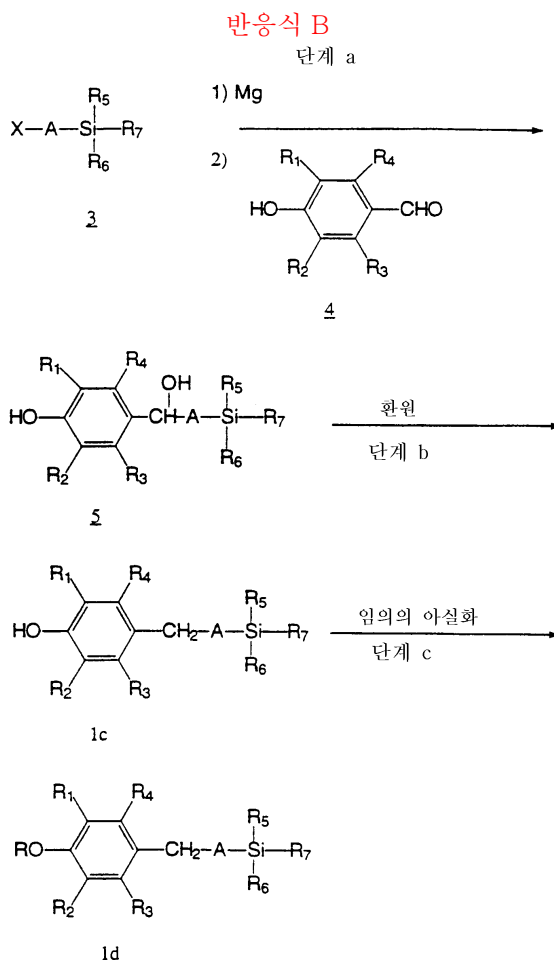
2-t-부틸-4-[(트리에틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(디에틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(트리프로필실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(디프로필페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(트리아소프로필실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(다이소프로필페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(트리부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(디부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(트리아소부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(다이소부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(트리-t-부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(디-t-부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(트리에틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(디에틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(트리프로필실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(디프로필페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(트리아소프로필실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(다이소프로필페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(트리부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(디부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(트리아소부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(다이소부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(트리-t-부틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(디-t-부틸페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(트리에틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(디에틸페닐실릴)메틸티오]페놀,

2,3,5-트리메틸-4-[(트리프로필실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(디프로필페닐실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(트라이소프로필실릴)메틸티오]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,

2,3,6-트리메틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸-3-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 프로피온산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 부티르산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 부티르산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀 프로피온산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 프로피온산 에스테르,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 부티르산 에스테르,

2,3,6-트리메틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)메틸티오]페놀 프로피온산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리에틸실릴)메틸티오]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(디에틸페닐실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리프로필실릴)메틸티오]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(디프로필페닐실릴)메틸티오]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리아소프로필실릴)메틸티오]페놀 프로피온산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(디이소프로필페닐실릴)메틸티오]페놀 부티르산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리부틸실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(디부틸페닐실릴)메틸티오]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리아소부틸실릴)메틸티오]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(디이소부틸페닐실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리-t-부틸실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(디-t-부틸페닐실릴)메틸티오]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르, 및  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸-3-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르.

Z가 메틸렌인 화학식 (1)의 화합물을 제조하는 일반 합성 반응식을 반응식 B에 기재하였고, 식 중의 모든 치환체는 달리 언급되지 않으면 이미 정의된 바와 같다.



일반적으로, 구조 1c의 페놀을 두 단계로 반응식 B에 따라 제조할 수 있다. 단계 a에 있어서, 적절한 구조 3의 할로알킬렌 실란을 에틸 에테르와 같은 적절한 비양성자성 용매 중에서 마그네슘 금속과 반응시켜 마그네슘 할라이드염을 생성시킨다. 이어서, 마그네슘 할라이드염 (그리나드 시약)을 구조 4의 적절한 알킬-4-히드록시-벤즈알데히드 (또는 적절하게 보호된 유도체)와 반응시켜 구조 5의 알코올을 얻는다. 단계 b에 있어서, 구조 5의 알코올을 당 기술 분야에 잘 알려지고 인정된 다양한 환원 반응 기술 및 방법에 의해 구조 1b의 목적하는 페놀로 환원시킬 수 있다. 예를 들면, 구조 5의 알코올을 액체 암모니아 중에서 나트륨과 반응시킴으로써 버어취 (Birch) 환원 반응에 의해 환원시킬 수 있다.

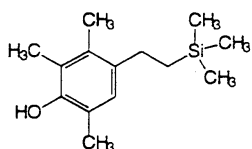
구조 1d의 페놀 에스테르는 반응식 A에 전술된 바와 같이 표준 아실화 반응 기술에 따라 구조 1c의 페놀을 아실화시켜 제조할 수 있다.

반응식 B에 개시된 일반 합성 방법에 사용되는 출발 물질은 쉽게 구입할 수 있거나, 표준 기술 및 방법에 따라 쉽게 제조할 수 있다. 필요하지 않은 부반응을 예방할 필요가 있는 경우에, 반응식 B 중의 구조 4의 알킬-4-히드록시-벤즈알데히드의 1-페놀 관능기를 반응식 A에 전술된 바와 같이 표준 페놀 차단제와 그리나드 반응시키기 전에 차단할 수 있다.

하기 실시예는 반응식 B에 기재된 대표적인 합성예를 나타낸다. 이러한 실시예는 단지 예시적인 것으로만 이해되어야 하고, 어떠한 식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않아야 한다.

#### <실시예 25>

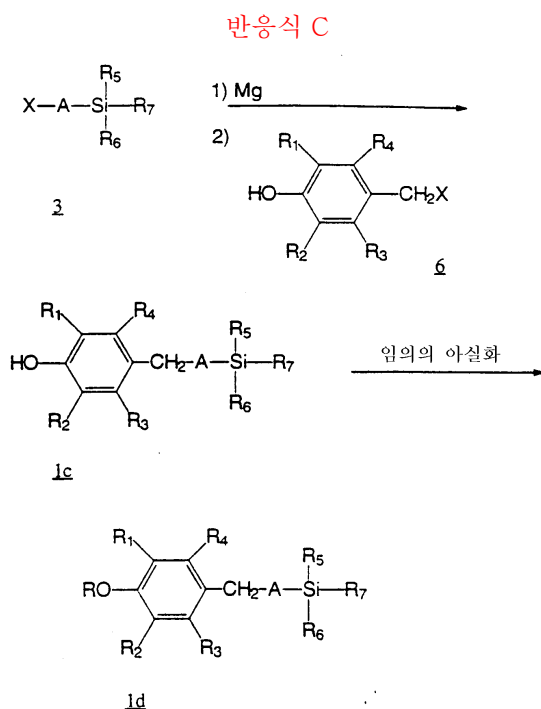
2,3,6-디메틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀



단계 a; 마그네슘 터어닝 240 mg (10 mmol) 및 무수 에틸 에테르를 불활성 분위기하에 혼합하였다. 무수 에틸 에테르 중의 클로로메틸트리메틸실란 1.9 g (10 mmol)의 용액을 가하였다. 마그네슘 금속이 용해될 때까지 교반하였다. 무수 에틸 에테르 중의 2,3,5-트리메틸-4-히드록시벤즈알데히드 1.7 g (10 mmol)의 용액을 가하였다. 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 포화 염화암모늄 용액을 가하였다. 에테르 층을 분리하고, 물로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO<sub>4</sub>). 이를 증발시켜 4-히드록시-2,3,5-트리메틸-α-[(트리메틸실릴)메틸]벤젠메탄올을 얻고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다.

단계 b; 나트륨 금속 520 mg (22.6 mmol) 및 액체 암모니아 13 ml를 혼합하였다. 이 용액에 에틸 알코올 0.5 g 및 에틸 에테르 5 ml 중의 4-히드록시-2,3,5-트리메틸-α-[(트리메틸실릴)메틸]벤젠메탄올 2.37 g (10 mmol)의 용액을 적가하였다. 청색이 사라진 후에, 물 13 ml를 조심스럽게 가하고, 에틸 에테르로 추출하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

다른 방법으로, Z가 메틸렌인 화학식 (1)의 화합물을 반응식 C에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있고, 반응식 중의 모든 치환체는 달리 언급되지 않으면 이미 기재된 바와 같다.



일반적으로, 구조 1b의 페놀은 먼저, 구조 3의 적절한 할로알킬렌실란을 에틸 에테르와 같은 적절한 비양성자성 용매 중에서 마그네슘 금속과 반응시켜 마그네슘 할라이드염을 생성시킴으로써 제조할 수 있다. 이어서, 마그네슘 할라이드염 (그리나드 시약)을 구조 6의 적절한 알킬-4-히드록시-벤질할라이드 (또는 적절하게 보호된 유도체)와 반응시켜 구조 1c의 목적하는 페놀을 얻는다.

구조 1d의 페놀 에스테르는 반응식 A에 전술된 바와 같이 표준 아실화 반응 기술에 따라 구조 1c의 페놀을 아실화시켜 제조할 수 있다.

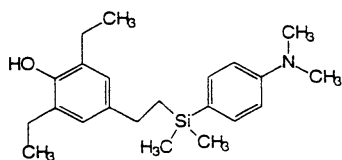
반응식 C에 개시된 일반 합성 방법에 사용되는 출발 물질은 쉽게 구입할 수 있거나, 표준 기술 및 방법에 따라 쉽게 제조할 수 있다. 예를 들면, 3,5-디메틸-4-아세톡시-벤질브로마이드의 제조예가 문헌 [Tetrahedron 33, 3097-103 (1977)]에 기재되어 있다. 3,5-디메틸-4-아세톡시-벤질브로마이드를 표준 가수분해 방법에 의해 상응하는 페놀계 출발 물질로 전환시킬 수 있다.

필요하지 않은 부반응을 예방할 필요가 있는 경우에, 반응식 C 중의 구조 6의 알킬-4-히드록시-벤질할라이드의 1-페놀 관능기를 반응식 A에 전술된 바와 같이 표준 페놀 차단제와 그리나드 반응시키기 전에 차단할 수 있다.

하기 실시예는 반응식 C에 기재된 대표적인 합성예를 나타낸다. 이들 실시예는 단지 예시적인 것으로만 이해되어야 하고, 어떠한 식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않아야 한다.

#### <실시예 26>

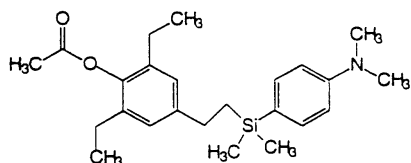
##### 2,6-디에틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀



마그네슘 터어닝 240 mg (10 mmol) 및 무수 에틸 에테르를 불활성 분위기하에 혼합하였다. 무수 에틸 에테르 중의 4-N,N-디메틸아미노페닐(디메틸)요오도메틸실란 (실시예 2) 3.19 g (10 mmol)의 용액을 가하였다. 마그네슘 금속이 용해될 때까지 교반하였다. 무수 에틸 에테르 중의 4-브로모메틸-2,6-디에틸페놀 2.43 g (10 mmol)의 용액을 가하고, 반응이 완료될 때까지 혼합물을 환류시켰다. 이를 얼음/염산의 혼합물 상으로 붓고, 층을 분리하였다. 에테르 층을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 증발시켜 표제 화합물을 얻고, 이를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다.

#### <실시예 27>

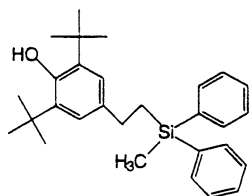
##### 2,6-디에틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀 아세트산 에스테르



에테르 150 ml 중의 2,6-디에틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀 (실시예 26) 7.1 g (20 mmol) 및 트리ethyl아민 2.53 g (25 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 아세트 클로라이드 1.96 g (25 mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 물 및 에테르를 가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 증발시켜 오일을 얻고, 쿨겔로어 중에서 증류하였다. 이를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (클로로포름)하여 표제 화합물을 얻었다.

#### <실시예 28>

##### 2,6-디-t-부틸-4-[(디페닐메틸실릴)에틸]페놀



무수 에틸 에테르 중의 디페닐(메틸)클로로메틸실란 (실시예 1) 1.85 g (10 mmol)의 용액을 실시예 26에 기재된 것과 유사한 방법으로 마그네슘 터어닝 240 mg (10 mmol) 및 무수 에틸 에테르의 혼합물과 반응시키고, 무수 에틸 에테르 중의 4-브로모메틸-2,6-디-t-부틸페놀 (Maybridge # MB 00185) 2.9 g (10 mmol)의 용액과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

하기 화합물을 상기 실시예 25 내지 28에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

##### 2,5-디프로필-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,

2,5-디프로필-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디이소프로필-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디이소프로필-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디이소부틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디이소부틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디부틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디부틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[2-(트리-t-부틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[2-(디-t-부틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디메틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디메틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2-t-부틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2-t-부틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2-t-부틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2-t-부틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2-t-부틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2-t-부틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2-t-부틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2-t-부틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2-t-부틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,3,5-트리-t-부틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,3,5-트리-t-부틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2,3,5-트리-t-부틸-4-[2-(트리-t-부틸실릴)에틸]페놀,  
 2,3,5-트리-t-부틸-4-[2-(디-t-부틸페닐실릴)에틸]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[2-(트리메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,3,6-트리메틸-4-[2-(디메틸페닐실릴)에틸]페놀,

2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)에틸]페놀 프로피온산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)에틸]페놀 부티르산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N,N-디메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀 부티르산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-N-메틸-N-에틸아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(4-아미노페닐디메틸실릴)에틸]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(트리에틸실릴)에틸]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,5-디-t-부틸-4-[(디에틸페닐실릴)에틸]페놀 숙신산 에스테르,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,3,5-트리메틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,  
 2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르, 및  
 2,6-디-t-부틸-4-[(디메틸-3-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르.

화학식 (1)의 화합물은 다양한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있는 것으로 생각된다. 상기 화학식과 일치하는 입체 이성질체 형태 (입체 이성질체 구조를 표현하는 표준 관례에 따라 해석됨) 모두는 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 의도된다.

바람직한 화학식 (1)의 화합물은 R이 수소, 아세틸 또는 숙시닐이고; R<sub>1</sub>이 메틸 또는 3급 부틸이고; R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 3급 부틸이고; R<sub>4</sub>가 수소 또는 메틸이고; R<sub>6</sub>가 메틸이고; A가 메틸렌이며; R<sub>5</sub> 및 R<sub>7</sub>이 각각 독립적

으로 메틸 또는  $-(CH_2)_n-(Ar)$  (여기서,  $n$ 은 0 또는 1이고,  $Ar$ 은 히드록시, 메톡시, 에톡시, 할로겐, 트리플루오로메틸,  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-NR_8R_9$  (여기서,  $R_8$  및  $R_9$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐임)인 화합물이다. 보다 바람직한 것은 하기 화합물이다.

- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(4- $N,N$ -디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디메틸-3-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,
- 2- $t$ -부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르,
- 2- $t$ -부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(트리메틸페닐실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르,
- 2- $t$ -부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,
- 2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,
- 2,5-디- $t$ -부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,5-디- $t$ -부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르,
- 2- $t$ -부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀,
- 2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,3,5-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀,
- 2- $t$ -부틸-4-[(디메틸- $p$ -메톡시페닐실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,5-디- $t$ -부틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(메틸-디- $p$ -메톡시페닐실릴)메틸옥시]페놀,
- 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디메틸- $p$ -메톡시벤질실릴)메틸옥시]페놀, 및
- 2- $t$ -부틸-4-[(디메틸벤질실릴)메틸옥시]페놀.

본 명세서에 사용된 용어 "환자"는 만성 염증성 질병, 아테롬성 동맥 경화증, 과콜레스테롤혈증의 치료를 필요로 하거나, 혈관 세포 부착 분자-1 및(또는) 세포간 부착 분자-1의 싸이토킨-유도 발현의 억제를 필요로 하는 항은 동물 또는 포유 동물을 지칭한다. 사람을 포함하여, 기니 피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 햄스터, 토끼 및 영장류 동물이 본 용어의 범주내 환자의 예로 생각된다.

아테롬성 동맥 경화증은 아테롬성 동맥 경화증 병변 또는 플라크의 발달 및 증가로 특징지어지는 질병 상태이다. 아테롬성 동맥 경화증의 치료를 필요로 하는 환자를 식별하는 것은 당 기술 분야의 통상의 숙련인의 능력 및 지식에 의한다. 예를 들면, 임상적으로 중요한 아테롬성 동맥 경화증을 겪고 있거나, 임상적으로 중요한 아테롬성 동맥 경화증의 발병 위험에 있는 개개의 환자는 아테롬성 동맥 경화증의 치료를 필요로 하는 환자이다. 당 기술 분야의 통상의 숙련된 임상가는 임상 시험, 신체 검사 및 의학 및(또는) 가족력을 이용하여 아테롬성 동맥 경화증의 치료를 필요로 하는 환자를 쉽게 결정할 수 있다.

화학식 (1)의 화합물의 아테롬성 동맥 경화증 억제 유효량은 아테롬성 동맥 경화증의 발병 또는 진행을 억제하는 것을 필요로 하는 환자에서 그를 억제하는 유효량이다. 그 자체로, 아테롬성 동맥 경화증 환자를 성공적으로 치료하는 것은 아테롬성 동맥 경화증 병변 또는 플라크의 발달 또는 증가를 효과적으로 지연시키거나, 중단시키거나, 저지시키거나 정지시키는 것을 포함하는 것으로 이해되고, 반드시 아테롬성 동맥 경화증 전체를 제거하는 것을 나타내지는 않는다. 또한, 아테롬성 동맥 경화증의 성공적인 치료는 아테롬성 동맥 경화증 병변 또는 플라크 형성을 방해하는 예방법을 포함할 수 있는 것으로 당 기술 분야의 통상의 숙련인에 의해 이해되고 인지된다.

LDL 콜레스테롤 에스테르의 불포화 지방산 부분과 같은 LDL 지질의 과산화는 혈관벽에 침적되고 포말 세포로 변형되는 대식세포에서 콜레스테롤의 침적을 촉진하는 것으로 공지되어 있다. LDL 지질 과산화의 억제를 필요로 하는 환자를 식별하는 것은 당 기술 분야의 통상의 숙련인의 능력 및 지식에 의한다. 예를 들면, 상기 정의된 아테롬성 동맥 경화증의 치료를 필요로 하는 환자 각각은 LDL 지질 과산화의 억제를 필요로 하는 환자이기도 하다. 화학식 (1)의 화합물의 항산화 유효량은 환자의 혈액에서 LDL 지질 과산화를 억제하는데 유효한 양이다.

과콜레스테롤혈증은 혈청 콜레스테롤 또는 LDL 콜레스테롤의 수준이 당 기술 분야의 통상의 숙련인들에 의해 정상으로 생각되는 것을 넘는, 임상적으로 상당한 양으로 증가된 것을 특징으로 하는 질병 상태이다. 과콜레스테롤혈증의 치료를 필요로 하는 환자를 식별하는 것은 당 기술 분야의 통상의 숙련인의 능력 및 지식에 의한다. 예를 들면, 당 기술 분야의 통상의 숙련인에 의해 정상으로 생각되는 것 보다 실질적 및 임상적으로 증가된, 임상 실험 시험으로 결정된 혈청 콜레스테롤 수준 또는 LDL 콜레스테롤 수준을 갖는 개개인은 과콜레스테롤혈증의 치료를 필요로 하는 환자이다. 또한, 예를 들면, 과콜레스테롤혈증의 발병 위험에 처한 개개인과 과콜레스테롤혈증의 치료를 필요로 하는 환자일 수 있다. 당 기술 분야의 통상의 숙련된 임상가는 임상 시험, 신체 검사 및 의학 및(또는) 가족력을 이용하여 과콜레스테롤혈증의 치료를 필요로 하는 과콜레스테롤혈증 환자 및 과콜레스테롤혈증의 발병 위험에 처한 환자를 쉽게 결정할 수 있다.

용어 "만성 염증성 질병"은 확인가능한 자극 물질 또는 미생물성 병원체의 부재하의 지속적 염증으로 특징지어지는 질병 또는 상태를 지칭한다. 화학식 (1)의 화합물로 치료하는 염증성 질병은 특히, 천식, 만성 염증, 류마티스성 관절염, 자가 면역 당뇨병, 이식 거부증 및 종양 혈관 형성을 포함한다. 화학식 (1)의 화합물의 "치료 유효량"은 만성 염증성 질병과 관련된 증상을 완화시키는, 환자에 대한 단일 또는 복수 투여에 따른 유효량이다. 화학식 (1)의 화합물의 "혈관 세포 부착 분자-1 및(또는) 세포간 세포 부착 분자-1 억제 유효량"은 혈관 세포 부착 분자-1 및(또는) 세포간 부착 분자-1 매개 상태와 관련된 증상을 완화시키는, 환자에 대한 단일 또는 복수 투여에 따른 유효량이다.

본 명세서에 사용된 만성 염증성 질병 또는 혈관 세포 부착 분자-1 매개 상태의 "증상의 완화"는 치료를 하지 않는 경우에 기대되는 심각도를 감소시키는 것을 의미하며, 반드시 질병 전체를 제거하거나 치료하는 것을 나타내지는 않는다. 증상의 완화는 또한 예방도 포함하는 의미이다.

화학식 (1)의 치료 유효량 또는 투여량, 항산화 유효량 또는 투여량, 혈장 콜레스테롤 저하량 또는 투여량, 아테롬성 동맥 경화증 억제 유효량 또는 투여량, 또는 VCAM-1 및(또는) ICAM-1 억제 유효량을 결정하는데 있어서, 다수의 인자 (포유 동물의 종; 그의 크기, 연령 및 전체 건강; 관련된 특정 질병; 질병의 심각도 또는 병발; 개별적인 환자의 반응; 투여되는 특정 화합물; 투여 방식; 투여되는 제제의 생체 유효성; 선택되는 투여 양생법; 수반되는 약물 치료의 용도; 및 다른 관련된 상황을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아님)가 주치의에 의해 고려된다.

화학식 (1)의 치료 유효량, 항산화 유효량, 혈장 콜레스테롤 저하량, 아테롬성 동맥 경화증 억제 유효량, 또는 VCAM-1 및 (또는) ICAM-1 억제 유효량은 일반적으로 하루에 체중 kg 당 약 1 mg (mg/kg/일) 내지 하루에 체중 kg 당 약 5 g (g/kg/일)로 변화한다. 약 1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg의 하루 투여량이 바람직하다.

본 발명의 화합물은 VCAM-1 및(또는) ICAM-1 발현의 억제 물질이다. 본 발명의 화합물은 사이토킨에 의해 VCAM-1 및(또는) ICAM-1 상향 조절의 억제를 통해 억제 효과를 나타내고, 그에 의해 천식, 만성 염증, 류마티스성 관절염, 자가 면역 당뇨병 등을 포함하는 만성 염증성 질병; 아테롬성 동맥 경화증 및 과콜레스테롤혈증의 증상을 예방하거나 완화시키는 것으로 생각된다. 그러나, 본 발명은 임의의 특정 이론 또는 제안된 기전에 의해 제한되지 않아 목적 용도 사용에서의 효용성을 설명하는 것으로 이해된다.

환자를 치료하는데 있어서, 화학식 (1)의 화합물을 경구 및 비경구적 경로를 포함하여, 화합물을 유효하게 생체에서 이용하게 만드는 임의의 형태 또는 방식으로 투여할 수 있다. 예를 들면, 화합물을 경구, 피하, 근육내, 정맥내, 경피, 비내, 직장 등으로 투여할 수 있다. 일반적으로 경구 투여가 바람직하다. 제제를 제조하는 당 기술 분야의 숙련인은 치료되어야 하는 질병 상태, 질병의 단계 및 다른 관련 상황에 따라 적절한 투여 형태 및 방식을 쉽게 선택할 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

화학식 (1)의 화합물은 화학식 (1)의 화합물과 약제학상 허용되는 담체 또는 부형제와 배합시켜 제조되는 약제학적 조성물 또는 약제의 형태로 투여할 수 있고, 그의 비율 및 특성은 선택된 투여 경로 및 표준 약제학적 실시예에 의해 결정된다.

약제학적 조성물 또는 약제는 약제 기술 분야에 잘 알려진 방법으로 제조된다. 담체 또는 부형제는 활성 성분의 비히클 또는 매질로서 작용할 수 있는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 적절한 담체 또는 부형제는 당 기술 분야에 잘 알려져 있다. 약제학적 조성물을 경구 또는 비경구 용도로 적합하게 할 수 있고, 환자에게 정제, 캡슐, 좌약, 용액, 현탁액 등의 형태로 투여할 수 있다.

약제학적 조성물을 불활성 회석제 또는 식용 담체와 함께 경구로 투여할 수 있다. 이들을 젤라틴 캡슐로 둘러싸거나, 정제로 압착할 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 화학식 (1)의 화합물을 부형제와 혼합하고, 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서제, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉검 등의 형태로 사용할 수 있다. 이들 제제는 활성 성분인 화학식 (1)의 화합물을 4 % 이상으로 함유해야 하나, 특정 형태에 따라 변화시킬 수 있고, 편리하게는 단위 중량의 4 % 내지 약 70 %일 수 있다. 조성물 중에 존재하는 본 활성 성분의 양은 투여에 적절한 단위 투여 형태가 얻어지는 양이다.

정제, 환약, 캡슐, 트로키 등은 1종 이상의 보조제, 예를 들면, 미세결정형 셀룰로스, 겔 트라가칸트 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제; 알긴산, 프리모겔 (Primogel), 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스 (Stereotex)와 같은 윤활제; 콜로이드형 이산화규소와 같은 활주제; 및 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미료와 같은 향미제를 가할 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우에, 상기 유형의 물질 외에도 폴리에틸렌 글리콜 또는 지방질 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 다른 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다른 다양한 물질, 예를 들면, 코팅제를 함유할 수 있다. 따라서, 정제 또는 환약을 당, 셀락 (shellac) 또는 다른 장용 코팅제로 코팅할 수 있다. 시럽은 활성 성분 외에 감미제로서 수크로스 및 특정 보존제, 염료, 착색제 및 향미료를 함유할 수 있다. 이들 다양한 조성물을 제조하는데 사용되는 물질은 약제학상 순수하고, 사용될 때 비독성이어야 한다.

비경구 투여를 위해, 화학식 (1)의 화합물을 용액 또는 현탁액 중에 혼합시킬 수 있다. 이러한 제제는 본 발명의 화합물 0.1 % 이상을 함유해야 하나, 중량의 0.1 내지 약 50 %로 변화시킬 수 있다. 그러한 조성물 중에 존재하는 활성 성분의 양은 적절한 투여가 이루어지는 양이다.

용액 또는 현탁액은 화학식 (1)의 화합물의 용해도 및 다른 특성에 따라 1종 이상의 보조제, 예를 들면, 주사용 물, 생리 식염수, 비휘발성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 무균의 회석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 정균제; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌 디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트화제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제; 및 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 독성 조절제를 포함할 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기, 또는 유리 또는 플라스틱으로 만든 다수회 투여용 바이알에 넣을 수 있다.

<실시예 29>

## VCAM-1 및(또는) ICAM-1에 대한 세포 표면 ELISA

클론텍스 (Clonetics, San Diego, CA)로부터의 증식 중인 사람 제정맥 내피 세포 (HUVEC) 또는 사람 대동맥 평활근 세포 (HASMC)를 96-웰 플레이트 상으로 웰 당 배지 100  $\mu$ l 중에  $\text{cm}^2$  당 20,000개의 세포로 플레이팅하였다. 싸이토킨 또는 약물을 가하기 전에, 성장 배지 (EGM 또는 SMGM2, 클론텍스, San Diego, CA) 중에서 2 일 동안 배양을 유지하였다. 화합물 함유 또는 비함유 싸이토킨을 부착 분자 수준을 분석하기 전에 20 내지 24 시간 동안 가하였다. 종양 괴사 인자 (젠자임 (Genzyme), Cambridge, MA)를 배양액에 500 내지 1000 단위/ml로 가하였다. 인터루킨-4 (깁코 (GIBCO)-BRL, Gaithersburg, MD)를 배양액에 100 내지 200 pg/ml로 가하였다 (첨가는 각각의 96-웰 플레이트 상에서 단계적으로 희석된 화합물 함유 싸이토킨 100  $\mu$ l를 세포가 함유된 플레이트 중으로 옮김으로써 수행하였다. 효과 물질을 첨가하기 전에 배양 배지는 교환하지 않았다). 배양 배지를 제거하고, 단일층을 헵크스 (Hanks) 완충 생리 식염수 (HBSS)로 실온에서 2회 세척하였다. 1차 항체 (업스테이트 바이오테크놀로지, 인크., (Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY)의 항-사람 VCAM-1 또는 이뮤노테크, 인크. (Immunotech, Inc., Westbrook, ME)의 항-사람 ICAM-1)를 각 웰에 가하고 (신생 송아지 혈청 (깁코-BRL, Gaithersburg, MD) 5 % 함유 HBSS 중의 1  $\mu$ g/ml), 37 °C에서 1 시간 동안 배양하였다. 웰을 HBSS로 2회 세척한 다음, 신생 송아지 혈청 5 % 함유 HBSS 중의 호스레디쉬 (horseradish) 퍼옥시다아제에 결합된 염소 항-마우스 IgG (바이올라드 (BioRad), Hercules, CA)의 1/1000 희석액 100  $\mu$ l를 각각의 웰에 가하고, 37 °C에서 1 시간 동안 배양하였다. 웰을 HBSS로 3회 세척한 다음, TMB 기질 (바이올라드, Hercules, CA) 100  $\mu$ l를 각각의 웰에 가하였다. 청색이 나타난 후에 1 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  50  $\mu$ l를 가하여 반응을 정지시켰다. 흡광도를 플레이트 판독기로 450 nm에서 측정하였다.  $\text{IC}_{50}$ 치는 (디메틸 술폰에 용해시킨) 화합물의 일련의 희석액으로부터 얻어진 흡광도 값의 곡선으로부터 결정하였다.

$\text{IC}_{50}$ 치는 싸이토킨-유도 부착 분자 발현을 50 % 억제하는 약물 농도로서 정의된다. 싸이토킨-유도 배양에서의 부착 분자 발현의 최대치는 배양액 중의 부착 분자 발현의 기저 수준 (싸이토킨 비함유)을 공제하여 유도의 수준을 결정하였다. VCAM-1은 대체로 약 5 내지 7배로 유도되었다. ICAM-1은 대체로 5 내지 10배로 유도되었다. 각각의 약물 농도를 웰에서 4회 시험하였다. 50 $\mu$ M에서의 화합물의 단일점 시험은 데이터가 기저 수준 발현의 보정없이 억제 수준을 나타내는 것을 제외하고는,  $\text{IC}_{50}$  결정에서 기재된 바와 같이 평가하였다 (기저 수준의 부착 분자 발현은 총 유도 발현의 10 내지 20 %였다).

표 1에 사람 대동맥 평활근 세포 (HASMC)를 사용하여 VCAM-1을 억제하는 본 발명의 다양한 화합물의 능력을 요약하였다. 이러한 실험에 있어서, 세포 표면 VCAM-1 수준을 평가하기 전에 세포를 인터루킨-4 및 열거된 화합물과 함께 약 20 시간 동안 공동 배양하였다. 각 칼럼은 별도의 실험을 나타낸다.

**[표 1]**  
사람 대동맥 평활근 세포 (HASMC)에서의 VCAM-1의 억제

화합물 번호 (MDL 번호)	HSMC-1 (억제율%, 50 $\mu$ M)	HSMC-2 (억제율%, 50 $\mu$ M)	HSMC-3 (억제율%, 50 $\mu$ M)	VCAM-1 (평균)
104,599	50.1	38.0	49.0	45.7
104,556	54.1	58.0	58.0	56.7
105,975	(11.6)	20.0	51.0	19.8
103,491	N.T.*	57.0	49.0	53.0
103,076	30.6	55.0	46.0	43.9
103,141	13.7	47.0	33.0	31.2
104,863	56.5	52.0	56.0	54.8
103,377	N.T.	45.0	46.0	45.5
105,443	11.4	44.0	22.0	25.8
105,314	8.7	38.0	38.0	28.2
103,653	63.1	54.0	52.0	56.4
* N.T.= 시험되지 않았음				

표 2에 증식 중인 사람 제정맥 내피 세포 (HUVEC)를 사용하여, VCAM-1을 선택적으로 억제하거나, VCAM-1 및 ICAM-1을 모두 억제하는 본 발명의 다양한 화합물의 능력을 요약하였다. 이러한 실험에 있어서, 세포를 세포 표면 부착 분자 발현을 평가하기 전에 지시된 화합물과 함께 중앙 피사 인자-α와 20 내지 24 시간 동안 공동 배양하였다.

**[표 2]**  
**사람 제정맥 내피 세포 (HUVEC)에서의 VCAM-1 및(또는) ICAM-1 의 억제**

화합물 번호 (MDL 번호)	VCAM-1 (억제율%, 50 μM)*	ICAM-1 (억제율%, 50 μM)@
104,599	12.3	(9.5)
104,556	33.3	1.5
105,975	6.3	2.5
103,491	12.0	80
103,076	7.3	76
103,141	1.3	79.5
104,863	44.3	53
103,377	18.3	(5.0)
105,443	3.0	73.0
105,314	10.7	75.5
103,653	37.7	78.5

\* 3회 시험의 평균  
@ 2회 시험의 평균, 괄호안의 숫자는 음의 값을 나타냄

이러한 화합물의 생체내 활성을 증가된 VCAM-1 수준과 관련된 것으로 예상되는 염증의 다른 모델에서도 또한 평가할 수 있다. 천식과 같은 호흡기 질병에 대한 그러한 하나의 모델은 오브알부민 감작된 모델이다 (Kung, T.T. et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 105, 83-90 (1994)). 폐 염증의 이러한 모델은 IgG 매개이고, (천식 사람 환자에서 그러한 것처럼) 호 산구증가증과 관련된다. 실험 동물로부터 얻어진 기관지 폐포 세척 (BAL) 유체를 가용성 부착 분자 발현 및 백혈구 축적을 포함하는 다수의 변수에 대해 평가할 수 있다. 부착 분자 발현을 실험 동물의 조직, 특히 폐에서 면역 조직 화학법에 의해 평가할 수 있다. MDL 29,353과 같은 청구된 화합물의 효과는 VCAM-1 발현의 증량을 억제하고, BAL 유체 중에서 호 산구 축적을 억제하는 것이어야 한다. 억제 물질을 아주번트 (adjuvant) 관절염의 래트 모델에서 시험할 수 있고, 이는 항-ICAM-1 모노클론 항체에 대해 반응하는 것으로 이미 나타났다 (Iigo, Y. et al., J. Immunol. 147, 4167-4171 (1991)). 이 모델에 있어서, 부착 분자 발현을 실험 동물의 사지 (관절)에서 평가한다. 자가 면역 당뇨병에 대해서, NOD 마우스 모델에서 발병을 지연시키거나, 적용 전이를 예방하는 그들 화합물의 능력을 시험할 수 있다 (Heinke, E.W. et al., Diabetes 42, 1721-1730 (1993); Baron, J.L. et al., J. Clin. Invest. 93, 1700-1708 (1994)). 더우기, 실험 동물에서 당뇨병의 발병을 모니터링할 뿐만 아니라 조직 (예를 들면, 췌장)에서 VCAM-1 발현의 수준을 모니터링할 수 있다. 이식 거부증의 치료 가능성은 심장 동종 이식 생존 (C3H/He 수용자에 이식된 Balb/c 심장)을 모니터링함으로써 평가할 수 있다 (Isobe, M. et al., J. Immunol. 153, 5810-5818 (1994)). 항-VCAM-1 및 항-VLA-4 모노클론 항체의 생체내 투여는 이러한 마우스 모델에서 심장 동종 이식물 및 가용성 항원에 대한 면역 억제를 유도한다. 종양 전이 및 혈관 형성에 미치는 화합물의 효과를 다수의 모델에서 평가할 수 있다. 이들은 실험적 전이를 위한 B16 (쥐과 동물) 및 M24met (사람) 흑색종 모델을 포함한다 (Fidler, I.J., Cancer Res. 35, 218-224 (1975); Mueller, B.M. et al., Cancer Res. 51, 2193-2198). 화합물의 활성을 진전된 폐 전이의 수에 미치는 효과 뿐만 아니라, 마우스 호흡기 모델에서 상기 기재된 바와같이 폐에서의 VCAM-1 발현에 미치는 효과에 의해 평가할 수 있다. 화합물을 시험하는데 사용할 수 있는 항 혈관 형성 화합물을 평가하는 모델은 마우스에서 피하 주사된 기저막 단백질과 혼합된 혈관 형성 인자의 혼합물에 대한 혈관 반응을 모니터링하는 것을 포함한다 (Passaniti, A. et al., Lab. Invest. 67, 519-528 (1992)). 혈관 형성을 매트릭스 (matrigel) 내로 보충된 혈관의 수 및 겔의 헤모글로빈 함량에 의해 기록한다. 부착 분자 발현 및 백혈구의 축적을 상기 모든 실시예에서와 같이 면역 조직 화학적 방법으로 결정할 수 있다.

<실시예 30>

콜레스테롤을 먹인 암컷 뉴질랜드 흰토끼에서의 화학식 (1)의 화합물의 저콜레스테롤 및 항산화 효과

## A. 실험 프로토콜

5개의 독립적인 실험을 하기 방법으로 수행하였다. 각 연구를 대조군과 MDL 화합물로 처리된 1 내지 5개 군에서 수행하였다 (N= 군 당 5마리). 암컷 뉴질랜드 흰토끼 (Hazelton, 약 2.0 내지 2.3 kg)에 0.4 % MDL 화합물 함유 또는 비함유 0.2 % 콜레스테롤 보강 토끼 먹이 (Purina #5322)를 먹였다 (단, MDL 108,804는 0.26 %로, MDL 103,491은 0.6 %로 수행함). MDL 화합물을 100 % 에탄올에 용해시켰다. MDL 108,208 화합물은 100 % 에탄올에 용해되지 않고, 디에틸 에테르 : 에탄올 (3 : 2, 부피비)에 용해되었다. 먹이에 MDL 혼합물을 분사하고, 화학적 증기 후드에서 밤새 건조시켰다. 대조군 먹이에 에탄올을 분사하였다. 토끼에 7일 동안 하루에 100 g의 먹이를 먹였고 (0.6 % MDL 103,491을 14일 동안 먹였음), 물은 제한하지 않았다. 7 일째에, (밤새 굶긴) 토끼의 혈액 약 2 ml를 가장자리 귀 정맥으로부터 채취하고; 0.6 % MDL 103,491로 처리된 토끼를 14 일째에 시험하였다. 토끼를 이산화탄소 과잉 투여로 안락사시켰다. 전신 및 간 중량을 그램으로 기록하였다. 먹이 소비를 g/일/토끼로 기록하였다. 신선한 혈청을 분주하여 혈청에서의 임상 화학적 분석, 지단백질 콜레스테롤 측정, 티오바르비투르산 반응 물질 (TBARS) 평가, 및 화합물 및 대사물질 농도 결정에 사용하였다. 간 (약 5 g 분주량)을 이후의 화합물 및 대사산물의 농도 결정을 위해 -20 °C에서 동결시켰다.

## B. 임상 화학적 분석

혈액을 실온에 30 분 동안 두어 응고시켰다. 이를 GH 로터가 장착된 베크만 (Beckman) GPKR 원심분리기로 3000 rpm 및 5 °C에서 10 분 동안 원심분리한 후에 혈청을 얻었다. 신선한 혈청을 총 콜레스테롤 및 트리글리세리드용 로슈 (Roche) 진단 시약 (각각, CHOL, 키트 # 44334; 및 TG, 키트 # 44120)을 사용하여 COBAS MIRA 자동 분석기 (Roche Diagnostics)로 분석하였다. 콜레스테롤 및 트리글리세리드를 mg/dl로서 계산하였다.

## C. TBARS 평가

TBARS는 시료에서의 지질 산화에 대한 정성적인 지표이다. 이 평가에 있어서, 혈청 지질의 산화는  $\text{CuSO}_4$ 로 개시되고, 말론디알데히드 (MDA)와 같은 알데히드가 생성된다. 티오바르비투르산과 배양할 때, 알데히드의 흡광도는 530 내지 540 nm에서 탐지할 수 있다. 대조군 혈청치 보다 낮은 TBARS치는 산화를 억제하는 화합물의 상대적인 능력을 나타낸다. TBARS는 다음과 같이 측정하였다: 혈청 50  $\mu\text{l}$ 를 0.9 % 생리 식염수 50  $\mu\text{l}$  및 5 mM  $\text{CuSO}_4$  용액 400  $\mu\text{l}$ 와 혼합하고, 37 °C에서 5 시간 동안 배양하였다. 20 % 트리클로로아세트산 1.0 ml를 가하여 반응을 중지시켰다. 이어서, 0.05 N 수산화나트륨 중의 0.67 % 티오바르비투르산 1.0 ml를 가하고, 혼합하고, 시료를 90 °C에서 30 분 동안 배양하였다. 시료를 간단히 원심분리하여 용해되지 않은 물질을 펠렛화시키고, 상층액을 96-웰 마이크로타이터 플레이트로 옮겼다. 흡광도를 바이오텍 (Biotek) 모델 EL311 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 540 nm에서 측정하였다. 생성된 MDA (nmol)를 말론 알데히드 비스(디메틸아세탈)로부터 제조된 MDA 0 내지 10 nmol의 표준 곡선으로부터 계산하였다. 처리된 토끼로부터의 혈청 시료를 MDL 화합물을 먹이지 않은 대조군 토끼로부터의 혈청 시료와 비교하였다.

## D. 혈청 및 간에서의 화합물 및 대사산물 농도의 HPLC 정량 분석

모화합물, 대사산물, 비스페놀 및 디페노키논의 혈청 및 간 농도를 워터스 (Waters) 990 파워라인 (Powerline) 시스템을 사용하여 역상 HPLC로 결정하였다. 간 1 g을 폴리트론 (Polytron) 조직 균질기를 사용하여 조절점 5에서 20 내지 30 초 동안 pH 7.4의 PBS 5.0 ml로 균질화시켰다. 혈청 또는 간 균질액을 다음과 같이 추출하였다: 혈청 또는 균질액 100  $\mu\text{l}$ 를 디에틸 에테르 : 에탄올 (3 : 1) 2.0 ml에 튜브를 와류시키면서 가하였다. 시료 튜브에 뚜껑을 씌우고, GH 3.7 로터가 장착된 베크만 GPKR 원심분리기로 3500 rpm 및 5 °C에서 10 분 동안 원심분리하였다. 상층액을 깨끗한 튜브로 옮기고, 질소하에 건조시켰다. 시료를 아세토니트릴 : 헥산 : 0.1 M 아세트산암모늄 (90 : 6.5 : 3.5, 부피비) 200  $\mu\text{l}$ 로 재구성하였다. 이어서, 100  $\mu\text{l}$ 를 워터스 델타팩 (Deltapak) C18-300 Å 칼럼 상으로 주입하고, 83 % 아세토니트릴:17 % 물 이동상으로 1.5 ml/분의 유속으로 용출시켰다. 240, 254 및 420 nm의 파장에서 흡광도를 기록하였다. 화합물 농도는 회수율에 대해 보정한 후에, 확실한 모화합물의 기지량으로부터 계산하였고; 스파이크 부분 시료로부터의 회수율 범위는 40 내지 100 %였다. 이 부류의 화합물의 최저 검출 한계는 약 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였다. 농도를  $\mu\text{g}/\text{혈청 ml}$  및  $\mu\text{g}/\text{간 g}$ 으로서 계산하였다.

## E. 지단백질 소분획 콜레스테롤 수준의 HPLC 분리 및 정량 분석

지단백질 분획 (극저밀도 지단백질, VLDL; 저밀도 지단백질, LDL; 및 고밀도 지단백질, HDL)을 워터스 파워라인 HPLC 시스템에 연결된 세파로스 (Sephacrose) 6HR 칼럼 (1×30 cm, Pharmacia) 상에서 분리하였다. 혈청 50  $\mu\text{l}$ 를 칼럼 상으로 주입하고, pH 7.4의 인산염 완충 생리식염수로 0.5 ml/분의 유속으로 용출시켰다. 콜레스테롤 시약 (Roche Diagnostics,

키트 # 44334, 물 20 ml로 희석한 다음, 0.9 % 생리식염수 20 ml로 희석)을 0.2 ml/분의 속도로 다음 칼럼 용출제에 가하고, 편직 PFTE 크라토스 (Kratos) 반응 코일 (Applied Biosystems) 내에서 37 °C에서 5 분 동안 배양하였다. 흡광도를 500 nm에서 측정하였다. 지단백질 소분획을 다음과 같이 정량하였다.

(총 혈청 콜레스테롤)×(각각의 소분획에 대한 곡선하의 % 면적)

하기 표 3 및 4에 본 시험 방법의 개별적인 실험의 데이터를 요약하여 나타냈다.

**[표 3]**

대조군에 대한 백분율로서의, 콜레스테롤을 먹인 암컷 뉴질랜드 흰토끼에서의 화학식 (1)의 화합물의 저콜레스테롤혈 및 항산화 효과

MDL 번호	규정식 %	먹이	체중	lw/bw	총 CHOL	LDL	HDL	TRIG	TBARS
103,491	0.4	100 %	100 %	89 %	85 %	81 %	103 %	134 %	32 %
103,491	0.6	80 %	95 %	96 %	139 %	ND*	ND	216 %	18 %
104,556	0.4	100 %	97 %	96 %	47 %	53 %	116 %	81 %	70 %
104,599	0.4	98 %	99 %	86 %	76 %	71 %	105 %	64 %	79 %
104,962	0.4	69 %	97 %	71 %	118 %	105 %	163 %	159 %	19 %
105,443	0.4	100 %	101 %	90 %	98 %	97 %	115 %	127 %	42 %
105,975	0.4	100 %	101 %	108 %	69 %	77 %	76 %	143 %	68 %
106,834	0.4	99 %	99 %	94 %	67 %	89 %	61 %	98 %	70 %
107,917	0.4	100 %	99 %	106 %	151 %	165 %	86 %	129 %	68 %
108,208	0.4	100 %	97 %	103 %	109 %	117 %	97 %	107 %	89 %
108,804	0.26	100 %	101 %	96 %	91 %	82 %	109 %	143 %	49 %

\*ND = 측정되지 않았음

N = 토끼 5 마리/군; 밤새 굶겼음

토끼에 7일 동안 먹였다 (예외적으로, MDL 103,491은 0.6 %로 14일 동안 먹였다).

규정식 % = (MDL 화합물 중량/먹이 중량) × (100)

표 3의 데이터를 다음과 같이 정규화하였다:

% 대조군 = (처리군 평균/대조군 평균) × (100)

먹이 = 토끼 당 하루에 먹은 양 (g)

체중 = 중량 g

LW/BW = (간 중량 g/체중 g)

CHOL = 총 콜레스테롤 (mg/dl)

LDL = 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (mg/dl)

HDL = 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (mg/dl)

TRIG = 트리글리세리드 (mg/dl)

TBARS = nmol의 MDA로서 표현되는 티오바르비투르산 반응 물질

**[표 4]**

토끼 혈청 및 간에서의 약물 및 대사산물 농도

MDL 번호	규정식 %	혈청			간		
		모화합물	비스 (Bis)	퀸 (Quin)	모화합물	비스	퀸
103,491	0.4	0	0	0	0	0	0
103,491	0.6	0	0	0	0	0	0
104,556	0.4	4.9	0	0	7.9	0	0
104,599	0.4	14.8	0	0	47.2	0	0
104,962	0.4	3.8	0	0	3.6	0	0
105,443	0.4	0	0	0	0	0	0
105,975	0.4	13.8	0	0	54.6	0	0
106,834	0.4	2.9	0	0	9.1	0	00

107,917	0.4	0	0	0	0	0	0
108,208	0.4	0	0	0	0	0	0
108,804	0.26	0	0	0	0	0	0

N = 5 마리의 토끼/군; 밤새 굶겼음

토끼에 7일 동안 먹였다 (예외적으로, MDL 103,491은 0.6 %로 14일 동안 먹였다).

규정식 % = (MDL 화합물 중량/먹이 중량) × (100)

표 4의 데이터는 평균 (N=5)으로 나타나 있으며 대조군 값에 대해 정규화하지 않았다.

혈청 모화합물 = 혈청의 모화합물 농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

혈청 비스 (Bis) = 혈청의 비스페놀 농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

혈청 퀸 (Quin) = 혈청의 디페노퀸논 농도 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

간 모화합물 = 간의 모화합물 농도 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

간 비스 = 간의 비스페놀 농도 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

간 퀸 = 간의 디페노퀸논 농도 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

### <실시예 31>

수컷 스프라그-돌리 (Sprague-Dawley) 래트에서의 생체내 스크리닝에 의한 화학식 (1)의 화합물의 항산화 활성 및 생체 이용률의 측정

#### A. 실험 프로토콜

대표적인 실험을 4 내지 6개 군의 래트 (N= 5 마리/군)로 구성하였고, 1개 군은 MDL 화합물을 먹이지 않은 대조군이고, 다른 군들은 0.3 % MDL 화합물로 처리하였다. 화합물의 일부를 0.3 %로 반복하거나, 0.1 %의 보다 낮은 투여량으로 재차 평가하였다. 50 내지 100 g의 수컷 스프라그-돌리 래트 (Harlan Laboratories, Indianapolis, IN)를 5개의 군으로 수용하고, 무제한의 물 및 MDL 화합물 함유 또는 비함유 푸리나 설치류 동물 먹이 (#5002)를 규정식 혼합물로서 4 일 동안 공급하였다. MDL 화합물 1.2 g을 푸리나 설치류 동물 먹이 (#5002) 400 g과 혼합하여 규정식 혼합물 (0.3 %)을 제조하였다. MDL 화합물을 막자 사발과 막자를 사용하여 먹이 약 50 g과 혼합하였다. 이를 남아있는 먹이에 가하고, 회전 혼합기 상에서 3 시간 동안 혼합하였다. 5 일째 아침에, 굶기지 않은 래트를 이산화탄소로 마취시키고, 심장을 찢어 혈액을 수집하였다. 래트를 경추 탈구로 희생시켰다. 체중 및 간 중량을 g으로 기록하였다. 먹이 소비를 g/일/래트로서 기록하였다. 죽은 래트를 사망물로서 기록하였다. 신선한 혈청을 분주하여 임상 화학적 분석, 티오바르비투르산 반응 물질 (TBRARS) 평가 및 공액 디엔 측정에 사용하였다. 혈청 분주량 약 0.5 mL 및 전체 간을 이후의 화합물 및 대사산물의 농도 결정을 위해 -20 °C에서 동결시켰다.

#### B. 임상 화학적 분석

혈액을 실온에 30 분 동안 두어 응고시켰다. 이를 JS-4.2 로터가 장착된 벡만 J-6M/E 원심분리기로 3000 rpm 및 4 °C에서 10 분 동안 원심분리한 후에 혈청을 얻었다. 신선한 혈청을 알칼리성 포스파타아제, 알라닌 트랜스아미나제, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 총 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 글루코스의 임상 화학적 측정용 로슈 진단 시약 (각각, ALP, 키트 # 44553; ALT, 키트 # 42375; AST, 키트 # 42381; CHOL, 키트 # 44334; TG, 키트 # 44120; 및 GLU, 키트 # 44558)을 사용하여 COBAS MIRA S 자동 분석기 (Roche Diagnostics)로 분석하였다. ALP, ALT 및 AST를 단위/ℓ로서 계산하였다. 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 글루코스를 mg/dL로서 계산하였다.

#### C. 혈청 및 간에서의 화합물 및 대사산물 농도의 HPLC 정량 분석

모화합물, 대사산물, 비스페놀 및 디페노퀸논의 혈청 및 간 농도를 워터스 990 파워라인 시스템을 사용하여 역상 HPLC로 결정하였다. 간 1 g 시료를 폴리트론 조직 균질기를 사용하여 조절점 5에서 20 내지 30 초 동안 pH 7.4의 PBS 5.0 mL로 균질화시켰다. 혈청 또는 간 균질액을 다음과 같이 추출하였다: 혈청 또는 균질액 100  $\mu\text{L}$ 를 디에틸 에테르 : 에탄올 (3 : 1) 2.0 mL에 튜브를 와류시키면서 가하였다. 시료 튜브에 뚜껑을 씌우고, GH 3.7 로터가 장착된 벡만 GPKR 원심분리기로 3500 rpm 및 5 °C에서 10 분 동안 원심분리하였다. 상층액을 깨끗한 튜브로 옮기고, 질소하에 건조시켰다. 시료를 아세트니트릴 : 헥산 : 0.1 M 아세트산암모늄 (90 : 6.5 : 3.5, 부피비) 200  $\mu\text{L}$ 로 재구성하였다. 이어서, 100  $\mu\text{L}$ 를 워터스 델타팩 C18-300 Å 칼럼 상으로 주입하고, 83 % 아세트니트릴 : 17 % 물 이동상으로 1.5 mL/분의 유속으로 용출시켰다. 240,

254 및 420 nm의 파장에서 흡광도를 기록하였다. 화합물 농도는 회수율에 대해 보정한 후에, 확실한 모화합물의 기지량으로부터 계산하였고; 스파이크 부분 시료로부터의 회수율 범위는 40 내지 100 %였다. 이 부류의 화합물의 최저 검출 한계는 약 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였다. 농도를  $\mu\text{g}/\text{혈청 ml}$  및  $\mu\text{g}/\text{간 g}$ 으로서 계산하였다.

#### D. 티오바르비투르산 반응 물질 (TBARS) 평가

이 평가에 있어서, 혈청 지질의 산화는  $\text{CuSO}_4$ 로 개시되고, 말론디알데히드 (MDA)와 같은 알데히드가 생성된다. 티오바르비투르산과 배양할 때, 알데히드의 흡광도를 530 내지 540 nm에서 탐지할 수 있다. 이전 실시예에서 언급한 바와 같이, 대조 혈청치 보다 낮은 TBARS치는 시료증의 지질 산화를 억제하는 시험 화합물의 상대적인 능력을 나타낸다. TBARS는 다음과 같이 측정하였다: 시험 혈청 100  $\mu\text{l}$ 를 5 mmol  $\text{CuSO}_4$  용액 400  $\mu\text{l}$ 와 혼합하고, 37 °C에서 3 시간 동안 배양하였다. 20 % 트리클로로아세트산 1.0 ml를 가하여 반응을 중지시켰다. 이어서, 0.05 N 수산화나트륨 중의 0.67 % 티오바르비투르산 1.0 ml를 가하고, 혼합하고, 시료를 90 °C에서 30 분 동안 배양하였다. 시료를 간단히 원심분리하여 용해되지 않은 물질을 펠렛화시키고, 상층액을 96-웰 마이크로타이터 플레이트로 옮겼다. 흡광도를 바이오텍 모델 EL311 마이크로 플레이트 판독기를 사용하여 540 nm에서 측정하였다. 생성된 MDA (nmol)를 말론알데히드 비스(디메틸아세탈)로부터 제조된 MDA 0 내지 10 nmol의 표준 곡선으로부터 계산하였다. 처리된 래트로부터의 혈청 시료를 MDL 화합물을 먹이지 않은 대조군 래트로부터의 혈청 시료와 비교하였다.

#### E. 공액 디엔 측정

공액 디엔 지연기 (lag phase)는 지질 산화의 또 다른 지표이다.  $\text{Cu}^{++}$ 에 노출된 지질은 230 내지 235 nm 범위의 자외선을 흡수하는 공액 디엔을 형성하였다. 디엔 형성의 지연기는 지질 산화량의 지표이다. 대조군 시료보다 긴 지연기는 산화의 억제를 나타낸다. 30 °C에서 버라이언 (Varian) DMS200 분광광도계 (항온의 5개 큐벳 시료 교환기가 장착됨)를 사용하여 공액 디엔 지연기를 측정하였다. 모든 혈청 20  $\mu\text{l}$ 를 pH 7.5의 인산염 완충 생리식염수 3.0 ml를 함유하는 큐벳에 가하여 혼합하였다. 모든 큐벳의 흡광도를 측정하고, 최저 흡광도의 시료를 사용하여 기계 기준선을 0으로 조절하였다. 다음에, 1mmol  $\text{CuSO}_4$  100  $\mu\text{l}$ 를 가하고, 즉시 혼합하였다. 각 큐벳의 흡광도를 840 분 동안 2 분 간격으로 기록하였다. 데이터를 얻고, 마이크로소프트 (Micrisoft)의 등록상표 엑셀 (EXCEL) 스프레드시트로 보냈고, 여기서 곡선을 부드럽게 나타내고 미분치를 구하였다. 지연기를 분으로서 수학적으로 결정하였다. 혈청 시료를 모았고 (N=5), 나타낸 데이터는 2 회 측정의 평균치이다. 처리된 래트로부터의 혈청 시료를 MDL 화합물을 먹이지 않은 대조군 래트로부터의 혈청 시료와 비교하였다.

하기 표 5, 6 및 7에 이 시험 방법의 개별적인 실험으로부터의 데이터를 요약하여 나타냈다. 표 5는 수컷 스프라그-돌리 래트에서의 혈청 화학적 성질을 나타내고, 표 6은 동물 변수를 나타내고, 표 7은 혈청 및 간 둘다에서의 약물 또는 대사산물 농도를 제공한다.

**[표 5]**

대조군에 대한 백분율로서의, 수컷 스프라그-돌리 래트에서의 화학식 (1)의 화합물의 항산화 효과

MDL 번호	규정식 %	ALP	AST	ALT	CHOL	GLUC	TRIG	TBARS	공액 디엔 (분)
103,076	0.3	201 %	99 %	132 %	114 %	99 %	77 %	107 %	ND*
103,141	0.3	147 %	120 %	126 %	119 %	107 %	47 %	113 %	ND
103,157	0.3	144 %	92 %	133 %	112 %	100 %	82 %	94 %	50
103,377	0.3	147 %	149 %	145 %	93 %	102 %	85 %	71 %	ND
103,491	0.3	80 %	114 %	127 %	146 %	94 %	131 %	34 %	ND
103,491	0.1	116 %	94 %	133 %	112 %	101 %	92 %	70 %	168
104,399	0.3	91 %	102 %	107 %	130 %	88 %	168 %	41 %	395
104,556	0.3	112 %	101 %	106 %	119 %	113 %	95 %	34 %	ND
104,556	0.1	112 %	107 %	125 %	96 %	102 %	74 %	61 %	200
104,571	0.3	103 %	103 %	109 %	108 %	96 %	119 %	58 %	ND
104,599	0.3	110 %	76 %	91 %	94 %	111 %	100 %	34 %	ND
104,962	0.3	130 %	109 %	112 %	99 %	91 %	74 %	25 %	320
105,314	0.3	154 %	76 %	113 %	110 %	115 %	78 %	85 %	ND

105,443	0.1	101 %	94 %	116 %	111 %	106 %	111 %	78 %	151
105,443	0.3	90 %	171 %	156 %	131 %	98 %	126 %	14 %	ND
105,726	0.3	118 %	112 %	113 %	104 %	105 %	75 %	48 %	ND
105,975	0.3	105 %	122 %	106 %	122 %	106 %	107 %	24 %	ND
105,975	0.1	112 %	89 %	96 %	98 %	110 %	108 %	67 %	ND
106,290	0.3	118 %	84 %	89 %	153 %	109 %	75 %	17 %	372
106,834	0.3	69 %	122 %	141 %	150 %	95 %	83 %	31 %	492
108,701	0.3	96 %	96 %	111 %	99 %	112 %	58 %	62 %	274

\*ND = 측정되지 않았음

N = 래트 5마리/군

규정식 % = (MDL 화합물 중량/먹이 중량) × (100)

공액 디엔 = 공액 디엔 지연기 (분) (모든 시료의 2회 측정의 평균, N = 5)

공액 디엔 및 규정식 %를 제외하고는, 표 5의 데이터를 다음과 같이 정규화하였다:

% 대조군 = (처리군, 평균/대조군, 평균) × (100)

ALP = 알칼리성 포스파타제, U/ml

AST = 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, U/ml

ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제, U/ml

CHOL = 총 콜레스테롤, mg/dl

TRIG = 트리글리세리드, mg/dl

GLUC = 글루코스, mg/dl

TBARS = nmol MDA로서 표현되는 티오바르비투르산 반응 물질

[표 6]

대조군에 대한 백분율로서의 동물 변수

MDL 번호	규정식 %	먹이	체중	lw/bw	사망률
103,076	0.3	93 %	105 %	110 %	0 %
103,141	0.3	87 %	91 %	96 %	0 %
103,157	0.3	96 %	96 %	120 %	0 %
103,377	0.3	82 %	97 %	105 %	0 %
103,491	0.3	89 %	100 %	130 %	0 %
103,491	0.1	92 %	95 %	106 %	0 %
104,399	0.3	90 %	101 %	118 %	0 %
104,556	0.3	68 %	87 %	120 %	0 %
104,556	0.1	102 %	103 %	106 %	0 %
104,571	0.3	108 %	97 %	123 %	0 %
104,599	0.3	103 %	93 %	107 %	0 %
104,962	0.3	74 %	95 %	103 %	0 %
105,314	0.3	109 %	111 %	118 %	0 %
105,443	0.1	100 %	101 %	110 %	0 %
105,443	0.3	84 %	95 %	118 %	0 %
105,726	0.3	112 %	105 %	120 %	0 %
105,975	0.3	98 %	100 %	113 %	0 %
105,975	0.1	106 %	98 %	105 %	0 %
106,290	0.3	108 %	95 %	104 %	0 %
106,834	0.3	91 %	95 %	132 %	0 %
108,701	0.3	90 %	97 %	119 %	0 %

N = 래트 5마리/군

규정식 % = (MDL 화합물 중량/먹이 중량) × (100)

표 6의 데이터를 표 5에 나타난 식에 따라 정규화하였다.

먹이 = 래트 당 하루에 먹은 양 (g)

체중 = 중량 (g)

lw/bw = (간 중량g/체중g)

사망률 = 사망수/군

**[표 7]**  
**랫 혈청 및 간에서의 약물 및 대사산물 농도**

MDL 번호	규정식 %	혈청			간		
		모화합물	비스	퀸	모화합물	비스	퀸
103,076	0.3	0	0	0	0	0	0
103,141	0.3	0	0	0	0	0	0
103,157	0.3	0	0	0	0	0	0
103,377	0.3	7.72*	0	0	22.2**	0	0
103,491	0.3	3	0	0	0	0	0
103,491	0.1	0	0	0	0	0	0
104,399	0.3	0	0	0	0	0	0
104,556	0.3	16.3	0	0	60.3	0	0
104,556	0.1	9.2	0	0	38.7	0	0
104,571	0.3	1.2	0	0	0.5	0	0
104,599	0.3	28.3	0	0	44.9	0	0
104,962	0.3	16.4	0	0	43.5	0	0
105,314	0.3	0.0	0	0	0.0	0	0
105,443	0.1	0	0	0	0	0	0
105,443	0.3	0.0†	0	0	0	0	0
105,726	0.3	17	0	0	128.3	0	0
105,975	0.3	35.8	0	0	185.9	0	0
105,975	0.1	23.8	0	0	94.5	0	0
106,290	0.3	4.8‡	0	0	26.2‡ ‡	0	0
106,834	0.3	1.8	0	0	2.7	0	0
108,701	0.3	8	0	0	28.2	0	0

\*이외에, 2.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 2,6-디-*t*-부틸-4[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀도 또한 관찰됨.

\*\* 19.2  $\mu\text{g}/\text{mg}$ 의 2,6-디-*t*-부틸-4[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀도 또한 관찰됨.

† 3.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MDL 103,491도 또한 관찰됨.

‡ 이 값은 관찰된 MDL 104,962의 양을 나타냄.

‡ ‡ 이 값은 관찰된 MDL 104,962의 양을 나타냄.

표 7의 데이터를 평균 (N = 5)으로서 나타냈고, 대조군 값에 대해 정규화하지 않았음.

혈청 모화합물 = 혈청의 모화합물 농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

혈청 비스 (Bis) = 혈청의 비스페놀 농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

혈청 퀸 (Quin) = 혈청의 디페노퀸 농도 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

간 모화합물 = 간의 모화합물 농도 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

간 비스 = 간의 비스페놀 농도 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

간 퀸 = 간의 디페노퀸 농도 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

## <실시예 32>

콜레스테롤을 먹인 암컷 뉴질랜드 흰토끼에서의 화학식 (1)의 화합물의 아테롬성 동맥 경화증 억제 효과

### A. 실험 프로토콜

4개의 독립된 실험을 수행하였다. 각각의 실험을 대조군 및 MDL 화합물로 처리된 1 내지 5개 군 (N= 랫트 5 마리/군)으로 구성하였다. 암컷 뉴질랜드 흰토끼 (Hazelton, 약 2.0 내지 2.3 kg)에 0.4 % MDL 화합물 함유 또는 비함유 1 % 콜레스테롤 보강 토끼 먹이 (Purina #5322)를 먹였다. MDL 화합물을 100 % 에탄올에 용해시키고, 먹이에 분사하고, 화학적 증기 후드에서 밤새 건조시켰다. 다른 방법으로, MDL 화합물을 푸리나 토끼 먹이에 혼합할 수 있다. 대조군 먹이에 에탄올을 분사하였다. 토끼에 70일 동안 하루에 100 g의 먹이를 먹이고, 물은 제한하지 않았다. (밤새 굶긴) 토끼의 혈액 약 2 mL를 가

장자리 귀 정맥으로부터 채취하고, 정기적으로 혈청 콜레스테롤 수준을 모니터하였다. 토끼를 70일째에 이산화탄소 과잉 투여로 안락사시켰다. 체중 및 간 중량을 그래프로 기록하였다. 먹이 소비를 g/일로 기록하였다. 신선한 혈청을 분주하여 임상 화학적 분석, 지단백질 콜레스테롤 결정, 티오바르비투르산 반응 물질 (TBRARS) 평가, 및 혈청에서의 화합물 및 대사물질 농도 결정에 사용하였다. 간 (약 5 g 분주량)을 이후의 화합물 및 대사산물의 농도 결정을 위해 -20 °C에서 동결시켰다.

토끼를 희생시킨 후 즉시 대동맥을 해부하였다. 외래 지방 조직을 변연절제한 후, 장골 분기에 대해 상등 동맥으로부터 대동맥을 절제하였다. 대동맥을 최종 변연절제될 때까지 4 °C에서 pH 7.4의 인산염 완충 생리식염수에 밤새 저장하였다. 동맥을 종적으로 잘라 개방하고, 수단 (Sudan) IV로 염색하였다. 염색한 후, 대동맥에 핀을 꽂아 평평하게 하고, 전자 영상을 얻은 후에 친수단성 병변의 면적을 정량하였다.

#### B. 임상 화학적 분석

혈액을 실온에 30 분 동안 두어 응고시켰다. 이를 GH 3.7로터가 장착된 벡만 GPKR 원심분리기로 3000 rpm 및 5 °C에서 10 분 동안 원심분리한 후에 혈청을 얻었다. 총 콜레스테롤 및 트리글리세리드용 로슈 진단 시약 (각각, CHOL, 키트 # 44334; 및 TG, 키트 # 44120)을 사용하여 신선한 혈청을 COBAS MIRA S 자동 분석기 (Roche Diagnostics)로 분석하였다. 콜레스테롤 및 트리글리세리드를 mg/dL로서 계산하였다.

#### C. TBARS 평가

혈청 지질의 산화는  $\text{CuSO}_4$ 로 개시되어 말론디알데히드 (MDA)와 같은 알데히드가 생성된다. 티오바르비투르산과 배양할 때, 알데히드의 흡광도를 530 내지 540 nm에서 탐지할 수 있다. TBARS는 다음과 같이 측정하였다: 혈청 50  $\mu\text{L}$ 를 0.9 % 생리 식염수 50  $\mu\text{L}$  및 5 mmol  $\text{CuSO}_4$  용액 400  $\mu\text{L}$ 와 혼합하고, 37 °C에서 5 시간 동안 배양하였다. 20 % 트리클로로아세트산 1.0 mL를 가하여 반응을 중지시켰다. 이어서, 0.05 N 수산화나트륨 중의 0.67 % 티오바르비투르산 1.0 mL를 가하고, 혼합하고, 시료를 90 °C에서 30 분 동안 배양하였다. 시료를 간단히 원심분리하여 용해되지 않은 물질을 펠렛화시키고, 상층액을 96-웰 마이크로타이터 플레이트로 옮겼다. 흡광도를 바이오텍 모델 EL311 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 540 nm에서 측정하였다. 생성된 MDA (nmol)를 말론알데히드 비스(디메틸아세탈)로부터 제조된 MDA 0 내지 10 nmol의 표준 곡선으로부터 계산하였다. 처리된 토끼로부터의 혈청 시료를 MDL 화합물을 먹이지 않은 대조군 토끼로부터의 혈청 시료와 비교하였다.

#### D. 혈청 및 간에서의 화합물 및 대사산물 농도의 HPLC 정량 분석

모화합물, 대사산물, 비스페놀 및 디페노키논의 혈청 및 간 농도를 워터스 990 파워라인 시스템을 사용하여 역상 HPLC로 결정하였다. 간 1 g을 폴리트론 조직 균질기를 사용하여 조절점 5에서 20 내지 30 초 동안 pH 7.4의 PBS 5.0 mL로 균질화시켰다. 혈청 또는 간 균질액을 다음과 같이 추출하였다: 혈청 또는 균질액 100  $\mu\text{L}$ 를 디에틸 에테르 : 에탄올 (3 : 1) 2.0 mL에 튜브를 와류시키면서 가하였다. 시료 튜브에 뚜껑을 씌우고, GH 3.7 로터가 장착된 벡만 GPKR 원심분리기로 3500 rpm 및 5 °C에서 10 분 동안 원심분리하였다. 상층액을 깨끗한 튜브로 옮기고, 질소하에 건조시켰다. 시료를 아세토니트릴 : 헥산 : 0.1 M 아세트산암모늄 (90 : 6.5 : 3.5, 부피비) 200  $\mu\text{L}$ 로 재구성하였다. 이어서, 100  $\mu\text{L}$ 를 워터스 델타팩 C18-300 Å 칼럼 상으로 주입하고, 83 % 아세토니트릴 : 17 % 물 이동상으로 1.5 mL/분의 유속으로 용출시켰다. 240, 254 및 420 nm의 파장에서 흡광도를 기록하였다. 화합물 농도는 회수율에 대해 보정한 후에, 확실한 모화합물의 기지량으로부터 계산하였다. 농도를  $\mu\text{g}/\text{혈청 mL}$  및  $\mu\text{g}/\text{간 g}$ 으로서 계산하였다.

#### E. 지단백질 소분획 콜레스테롤 수준의 HPLC 분리 및 정량 분석

VLDL, LDL 및 HDL의 지단백질 분획을 워터스 파워라인 HPLC 시스템에 연결된 세파로스 6HR 칼럼 (1×30 cm, Pharmacia) 상에서 분리하였다. 혈청 50  $\mu\text{L}$ 를 칼럼 상으로 주입하고, pH 7.4의 인산염 완충 생리식염수로 0.5 mL/분의 유속으로 용출시켰다. 콜레스테롤 시약 (Roche Diagnostics, 키트 # 44334, 물 20 mL로 희석한 다음, 0.9 % 생리식염수 20 mL로 희석)을 0.2 mL/분의 유속으로 다음 칼럼 용출제에 가하고, 편직 PFTE 크라토스 반응 코일 (Applied Biosystems) 내에서 37 °C에서 5 분 동안 배양하였다. 흡광도를 500 nm에서 측정하였다. 지단백질 소분획을 다음과 같이 정량하였다: (총 혈청 콜레스테롤)×(각각의 소분획에 대한 곡선하의 % 면적).

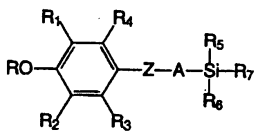
이외에도, 화학식 (1)의 화합물을 통상적으로 산화적 열화에 처리되는 유기 물질, 예를 들면, 고무, 플라스틱, 지방, 석유 생성물 등에 화학적 항산화제로서 사용할 수 있다. 일반적으로, 화학식 (1)의 화합물의 보존 유효량은 보호될 물질의 산화적 열화를 억제하는데 충분한 농도이다. 화학식 (1)의 보존 유효량을 일반적으로 약 0.01 중량% 내지 약 1.0 중량%로 변화시킨다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

화학식 (1)의 화합물 또는 그의 약제학상 허용되는 염.

<화학식 1>



상기 식 중,

$R_1$ 은  $C_1-C_6$  알킬이고;

$R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

$R_6$ 는  $C_1-C_6$  알킬 또는 페닐이고;

$R$ 은 수소 또는  $-C(O)-(CH_2)_m-Q$  (여기서,  $Q$ 는 수소 또는  $-COOH$ 이고,  $m$ 은 정수 1, 2, 3 또는 4임)이고;

$Z$ 는 티오, 옥시 또는 메틸렌기이고;

$A$ 는  $C_1-C_4$  알킬렌기이고;

$R_5$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-(CH_2)_n-(Ar)$  (여기서,  $n$ 은 정수 0, 1, 2 또는 3이고;  $Ar$ 은 히드록시, 메톡시, 에톡시, 할로젠, 트리플루오로메틸,  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-NR_8R_9$  (여기서,  $R_8$  및  $R_9$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬임)으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 나프틸임)이고; 단,  $R_5$  또는  $R_7$  중의 적어도 하나 및  $R_2$ 가  $C_1-C_6$  알킬이고,  $Ar$ 이 트리플루오로메틸 또는  $-NR_8R_9$ 로 치환되지 않는 경우에,  $R$ 은  $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ 이다.

### 청구항 2.

제1항에 있어서,  $R_1$ 이 메틸 또는 3급 부틸이고;  $R_2$  및  $R_3$ 가 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 3급 부틸이고;  $R_4$ 가 수소 또는 메틸이고;  $R_5$ 가 메틸이고;  $R_6$ 가 메틸 또는 페닐이고;  $R$ 이 수소, 아세틸 또는 숙시닐인 화합물.

### 청구항 3.

제1항에 있어서,  $R_7$ 이  $-(CH_2)_n-(Ar)$  (여기서,  $n$ 은 정수 0, 1, 2 또는 3이며;  $Ar$ 은  $-NR_8R_9$  치환체 1 내지 3개로 치환된 페닐임)인 화합물.

#### 청구항 4.

제3항에 있어서,  $R$ 이 수소, 아세틸 또는 숙시닐이고;  $R_1$ 이 메틸 또는 3급 부틸이고;  $R_2$  및  $R_3$ 가 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 3급 부틸이고;  $R_4$ 가 수소 또는 메틸이며;  $R_5$  및  $R_6$ 가 각각 메틸인 화합물.

#### 청구항 5.

제4항에 있어서,  $R_8$  및  $R_9$ 이 각각 메틸이며,  $R$ 이 수소인 화합물.

#### 청구항 6.

제1항에 있어서,  $R$ 이  $-C(O)-(CH_2)_m-Q$  (여기서,  $Q$ 는 수소 또는  $-COOH$ 이며,  $m$ 은 정수 1, 2, 3 또는 4임)인 화합물.

#### 청구항 7.

제6항에 있어서,  $R_1$ 이 메틸 또는 3급 부틸이고;  $R_2$  및  $R_3$ 가 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 3급 부틸이고;  $R_4$ 가 수소 또는 메틸이고;  $R_5$ 가 메틸이고;  $R_6$ 가 메틸 또는 페닐이며;  $R_8$  및  $R_9$ 이 각각 메틸인 화합물.

#### 청구항 8.

제2항에 있어서,  $Z$ 가 티오인 화합물.

#### 청구항 9.

제2항에 있어서,  $Z$ 가 옥시인 화합물.

#### 청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

#### 청구항 11.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(4- $N,N$ -디메틸아미노페닐디메틸실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

#### 청구항 12.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,6-디- $t$ -부틸-4-[(디메틸-4-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

### 청구항 13.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸-3-트리플루오로메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

### 청구항 14.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

### 청구항 15.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르인 화합물.

### 청구항 16.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 숙신산 에스테르인 화합물.

### 청구항 17.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르인 화합물.

### 청구항 18.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,6-디-*t*-부틸-4-[(트리메틸실릴)메틸티오]페놀 숙신산 에스테르인 화합물.

### 청구항 19.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르인 화합물.

### 청구항 20.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,6-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르인 화합물.

### 청구항 21.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르인 화합물.

### 청구항 22.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,5-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

### 청구항 23.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,5-디-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀 아세트산 에스테르인 화합물.

### 청구항 24.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2-*t*-부틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸티오]페놀인 화합물.

### 청구항 25.

2,3,6-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀.

### 청구항 26.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,3,5-트리메틸-4-[(디메틸페닐실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

### 청구항 27.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2-*t*-부틸-4-[(디메틸-*p*-메톡시페닐실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

### 청구항 28.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,5-디-*t*-부틸-4-[(디페닐메틸실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

### 청구항 29.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2,6-디-*t*-부틸-4-[(메틸-디-*p*-메톡시페닐실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

### 청구항 30.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 2-*t*-부틸-4-[(디메틸벤질실릴)메틸옥시]페놀인 화합물.

### 청구항 31.

아테롬성 동맥 경화증 억제 유효량의 제1항의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 아테롬성 동맥 경화증의 진행 억제용 제약 조성물.

### 청구항 32.

아테롬성 동맥 경화증 억제 유효량의 제1항의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 아테롬성 동맥 경화증 치료용 제약 조성물.

### 청구항 33.

LDL 콜레스테롤 항산화 유효량의 제1항의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, LDL 콜레스테롤 과산화 억제용 제약 조성물.

### 청구항 34.

혈장 콜레스테롤 저하량의 제1항의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 혈장 콜레스테롤 수준 저하용 제약 조성물.

### 청구항 35.

혈관 세포 부착 분자-1 및(또는) 세포간 부착 분자-1의 싸이토킨-유도 발현 억제 유효량의 제1항의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 상기 분자의 발현 억제용 제약 조성물.

### 청구항 36.

만성 염증성 질병 치료 유효량의 제1항의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 만성 염증성 질병 치료용 제약 조성물.

### 청구항 37.

제36항에 있어서, 염증성 질병이 천식인 조성물.

### 청구항 38.

제36항에 있어서, 염증성 질병이 만성 염증이 조성물.

### 청구항 39.

제36항에 있어서, 염증성 질병이 류마티스성 관절염인 조성물.

### 청구항 40.

제36항에 있어서, 염증성 질병이 자가 면역 당뇨병인 조성물.

### 청구항 41.

제36항에 있어서, 염증성 질병이 이식 거부증인 조성물.

### 청구항 42.

제36항에 있어서, 염증성 질병이 종양 혈관 형성인 조성물.