



등록특허 10-2279993



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월21일
(11) 등록번호 10-2279993
(24) 등록일자 2021년07월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 69/76 (2006.01) *A61K 31/19* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) *C07C 69/96* (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 69/76 (2013.01)
A61K 31/19 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7010448
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월22일
심사청구일자 2021년03월05일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월13일
- (65) 공개번호 10-2018-0058738
- (43) 공개일자 2018년06월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2016/099763
- (87) 국제공개번호 WO 2017/050259
국제공개일자 2017년03월30일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2015/090326 2015년09월23일 중국(CN)
201610782104.1 2016년08월31일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문현

CAS Registry Number: 128321-03-9*
CAS Registry Number: 238401-16-6*
WO1999041275 A1
WO2014031840 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

전체 청구항 수 : 총 43 항

심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 **감마-하이드록시부티르산의 전구체 및 이의 조성물 및 용도**

(57) 요약

감마-하이드록시부티르산의 전구약물뿐만 아니라 이의 조성물 및 용도가 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/44 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/16 (2018.01)

C07C 69/96 (2013.01)

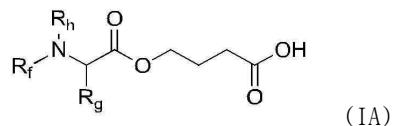
C07D 213/79 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (IA)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

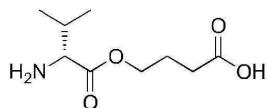
R_g 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R_h 및 R_f 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

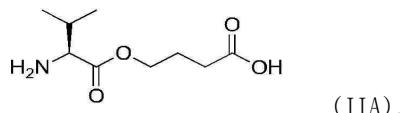
상기 화합물이 하기 구조를 갖는, 화합물:



청구항 3

제 1 항에 있어서,

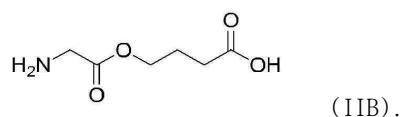
상기 화합물이 하기 화학식 (IIA)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 4

제 1 항에 있어서,

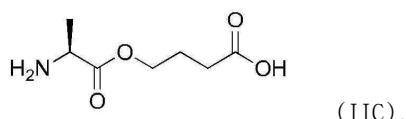
상기 화합물이 하기 화학식 (IIB)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (IIC)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 화합물의 분자량이 450 Da 이하, 또는 150 내지 450 Da, 또는 150 내지 300 Da인, 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 수소가 이의 동위원소를 포함하고, 상기 동위원소가 프로튬 및 중수소인, 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 경구 투여 이후 감마-하이드록시부티르산으로 전환되어 생물학적 과정을 통해 인간 순환계 내로 도입될 수 있는, 화합물.

청구항 9

기면증, 과도한 주간 졸립증, 허탈발작, 신경변성 질환, 수면 장애 증후군, 섬유근육통, 만성 피로, 정신분열증, 폭식 장애, 파킨슨병, 지연발생 운동이상증, 알츠하이머병, 기면증과 관련된 과도한 주간 졸립증 및 기면증과 관련된 허탈발작으로부터 선택된 질환의 치료를 위한, 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 약학 조성물이 고체인, 약학 조성물.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 담체가, 상기 화합물을 용해 또는 분산시키기 위한 용매를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 용매가 물을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 13

제 9 항에 있어서,

상기 조성물이 액체 투여 형태인, 약학 조성물.

청구항 14

제 9 항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 담체가 향미제, 수크로스, 락토오스, 셀룰로스, 당, 만니톨, 말티톨, 텍스트란, 소르비톨, 전분, 한천, 알기네이트, 키틴, 키토산, 펙틴, 트라가캔트 겸, 아라비아 겸, 젤라틴, 콜라겐, 카제인, 알부민, 합성 또는 반-합성 중합체 또는 글리세라이드, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 또는 폴리비닐피롤리돈을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 15

제 9 항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 담체가 중합체성 부형제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 16

제 9 항에 있어서,

상기 약학 조성물이 정제, 당의정, 캡슐, 젤라틴 캡슐(gelcap), 과립, 알약, 분말, 로젠지, 샤퀘, 카세제, 혼탁액, 유화액, 용액, 슬러리 또는 시럽을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 17

제 9 항에 있어서,

상기 약학 조성물이 단일 투여 형태로 제형화된 것인, 약학 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 단일 투여 형태가 0.5 g 내지 30 g의 중량을 갖는, 약학 조성물.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 단일 투여 형태가 1 g 내지 18 g의 중량을 갖는, 약학 조성물.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

상기 약학 조성물이 액체 투여 형태인, 약학 조성물.

청구항 21

제 9 항에 있어서,

상기 약학 조성물이, 수산화 나트륨, 염산 및 말산으로부터 선택된 pH 조절제를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 22

제 9 항에 있어서,

상기 약학 조성물이, 신속-방출 형태를 포함하는 형태로 제형화된, 약학 조성물.

청구항 23

제 9 항에 있어서,

상기 약학 조성물이, 지연-방출 형태를 포함하는 형태로 제형화된, 약학 조성물.

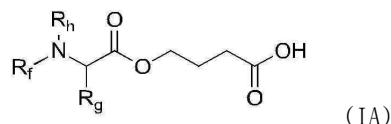
청구항 24

제 9 항에 있어서,

상기 약학 조성물이, 지속-방출(sustained release) 형태를 포함하는 형태로 제형화된, 약학 조성물.

청구항 25

기면증, 과도한 주간 졸립증, 허탈발작, 신경변성 질환, 수면 장애 증후군, 섬유근육통, 만성 피로, 정신분열증, 폭식 장애, 파킨슨병, 지연발생 운동이상증, 알츠하이머병, 기면증과 관련된 과도한 주간 졸립증 및 기면증과 관련된 허탈발작으로부터 선택된 질환의 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한, 하기 화학식 (IA)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R_g 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R_h 및 R_f 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 질환이 기면증, 과도한 주간 졸림증, 허탈발작, 섭유근육통, 만성 피로 또는 지연발생 운동이상증인, 화합물.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

상기 질환이 기면증인, 화합물.

청구항 28

제 26 항에 있어서,

상기 질환이 과도한 주간 졸림증인, 화합물.

청구항 29

제 26 항에 있어서,

상기 질환이 허탈발작인, 화합물.

청구항 30

제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하루 당 2회 이하로 투여되는, 화합물.

청구항 31

제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하루 당 1회 이하로 투여되는, 화합물.

청구항 32

제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 경구, 비강, 정맥내, 피하, 또는 근육내로 투여되는, 화합물.

청구항 33

제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 경구로 투여되는, 화합물.

청구항 34

제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 유화액, 시럽, 엘러시르, 혼탁액, 슬러리 또는 용액으로 투여되는, 화합물.

청구항 35

제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 용액으로 투여되는, 화합물.

청구항 36

제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물이 0.5 g 내지 30 g의 양으로 투여되는, 화합물.

청구항 37

제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물이 신속-방출 형태로서 투여되는, 화합물.

청구항 38

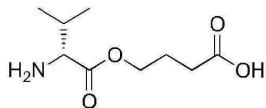
제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물이 지연-방출 형태로서 투여되는, 화합물.

청구항 39

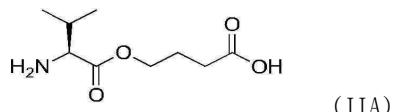
제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물이 지속-방출 형태로서 투여되는, 화합물.

청구항 40

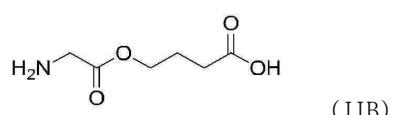
제 25 항에 있어서,
상기 화합물이 하기 구조를 갖는, 화합물:

**청구항 41**

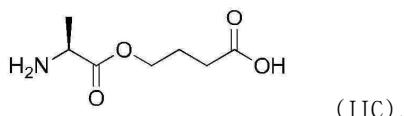
제 25 항에 있어서,
상기 화합물이 하기 화학식 (IIA)의 구조를 갖는, 화합물:

**청구항 42**

제 25 항에 있어서,
상기 화합물이 하기 화학식 (IIB)의 구조를 갖는, 화합물:

**청구항 43**

제 25 항에 있어서,
상기 화합물이 하기 화학식 (IIC)의 구조를 갖는, 화합물:



발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 일반적으로 감마-하이드록시부티르산(GHB)의 전구약물뿐만 아니라 이의 조성물 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

기면증은, 과도한 주간 졸립증(EDS), 허탈발작, 수면 마비, 입면 환각, 및 야간 수면 방해를 특징으로 하는 만성 신경 장애이다. EDS가 일반적으로 먼저 존재하고 나타난다. 허탈발작은 기면증을 갖는 환자 중 약 70%에서 발생하고, 나머지 증상은 덜 자주 및 다양한 조합으로 발생하는 특징이 있다. 미국 및 유럽에서 기면증의 유병률은 100,000명 당 20 내지 67명 범위이다.

[0003]

GHB는 자연발생적 중추신경계(CNS) 전달물질이다. GHB 나트륨 염(나트륨 옥시베이트로도 지칭되며, 현재 재즈 파마슈티칼스 피엘씨(Jazz Pharmaceuticals plc)에서 자이렘(Xyrem)으로 시판됨)이 가장 최초이며, 기면증과 관련된 허탈발작을 치료하도록 미국 시약청에서 승인된 유일한 약물이다. 나트륨 옥시베이트는 고도로 효과적이며, 허탈발작 사건의 총 횟수의 약 70%를 감소시키는 것으로 나타났다. 유럽에서는, 나트륨 옥시베이트가, 기면증, 알코올 의존증, 및 아편 의존증을 비롯한 다양한 목적을 위해 의약적으로 사용된다. 2005년 11월에는, FDA가 과도한 주간 졸립증(EDS)의 치료제로서 나트륨 옥시베이트에 대한 확장된 처방을 승인했다. 또한, 나트륨 옥시베이트는 미국에서 섬유근육통 증후군(치료하기 어렵기로 악명높은 섬유근육통의 통증)에 대한 임상 시험에 사용되었다. 나트륨 옥시베이트는 또한 다른 CNS 장애(예컨대, 불면증, 환각 꿈 및 수면 마비)를 치료할 가능성을 가진다.

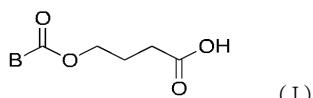
[0004]

나트륨 옥시베이트는, 기면증과 관련된 허탈발작 및 EDS를 치료하는데 있어서의 이의 효과적인 영향 및 유리한 위치에도 불구하고, 최적이 아닌 약물동태학 프로파일을 나타내며, 이로써 최적의 치료 이점을 제공하기 어렵다. 나트륨 옥시베이트의 결핍은, 1) 환자에서 이의 불규칙한 흡수로 인한 가변적인 경구 생물학적 이용가능성 및 예측불가능한 약물 혈장 농도; 2) 짧은 혈장 반감기($t_{1/2}$ 이 1시간 미만); 3) 상당한 음식 효과(고지방 식사가 나트륨 옥시베이트의 흡수를 상당히 저연시키고 감소시킬 수 있음); 4) 불쾌한 위장(GI) 장애로 인한 높은 볼러스 경구 투여량; 5) 야간 투여 요법 당 2회로 인한 불량한 환자 순응도 및 불편한 약물 투여; 6) 다량의 나트륨 염 형태 화합물의 섭취로 인한 고나트륨혈증 위험성을 포함한다. 결과적으로, 상기 결핍은, 나트륨 옥시베이트가 달성할 수 있는 최대 치료 이점을 제공하지 못하게 한다. 따라서, 전술된 결핍 중 일부 또는 전부를 극복하기 위해, GHB로부터 유도된 화합물에 대한 계속적인 필요가 남아 있다.

발명의 내용

[0005]

본원은, 특히, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



[0006]

상기 식에서, 변수들은 하기에서 정의된다.

[0008]

본원은 또한, 하나 이상의 본원의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0009]

본원은 또한, 질환 치료용 약제의 제조에서의 하나 이상의 본원의 화합물의 용도를 제공하며, 이때 상기 질환은 기면증, 과도한 주간 졸립증, 허탈발작, 신경변성 질환, 수면 장애 증후군, 섬유근육통, 만성 피로, 정신분열증, 폭식 장애, 파킨슨병, 지연발생 운동이상증 또는 알츠하이머병이다.

[0010]

본원은 또한, 하나 이상의 본원의 화합물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 질환 치료 방법을 제공하며, 이때 상기 질환은 기면증, 과도한 주간 졸립증, 허탈발작, 신경변성 질환, 수면 장애 증후군,

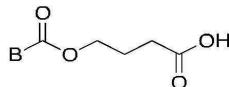
섬유근육통, 만성 피로, 정신분열증, 폭식 장애, 파킨슨병, 자연발생 운동이상증 또는 알츠하이머병이다.

[0011] 본원은 또한, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 본원의 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

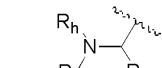
화합물

[0013] 하나의 양태에서, 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



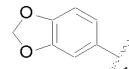
(I)

[0015] 상기 식에서,



[0016] B는 $-(O)R^1$, $-R^2(OCO)R^3$, 치환되거나 비치환된 C_{5-10} 아릴, C_{1-12} 알킬, C_{5-12} 아르알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{6-12} 아르알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{3-8} 사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤테로환형 알킬, 또는 5원 내지 10원 헤테로환형 아릴이고, 이때 하나 이상의 치환기는, C_{1-12} 알킬, 아미노, 치환된 아미노, 아미노 보호기, $-R^4-S-R^5$, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 모노-, 다이- 또는 트라이-할로- C_{1-6} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{1-12} 알콕시, C_{5-10} 아릴, C_{5-10} 알킬아릴, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{1-12} 알킬설폰일, 3원 내지 8원 헤�테로환형 알킬, 3원 내지 10원 헤�테로환형 아릴, C_{5-10} 아릴옥실, C_{5-10} 아릴카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐옥실 및 C_{1-4} 알킬옥시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0017] R^1 및 R^3 은 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{5-12} 아르알킬, C_{6-12} 아르알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{5-10} 아릴, C_{3-8}



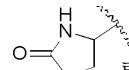
사이클로알킬, 3원 내지 10원 헤�테로환형 알킬, 5원 내지 10원 헤�테로환형 아릴, 또는 임의의 것은 임의적으로 $-R^4-S-R^5$, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 아미노, 치환된 아미노, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알켄일, C_{2-12} 알킨일, C_{5-10} 아릴, C_{1-12} 알콕시, C_{3-8} 사이클로알킬, 3원 내지 8원 헤�테로환형 알킬 또는 3원 내지 10원 헤�테로환형 아릴, C_{1-4} 알킬설폰일, C_{5-10} 아릴옥실, C_{5-10} 아릴카보닐, C_{1-4} 알킬옥시카보닐 또는 C_{1-12} 알킬카보닐아미노로 일치환되거나 독립적으로 다중치환될 수 있고;

[0018] R^2 는 C_{1-6} 알킬렌 또는 C_{1-6} 알킬렌옥실이고, 이들 중 임의의 것은 임의적으로 C_{1-6} 알킬로 추가로 치환되고;

[0019] R^4 는 결합, C_{1-6} 알킬렌, C_{5-10} 아릴렌 또는 C_{5-12} 아릴렌알킬렌이고, 이들 중 임의의 것은 임의적으로 C_{1-3} 알킬로 추가로 치환되고,

[0020] R^5 는 수소 또는 C_{1-12} 알킬이고,

[0021] R_g 는 수소, C_{1-6} 알킬, 폐닐 또는 폐닐메틸이고, 이들 중 임의의 것은 임의적으로 할로겐, 하이드록실, 메틸티오, C_{1-4} 알킬 또는 C_{5-8} 아릴로 일치환되거나 독립적으로 다중치환되고; R_h 및 R_f 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕실카보닐, C_{3-6} 사이클로알콕실카보닐, 또는 아미노 보호기이거나;



[0022] R_f 및 R_g 는, C, O, N 또는 S 원자와 함께, 4원 내지 8원 헤�테로환형 알킬 또는 임의의 것은 임의적으로 할로겐, 하이드록실 또는 C_{1-4} 알킬로 일치환되거나 독립적으로 다중치환되고; R_h 는

수소, C₁₋₆ 알킬 또는 아미노 보호기이다.

[0023]

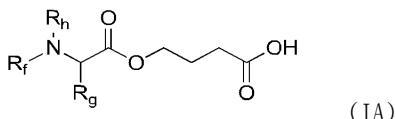
몇몇 실시양태에서, B는, C₂₋₆ 알킬, 아릴 또는 아미노 기로 치환된 C₁₋₈ 알킬이고, B는 선형 알킬이 아니다. 몇몇 실시양태에서, B는, C₁₋₆ 알킬, 아릴 또는 아미노 기로 치환된 C₂₋₆ 알켄일이다. 몇몇 실시양태에서, B는, 치환되거나 비치환된 C₃₋₈ 사이클로알킬이고, 이때 치환기는 할로겐, 하이드록실 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, B는, 치환되거나 비치환된 3원 내지 8원 헤테로환형 알킬이고, 이때 치환기는 할로겐, 하이드록실 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, B는, 치환되거나 비치환된 5원 내지 8원 헤테로환형 아릴이고, 이때 치환기는 할로겐, 하이드록실 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0024]

몇몇 실시양태에서, B는 -CHR¹³R¹⁴이고, 이때 R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로, 수소, C₁₋₆ 알킬, C₅₋₁₀ 아릴 및 아미노 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹³ 및 R¹⁴는 동시에 메틸일 수 없다. 몇몇 실시양태에서, R¹³ 및 R¹⁴는 고리화되어 C₃₋₈ 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, R¹³ 및 R¹⁴는, O, N 또는 S 원자와 함께, 3원 내지 8원 헤�테로환형 알킬을 형성한다.

[0025]

본원은 또한, 하기 화학식 (IA)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



[0026]

상기 식에서,

[0028]

R_g는 수소, C₁₋₆ 알킬, 폐닐 또는 폐닐메틸이고, 이들 중 임의의 것은 임의적으로 할로겐, 하이드록실, 메틸티오, C₁₋₄ 알킬 또는 C₅₋₈ 아릴로 일치환되거나 독립적으로 다중치환되고;

[0029]

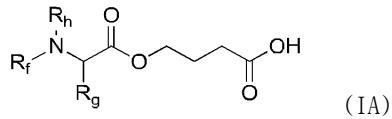
R_h 및 R_f는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕실카보닐, C₃₋₆ 사이클로알콕실카보닐 또는 아미노 보호기이다.

[0030]

몇몇 실시양태에서, R_g는 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R_h 및 R_f 중 적어도 하나는 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R_h 및 R_f는 둘 다 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R_h는 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고, R_f는 -COR⁵이고, R⁵는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕실 또는 C₅₋₆ 사이클로알킬옥실이다. 몇몇 실시양태에서, R_f 또는 R_h가 아미노 보호기인 경우, R_g는 이소프로필 또는 벤질이 아니다.

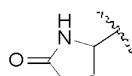
[0031]

본원은 또한, 하기 화학식 (IA)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



[0032]

상기 식에서,



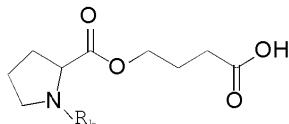
[0034]

R_f 및 R_g는, C, O, 또는 N 원자와 함께, 4원 내지 6원 헤테로환형 알킬 또는 임의의 것은 임의적으로 할로겐, 하이드록실, C₁₋₄ 알킬 또는 아미노 보호기로 일치환되거나 독립적으로 다중치환되고;

[0035]

R_h는 수소, C₁₋₃ 알킬 또는 아미노 보호기이다.

[0036] 본원은 또한, 하기 화학식 (IA-1)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:

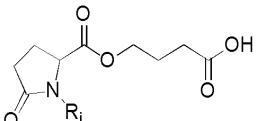


(IA-1)

[0037]

상기 식에서, R_h 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 아미노 보호기이다.

[0039] 본원은 또한, 하기 화학식 (IA-2)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:

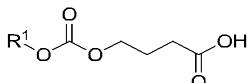


(IA-2)

[0040]

상기 식에서, R_i 는 수소, C_{1-4} 알킬 또는 아미노 보호기이다.

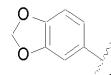
[0042] 본원은 또한, 하기 화학식 (IB)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



(IB)

[0043]

상기 식에서, R^1 은 C_{1-8} 알킬, C_{5-8} 아릴, C_{5-12} 아르알킬, 3원 내지 10원 헤테로환형 알킬 또는 이들 중 임의의 것은 임의적으로 할로젠, 시아노, 하이드록실, C_{1-12} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시로 일치환되거나 독립적으로 다중치환된다.



[0045]

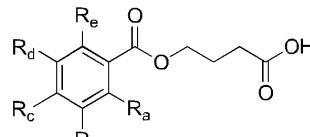
몇몇 실시양태에서, R^1 은

이고, 이때 R_{1a} 및 R_{1b} 는 독립적으로 수소, C_{1-12} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 할로겐이다. 몇몇 실시양태에서, R^1 은

이고, R_{1c} 는 수소, C_{1-12} 알킬 또는 할로겐이다.

[0046]

본원은 또한, 하기 화학식 (IC)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



(IC)

[0047]

상기 식에서,

[0049]

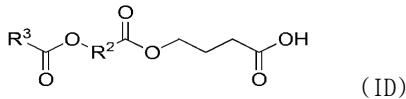
R_a , R_b , R_c , R_d 및 R_e 는 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-12} 알킬, C_{1-12} 알콕시, 시아노, C_{1-12} 알킬설폰일, C_{1-6} 알킬카보닐옥실, C_{1-4} 알킬옥시카보닐, 모노-, 다이- 또는 트라이-할로- C_{1-6} 알킬, C_{5-10} 아릴옥실 또는 C_{5-10} 아릴카보닐이고;

[0050]

R_a , R_b , R_c , R_d 및 R_e 가 모두 수소인 경우, R_a , R_b , R_c , R_d 및 R_e 중 적어도 하나는 프로튬이 아니다.

[0051] 몇몇 실시양태에서, R_b , R_c , 및 R_d 는 모두 수소이고, R_e 및 R_a 는 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 시아노, C_{1-3} 알킬설폰일, C_{1-3} 알킬카보닐옥실, C_{1-3} 알킬옥시카보닐 또는 모노-, 다이- 또는 트라이-할로- C_{1-3} 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R_e 및 R_a 중 하나는 수소이다. 몇몇 실시양태에서, R_a , R_b , R_c , R_d 및 R_e 모두가 동시에 수소는 아니다.

[0052] 본원은 또한, 하기 화학식 (ID)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



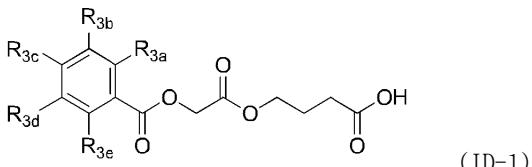
[0053] 상기 식에서,

[0055] R^2 는 $-(CR^6R^7)_m-$ 이고, 이때 m 은 1 내지 6이고, R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0056] R^3 은 C_{1-12} 알킬, C_{5-8} 아릴, 3원 내지 8원 헤테로환형 알킬 또는 5원 내지 8원 헤테로환형 아릴이고, 이들은 각각 임의적으로 할로겐, 비치환되거나 치환된 아미노, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로 일치환되거나 독립적으로 다중치환되고; 상기 아미노가 치환되는 경우, 이는 임의적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬카보닐로 일치환되거나 독립적으로 다중치환될 수 있다.

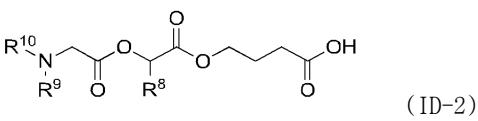
[0057] 몇몇 실시양태에서, R^2 는 $-CH_2-$ 이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, 페닐이고, 이들은 각각 임의적으로 메톡실, 메틸 또는 에틸로 일치환되거나 독립적으로 다중치환된다.

[0058] 본원은 또한, 하기 화학식 (ID-1)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



[0060] 상기 식에서, R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} , R_{3d} 및 R_{3e} 는 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다.

[0061] 본원은 또한, 하기 화학식 (ID-2)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:

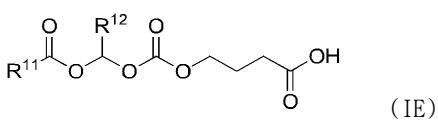


[0063] 상기 식에서,

[0064] R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬카보닐이고;

[0065] R^8 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0066] 본원은 또한, 하기 화학식 (IE)로 제시되는 화학 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



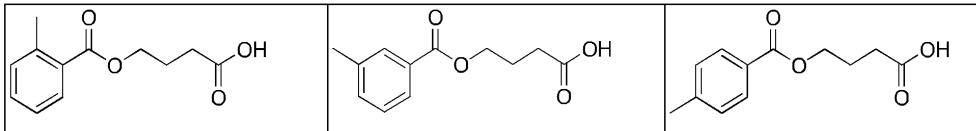
[0068] 상기 식에서,

[0069] R¹¹은 C₁₋₈ 알킬 또는 C₅₋₈ 아릴이고, 이들 중 임의의 것은 임의적으로 할로겐, 하이드록실, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시로 일치환되거나 독립적으로 다중치환되고;

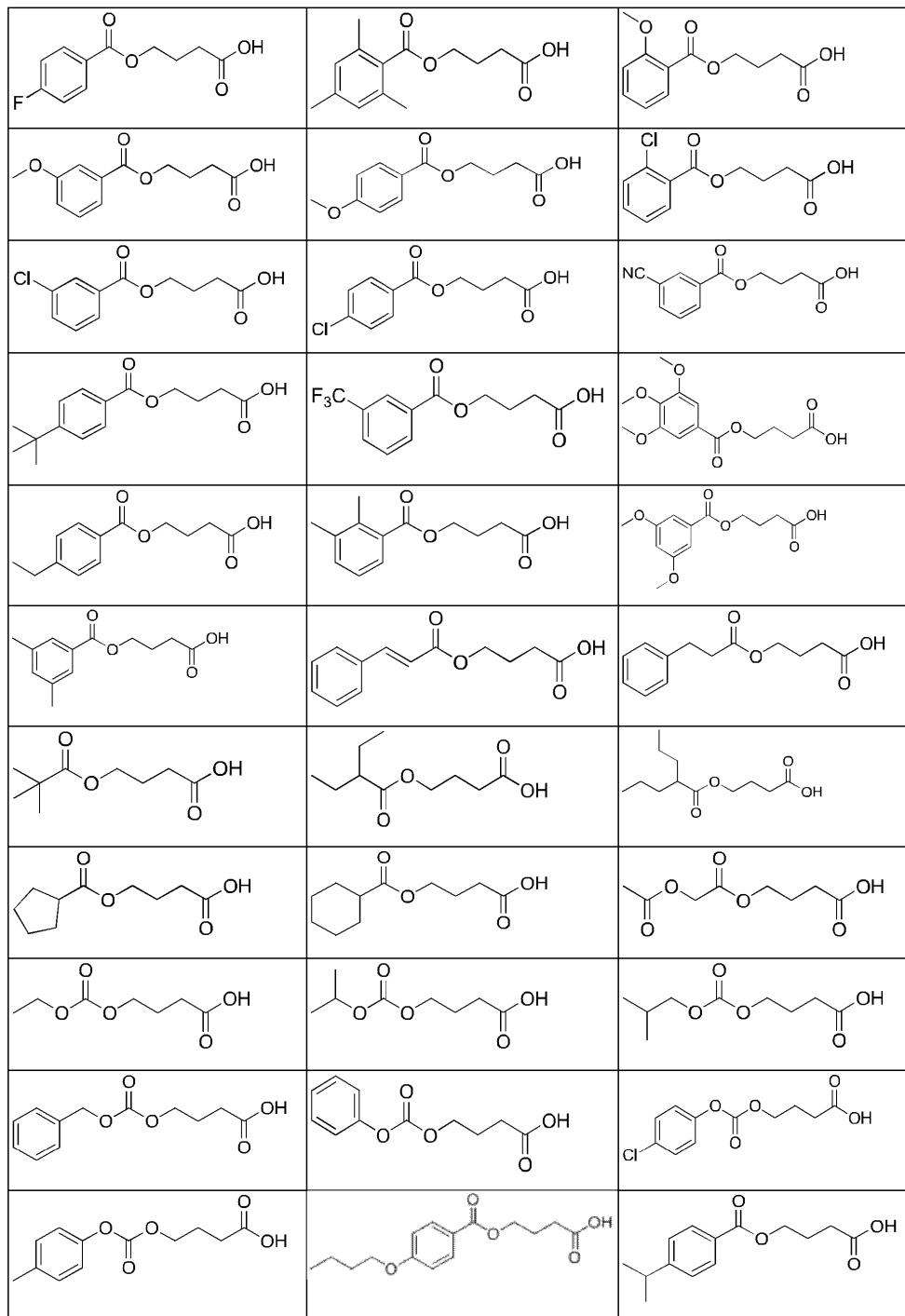
[0070] R¹²는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다.

[0071] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 각각의 화합물의 분자량은 450 Da 이하이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 각각의 화합물의 분자량은 150 내지 450 Da, 150 내지 300 Da, 또는 200 내지 300 Da이다.

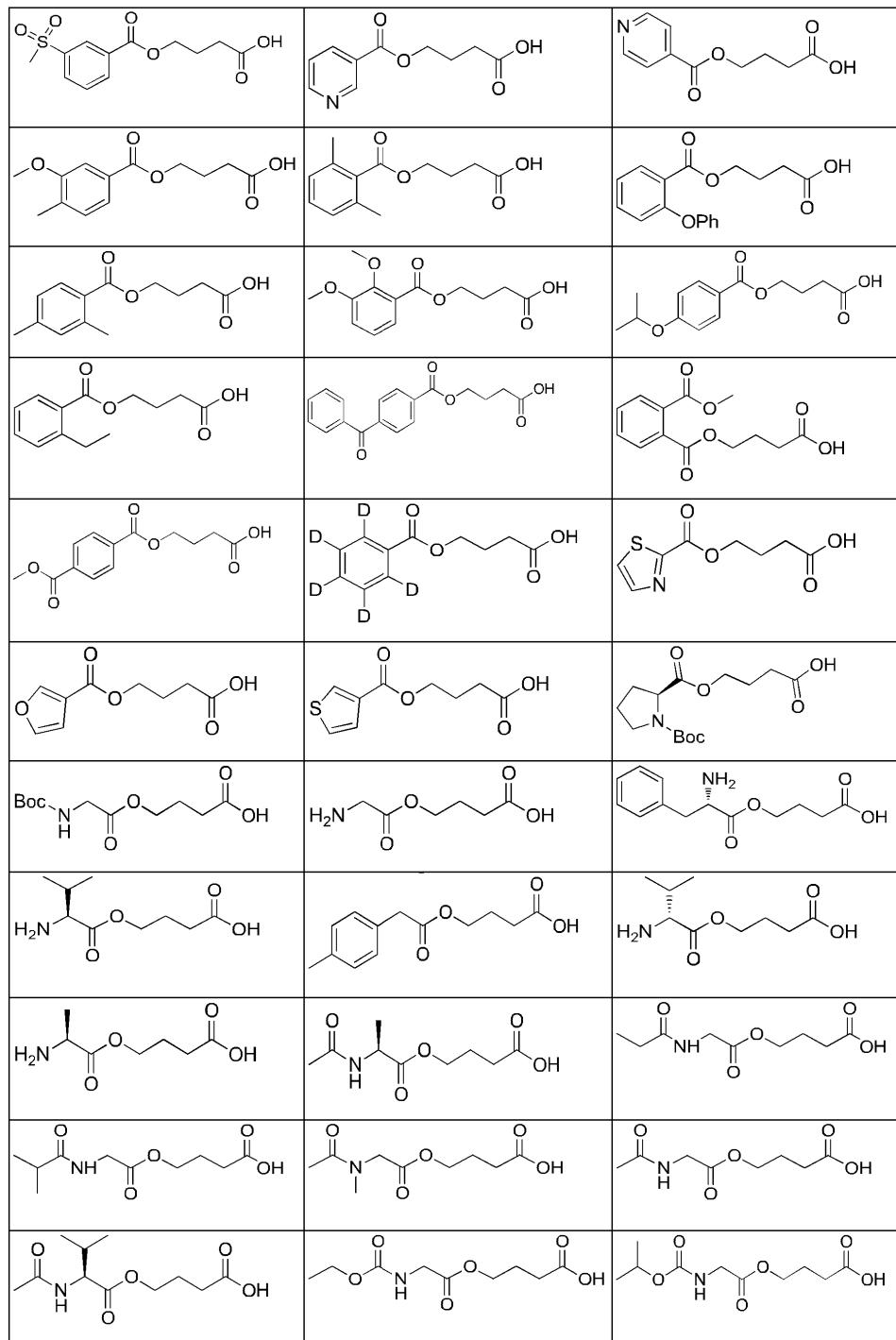
[0072] 몇몇 실시양태에서, 상기 화합물은 하기로부터 선택된다.



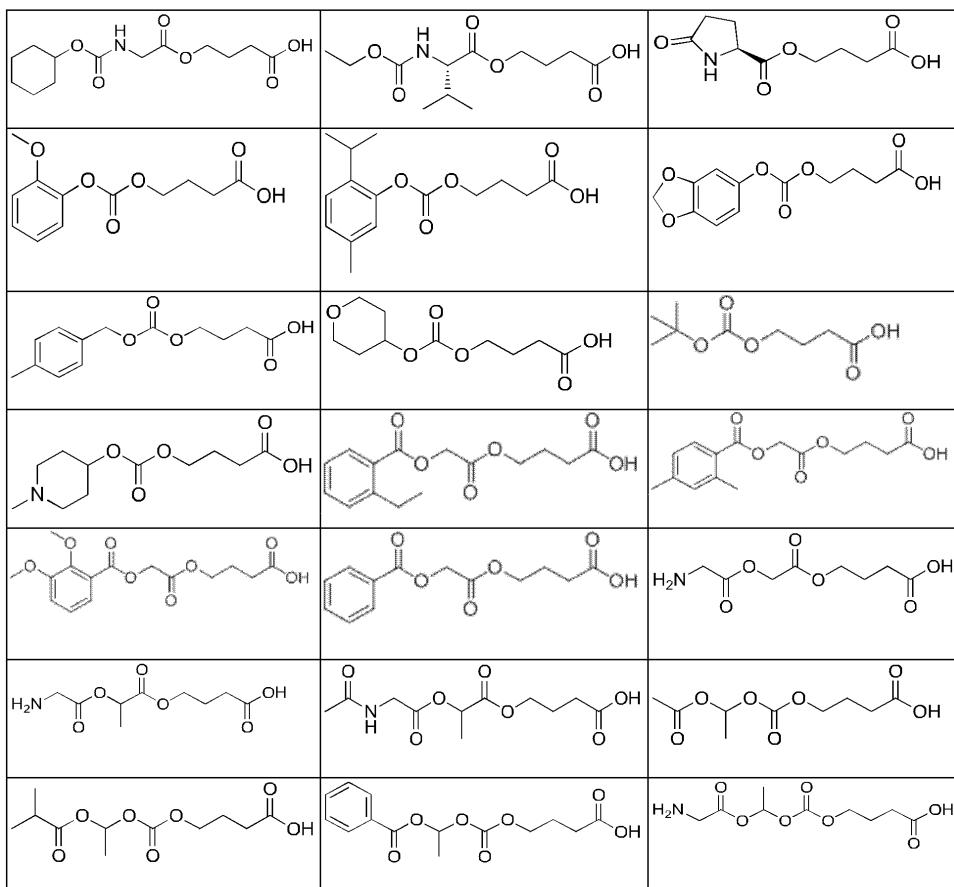
[0073]



[0074]



[0075]



[0076]

[0077] 간략함을 위해, 단일 실시양태의 맥락에서 기술된 본원의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0078]

본원에서 용어 "치환된"은, 화학 기를 지칭하는 경우, 화학 기가, 치환기에 의해 제거되고 대체되는 하나 이상의 수소 원자를 가짐을 의미한다. 본원에서 용어 "치환기"는, 당분야에 공지된 통상적인 의미를 가지며, 모(parent) 기에 공유적으로 부착되거나 적절한 경우 융합되는 화학 잔기를 지칭한다. 본원에서 용어 "임의적으로 치환된"은, 화학 기가 치환기를 갖지 않거나(즉, 비치환됨) 하나 이상의 치환기를 가질 수 있음(즉, 치환됨)을 의미한다. 제시된 원자에서의 치환이 원자가에 의해 제한됨을 이해해야 한다.

[0079]

본원에서 용어 " C_{n-m} "은, 탄소 원자 개수의 범위를 나타내며, 이때 n 및 m 은 정수이고, 상기 탄소 원자 개수의 범위는 끝값(즉, n 및 m) 및 이들 사이의 각각의 정수 포인트를 포함한다. 예를 들어, C_{1-6} 은, 1 내지 6개의 탄소 원자 범위(예컨대, 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 및 6개의 탄소 원자)를 나타낸다.

[0080]

본원에서 용어 "알킬"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화된 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킬"은, n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 12개, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 또는 1 또는 2개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬 기의 예는, 비제한적으로, 화학 기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 3급-부틸, 이소부틸, 2급-부틸; 더 고차의 동족체, 예컨대 2-메틸-1-부틸, n-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 1,2,2-트라이메틸프로필 등을 포함한다.

[0081]

본원에서 용어 "알켄일"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알켄일"은, n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 알켄일을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 알켄일 기는 2 내지 12개, 2 내지 10개, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 2 내지 5개, 2 내지 4개, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 알켄일 기는 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 1 또는 2개, 또는 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 알켄일 기의 예는, 비제한적으로, 화학 기, 예컨대 에텐일, n-프로펜일, 이소프로펜일, n-부텐일, 2-

급-부텐일 등을 포함한다.

[0082]

본원에서 용어 "알킨일"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 불포화된 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킨일"은, n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 알킨일을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 알킨일 기는 2 내지 12개, 2 내지 10개, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 2 내지 5개, 2 내지 4개, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 알킨일 기는 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 1 또는 2개, 또는 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함한다. 알킨일 기의 예는, 비제한적으로, 화학 기, 예컨대 에틴일, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일 등을 포함한다.

[0083]

본원에서 용어 "알킬렌"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 선형 또는 분지형이고 문자의 2개의 다른 부분을 연결하는 포화된 2가 탄화수소 잔기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킬렌"은, n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 알킬렌 기는 1 내지 12개, 1 내지 10개, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬렌 기의 예는, 비제한적으로, 화학 기, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 1-메틸-메틸렌, 프로필리덴, 부틸리덴 등을 포함한다.

[0084]

본원에서 용어 "아릴" 또는 "방향족"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 고리를 형성하는 탄소 원자들 사이에서 교대하는 이중 및 단일 결합을 갖는 일환형 또는 다환형 탄소환형 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 아릴 고리 시스템은 하나 이상의 고리에서 5 내지 10개, 5 내지 8개, 또는 5 내지 6개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시양태에서, 아릴 고리 시스템은, 함께 융합된 2개 이상의 고리를 가진다. 아릴 기의 예는, 비제한적으로, 화학 기, 예컨대 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프탈, 인단일, 인덴일 등을 포함한다.

[0085]

본원에서 용어 "아릴렌"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 문자의 2개의 다른 부분을 연결하는(즉, 2개의 다른 부분이 2개의 별개의 고리 위치에서 고리에 결합됨) 2가 아릴 고리 또는 고리 시스템을 지칭한다. 아릴렌의 아릴 고리가 일환형 고리 시스템인 경우, 상기 2개의 부분은 2개의 별개의 고리 위치에서 동일한 고리에 결합된다. 아릴렌의 아릴 고리가 다환형 고리 시스템인 경우, 상기 2개의 부분은 2개의 별개의 고리 위치에서 동일한 고리 또는 상이한 고리에 결합될 수 있다. 아릴렌은 치환되거나 비치환될 수 있다. 비치환된 아릴렌은, 문자의 2개의 부분을 연결하는 것 이외에 치환기를 갖지 않는다. 치환된 아릴렌은, 문자의 2개의 부분을 연결하는 것에 더하여 치환기를 가진다.

[0086]

본원에서 용어 "아르알킬"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식 -알킬-아릴의 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 아르알킬"은, n 내지 m 개의 총 탄소 개수를 갖는 아르알킬을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 알킬 잔기는 1 내지 6개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시양태에서, 상기 아르알킬 기는 5 내지 12개, 5 내지 10개, 5 내지 8개, 또는 6 내지 7개의 탄소 원자를 가진다. 아르알킬 기의 예는, 비제한적으로, 다양한 알킬 벤젠 및 알킬 나프탈렌을 포함한다.

[0087]

본원에서 용어 "아릴렌알킬렌"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식 -알킬렌-아릴렌의 기를 지칭하며, 이때 상기 아릴렌 및 알킬렌 기는 전술된 바와 같고, 용어 " C_{n-m} 아릴렌알킬렌"은, n 내지 m 개의 총 탄소 개수를 갖는 아릴렌알킬렌 기를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 아릴렌알킬렌 잔기의 알킬렌 부분은 1 내지 6개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시양태에서, 상기 아릴렌알킬렌 잔기의 알킬렌 부분은 6 내지 12개, 6 내지 11개, 6 내지 10개, 6 내지 9개, 또는 6 내지 8개의 고리 형성 탄소 원자를 가진다. 몇몇 실시양태에서, 상기 아릴렌알킬렌 잔기는 7 내지 12개, 7 내지 10개, 7 내지 9개, 또는 7 내지 8개의 탄소 원자를 가진다.

[0088]

본원에서 용어 "아르알켄일"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식 -알켄일-아릴의 기를 지칭하며, 이때 용어 " C_{n-m} 아르알켄일"은, n 내지 m 개의 총 탄소 개수를 갖는 아르알켄일 기를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 알켄일 잔기는 2 내지 12개, 2 내지 10개, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 2 내지 5개, 2 내지 4개, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 아르알켄일 기 6 내지 18개, 6 내지 12개, 6 내지 10개, 6 내지 8개, 또는 6 내지 7개의 탄소 원자를 가진다. 아르알켄일 기의 예는, 비제한적으로, 화학 기, 예컨대 스티릴, 3-(벤질)프로프-2-엔일, 및 6-나프틸헥스-2-엔일을 포함한다.

[0089]

본원에서 용어 "사이클로알킬"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 고리화된 알킬 및/또는 알켄일 기를 비롯한 비-방향족 환형 탄화수소를 지칭한다. 사이클로알킬 기는 일환형 또는 다환

형 기(예컨대, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 및 스파이로환을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 사이클로알킬은 포화된 사이클로알킬이다. 상기 사이클로알킬 기는 3, 4, 5, 6, 7, 8개의 고리-형성 탄소를 가질 수 있다(C_{3-8}). 사이클로알킬 기의 예는, 비제한적으로, 화학 기, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵타트라이엔일 등을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 사용된 사이클로알킬은 하나 이상의 방향족 고리와 융합될(통상적으로, 결합을 가질) 수 있다(예를 들어, 사이클로펜탄 또는 사이클로헥산의 벤조 또는 티엔일 유도체). 몇몇 실시양태에서, 융합된 방향족 고리를 함유하는 사이클로알킬 기는 임의의 고리-형성 원자(예컨대, 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자)를 통해 부착될 수 있다.

[0090] 본원에서 용어 "사이클로알킬렌"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 분자의 2개의 다른 부분을 연결하는, 포화되거나 부분적으로 포화된 2가 비-방향족 환형 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 사이클로알킬렌"은, n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬렌을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 사이클로알킬렌 기는 3 내지 12개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 3 내지 7개, 3 내지 6개, 3 내지 5개, 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 사이클로알킬렌 기의 예는, 비제한적으로, 화학 기, 예컨대 사이클로프로필리덴, 사이클로부탈리텐 등을 포함한다.

[0091] 본원에서 용어 "알콕시"는, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식 -O-알킬의 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알콕시"는, 알콕시 기의 알킬 잔기가 n 내지 m개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 알킬 잔기는 1 내지 6개, 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가진다. 알콕시 기의 예는, 비제한적으로, 화학 기, 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로포시(예컨대, n-프로포시 및 이소프로포시), t-부톡시 등을 포함한다.

[0092] 본원에서 용어 "아릴옥실"은, 구조식 -O-아릴의 기를 지칭하며, 이때 상기 아릴 기는 전술된 바와 같다. " C_{n-m} 아릴옥실"은, 아릴옥실 기의 아릴 잔기가 n 내지 m개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 아릴 잔기는 5 내지 10개, 5 내지 8개, 또는 5 내지 6개의 탄소 원자를 가진다.

[0093] 본원에서 용어 "알킬아미노"는, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식 -NH-알킬의 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킬아미노"는, 알킬아미노 기의 알킬 잔기가 n 내지 m개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 알킬 잔기는 1 내지 6개, 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가진다.

[0094] 본원에서 용어 "아릴카보닐"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식 -C(=O)-아릴의 기를 지칭하며, 이때 상기 아릴 기는 전술된 바와 같다. " C_{n-m} 아릴카보닐"은, 아릴카보닐 기의 아릴 잔기가 n 내지 m개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 아릴 잔기 5 내지 10개, 5 내지 8개, 또는 5 내지 6개의 탄소 원자를 가진다.

[0095] 본원에서 용어 "알킬카보닐"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식 -C(=O)-알킬의 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킬카보닐"은, 알킬카보닐 기의 알킬 잔기가 n 내지 m개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 알킬 잔기는 1 내지 6개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 가진다.

[0096] 본원에서 용어 "알콕시카보닐"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식 -C(=O)-O-알킬의 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알콕시카보닐"은, 알콕시카보닐 기의 알킬 잔기가 n 내지 m개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 알킬 잔기는 1 내지 6개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 가진다.

[0097] 본원에서 용어 "사이클로알콕실카보닐"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식 -C(=O)-O-사이클로알킬의 기를 지칭하며, 이때 상기 사이클로알킬 기는 전술된 바와 같다. 용어 " C_{n-m} 사이클로알킬옥실카보닐"은, 사이클로알콕실카보닐 기의 사이클로알킬 잔기가 n 내지 m개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 사이클로알킬 잔기는 3 내지 8개, 3 내지 6개, 3 내지 5개, 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.

[0098] 본원에서 용어 "알킬카보닐옥실"은, 다른 용어의 부분으로서 사용되든지 또는 독립적으로 사용되든지, 구조식

-O-C(=O)-알킬의 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킬카보닐옥실"은, 알킬카보닐옥실 기의 알킬 잔기가 n 내지 m개의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 알킬 잔기는 1 내지 6개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 가진다.

[0099] 본원에서 용어 "n원"(이때, n은 전형적으로 정수임)은, 고리 시스템과 조합으로, 고리 시스템에서 고리-형성 원자의 개수를 기술하는데 사용된다. 예를 들어, 피페리딘일은 6원 헤테로사이클로알킬 고리의 예이고, 피라졸릴은 5원 헤테로아릴 고리의 예이고, 피리딜은 6원 헤�테로아릴 고리의 예이고, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10원 사이클로알킬 기의 예이다.

[0100] 본원에서 용어 "헤테로환형 아릴"은, 방향족 고리에서 하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자이고 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 아릴 기를 지칭한다. 용어 "n원 내지 m원 헤테로환형 아릴"은, n 내지 m개의 고리-형성 일원을 갖는 헤테로환형 아릴을 지칭한다. 헤테로원자의 예는, 비제한적으로, 산소, 황, 질소, 인 등을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로환형 아릴은 5 내지 10개, 5 내지 8개, 또는 5 내지 6개의 고리-형성 일원을 가질 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 헤�테로환형 아릴은 5원 또는 6원 헤�테로환형 아릴이다. 헤�테로환형 아릴의 예는, 비제한적으로, 퓨란일, 티엔일, 피리딜, 피롤릴, N-저급 알킬 피롤릴, 피리딜-N-옥사이드, 피리미딜, 피라진일, 이미다졸릴, 인돌릴 등을 포함한다.

[0101] 5원 헤�테로환형 아릴은, 고리 5개의 고리 원자를 갖는 헤�테로환형 아릴이고, 이때 하나 이상(예컨대, 1, 2, 또는 3개)의 고리 원자는 독립적으로 N, O, P, 및 S로부터 선택될 수 있다. 예시적인 5원 헤�테로환형 아릴은 티엔일, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트라이아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아다이아졸릴, 1,2,3-옥사다이아졸릴, 1,2,4-트라이아졸릴, 1,2,4-티아다이아졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-트라이아졸릴, 1,3,4-티아다이아졸릴 및 1,3,4-옥사다이아졸릴이다.

[0102] 6원 헤�테로환형 아릴은, 6개의 고리 원자를 갖는 헤�테로환형 아릴이며, 이때 하나 이상(예컨대, 1, 2, 또는 3개)의 고리 원자는 독립적으로 N, O, P, 및 S로부터 선택될 수 있다. 예시적인 6원 헤�테로환형 아릴은 피리딜, 피라진일, 피리미딘일, 트라이아진일 및 피리다진일이다.

[0103] 본원에서 용어 "헤테로환형 알킬"은, 고리 시스템에서 하나 이상의 고리 원자가 헤�테로원자이고 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 사이클로알킬 기를 지칭한다. 용어 "n원 내지 m원 헤�테로환형 알킬"은, n 내지 m개의 고리-형성 일원을 갖는 헤�테로환형 알킬을 지칭한다. 또한, 상기 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있지만, 완전히 공액결합된 시스템을 갖지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 헤�테로환형 알킬은 포화된 헤�테로환형 알킬이다. 헤�테로원자의 예는, 비제한적으로, 산소, 황, 질소, 인 등을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로환형 알킬은 3 내지 8개, 3 내지 6개, 또는 4 내지 6개의 고리-형성 탄소를 가진다. 헤�테로환형 알킬의 예는, 비제한적으로, 아제티딘, 아지리딘, 피롤리딜, 피페라진일, 모폴린일, 티오모폴린일, 호모피페라진일 등을 포함한다.

[0104] 본원에서 용어 "할로" 및 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택되는 원자를 지칭한다.

[0105] 본원에서 "모노-, 다이- 또는 트라이-할로- C_{n-m} 알킬"은, 1, 2 또는 3개의 할로로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 이때 상기 알킬 기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖고, 치환기로서의 할로는 동일하거나 상이할 수 있다. 모노-, 다이- 또는 트라이-할로- C_{n-m} 알킬의 예는, 비제한적으로, 트라이클로로메틸, 클로로메틸, 비스클로로메틸, 클로로브로모메틸을 포함한다.

[0106] 본원에서 용어 "시아노"는, 구조식 $-CN$ 의 기를 지칭한다.

[0107] 본원에서 용어 "하이드록실"은, 구조식 $-OH$ 의 기를 지칭한다.

[0108] 본원에서 용어 "메틸티오"는, 구조식 $-S-CH_3$ 의 기를 지칭한다.

[0109] 본원에서 용어 "알킬설폰일"은, 구조식 $-설폰일-알킬$ 의 기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 알킬설폰일"은, 알킬 잔기가 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는, 알킬설폰일을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 알킬 기는 1 내지 6개, 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가진다. 알킬설폰일 기의 예는, 비제한적으로, 메탄설폰일, 에탄설폰일, 3급-부탄설폰일 등을 포함한다.

[0110] 본원에서 용어 "아미노"는, 구조식 $-NH_2$ 의 기를 지칭한다.

[0111] 본원에서 용어 "치환된 아미노"는, 하나 이상의 치환기로 일치환되거나 독립적으로 치환된 아미노를 지칭한다.

이때, 치환기의 예는, 비제한적으로, 할로겐, 하이드록실, C₁₋₄ 알킬, C₅₋₈ 아릴, C₁₋₆ 알콕실, C₃₋₈ 사이클로알킬, 3원 내지 8원 헤테로환형 알킬 또는 3원 내지 8원 헤�테로환형 아릴, C₁₋₄ 알킬설휘닐, C₅₋₁₀ 아릴옥실, C₅₋₁₀ 아릴카보닐 또는 C₁₋₆ 알킬옥시카보닐, 아미노 보호기 등을 포함한다.

[0112] 본원에서 용어 "아미노 보호기"는, 합성 절차 동안 바람직하지 않은 반응에 대해 아미노 작용기를 보호하는 치환기를 지칭한다. 아미노 보호기의 예는, 비제한적으로, 카바메이트-보호기, 예컨대 2-트라이메틸-실릴에톡시카보닐(Teoc), 1-메틸-1-(4-바이-페닐-일)-에톡시-카보닐(Bpoc), t-부톡시카보닐(Boc), 알릴옥시카보닐(Alloc), 9-플루오렌일-메틸옥시카보닐(Fmoc), 및 벤질-옥시카보닐(Cbz); 아마이드-보호기, 예컨대 폼일, 아세틸, 트라이할로아세틸, 벤조일, 및 나이트로페닐아세틸; 설휘아마이드-보호기, 예컨대 2-나이트로벤젠설휘닐; 및 이민- 및 환형 이미드-보호기, 예컨대 프탈이미도 및 다이티아석신오일을 포함한다.

[0113] 본원에서 용어 "화합물"은, 도시된 구조의 모든 입체 이성질체(예컨대, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체), 기하 이성질체, 호변 이성질체, 및 동위원소를 포함하는 것으로 여겨진다. 본원에서 하나의 특정 호변 이성질체 형태로서 명칭 또는 구조가 동정된 화합물은, 달리 명시되지 않는 한, 다른 호변 이성질체 형태도 포함하는 것으로 의도된다.

[0114] 본원에 기술된 화합물은 비대칭(예컨대, 하나 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 달리 제시되지 않는 한, 모든 입체 이성질체, 예컨대 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체가 의도된다. 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 포함하는 본원의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 비활성 출발 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당분야에 공지되어 있다(예컨대, 라세미 혼합물의 분리에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해). 올레핀 또는 탄소-탄소 이중 결합의 다수의 기하 이성질체가 또한 본원에 기술된 화합물 중에 존재할 수 있으며, 이러한 모든 안정한 이성질체가 본원에서 고려된다. 본원의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기술되며, 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다.

[0115] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물은 (R)-배열을 가진다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물은 (S)-배열을 가진다.

[0116] 화합물들의 라세미 혼합물의 분할은 당분야에 공지된 임의의 수많은 방법에 의해 수행될 수 있다. 예시적인 방법은, 광학 활성 염-형성 유기 산인 키랄 분리 산(chiral resolving acid)을 사용하는 분별 재결정화를 포함한다. 분별 재결정화 방법에 적합한 분리제는, 예를 들어 광학 활성 산(예컨대, D 및 L 형태의 타르타르산, 다이아세틸타르타르산, 다이벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산), 또는 다양한 광학 활성 캄포어설휘산(예컨대, β -캄포어설휘산)이다. 분별 재결정화 방법에 적합한 다른 분리제는 α -메틸벤질아민의 입체 이성질체적으로 순수한 형태(예컨대, S 및 R 형태, 또는 부분입체 이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-다이아미노사이클로헥산 등을 포함한다.

[0117] 라세미 혼합물의 분리는 또한, 광학 활성 분리제(예컨대, 다이나이트로벤조일페닐글리신)으로 충전된 칼럼 상에서 용리에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용리 용매 조성은 당업자가 결정할 수 있다.

[0118] 본원의 화합물은 또한 호변 이성질체 형태를 포함한다. 호변 이성질체 형태는, 양성자의 부수적 이동과 함께, 단일 결합을 인접한 이중 결합과 교환함으로써 유발된다. 호변 이성질체 형태는, 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체성 양성자화 상태인 양성자성 호변 이성질체를 포함한다. 예시적인 양성자성 호변 이성질체는 케톤-에놀 쌍, 아마이드-이미드산 쌍, 락탐-락탐 쌍, 엔아민-이민 쌍, 및 양성자가 헤테로환형 시스템의 2개 이상의 위치를 차지하는 경우의 환상 형태, 예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트라이아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변 이성질체 형태는 평형 상태에 있거나, 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체구조적으로 고정될 수 있다.

[0119] 본원의 화합물은 또한, 중간체 또는 최종 화합물에서 나타나는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는, 동일한 원자 원호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 프로톤, 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 수소의 동위원소는 프로톤 및 중수소이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 화합물의 방향족 고리 상의 수소는 하나 이상의 중수소를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 화합물의 방향족 고리 상의 수소는 모두 중수소이다.

[0120] 몇몇 실시양태에서, 본원의 화합물은 경구 투여 이후에 GHB로 전환될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본원의 화합물은 또한 경구 투여 이후에 생물학적 과정을 통해 인간 순환계 내로 도입될 수 있다. 몇몇 실시양태에서,

본원의 화합물은 간에서 GHB로 전환된다. 몇몇 실시양태에서, 본원의 화합물은 혈액 내에서 GHB로 전환된다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 또는 간과 접촉한 후 1시간 이내에 상기 화합물의 GHB 방출 효율은 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 이하이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 또는 간과 접촉한 후 2시간 이내에 상기 화합물의 GHB 방출 효율은 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 또는 20% 이하이다.

[0121] 몇몇 실시양태에서, 본원의 화합물은 GHB 나트륨 염의 경구 생물학적 이용가능성보다 더 높은 경구 생물학적 이용가능성을 가진다. 몇몇 실시양태에서, 본원의 화합물의 경구 생물학적 이용가능성은 GHB 나트륨 염의 경구 생물학적 이용가능성보다 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 또는 4배 더 높다. 몇몇 실시양태에서, 본원의 화합물은 GHB의 결장 흡수율보다 더 높은 결장 흡수율을 가진다. 몇몇 실시양태에서, 본원의 화합물의 결장 흡수율은 GHB의 결장 흡수율보다 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 4배, 5배, 6배, 8배, 또는 10배 더 높다. 몇몇 실시양태에서, 본원의 화합물의 경구 생물학적 이용가능성은 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이하이다.

[0122] 이론에 구속되지 않으면서, 본원의 화합물의 성질은, 상기 화합물은 안정한 고체 제형, 특히 지속-방출 또는 제어 방출 제형으로 배합되게 할 수 있다. 예를 들어, 본원의 몇몇 화합물은 위장관 내에서 제어된 흡수율을 갖는 약물로 배합될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 결장 내에서 상기 화합물의 경구 흡수율은 총 경구 흡수율의 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이하이다.

합성 방법

[0123] 본원의 화합물(이의 염, 에스터, 수화물 또는 용매화물 포함)은 임의의 공지된 유기 합성 기술을 이용하여 제조될 수 있으며, 임의의 수많은 가능한 합성 경로에 따라 합성될 수 있다.

[0124] 본원의 화합물을 제조하기 위한 반응은 적합한 용매(이는, 유기 합성 분야의 당업자가 용이하게 선택할 수 있음) 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는, 반응이 수행되는 온도(예컨대, 용매의 어는점 내지 용매의 비점범위일 수 있는 온도)에서, 출발 물질(반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비-반응성일 수 있다. 제시된 반응은 하나의 용매 중에서 또는 하나보다 많은 용매의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 당업자가 선택할 수 있다.

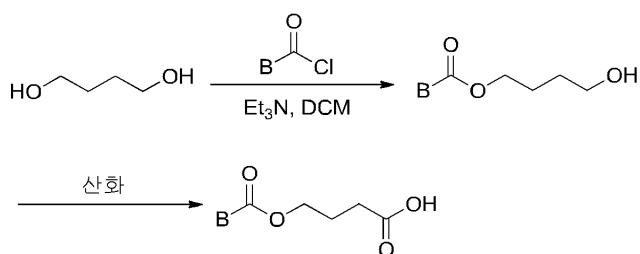
[0125] 본원의 화합물의 제조는 다양한 화학 기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적절한 보호기의 선택은 당업자가 용이하게 결정할 수 있다. 보호기의 화학은, 예를 들어 문헌[T.W. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)]에서 확인할 수 있으며, 상기 문헌 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[0126] 반응은 당분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광학적 수단, 예를 들면 핵 자기 공명 분광법(예컨대, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광 광도법(예컨대, UV-가시광), 질량 분석법에 의해, 또는 크로마토그래피 방법, 예를 들면 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LCMS), 또는 박막 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링될 수 있다. 화합물은 다양한 방법, 예를 들면 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)(문헌["Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6 (6), 874-883] 참조, 상기 문헌 전체를 본원에 참고로 인용함) 및 정상 상 실리카 크로마토그래피에 의해 당업자가 정제할 수 있다. 예시적인 합성 반응식이 하기에 열거되며, 합성 반응식 내에 포함되는 반응물 및 반응물의 화학 기에 대한 약어는 실시예에서 정의된다.

[0127] 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 1에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0129]

[반응식 1]



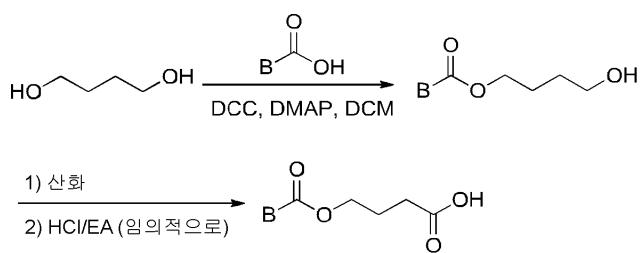
[0130]

[0131]

다르게는, 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 2에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0132]

[반응식 2]



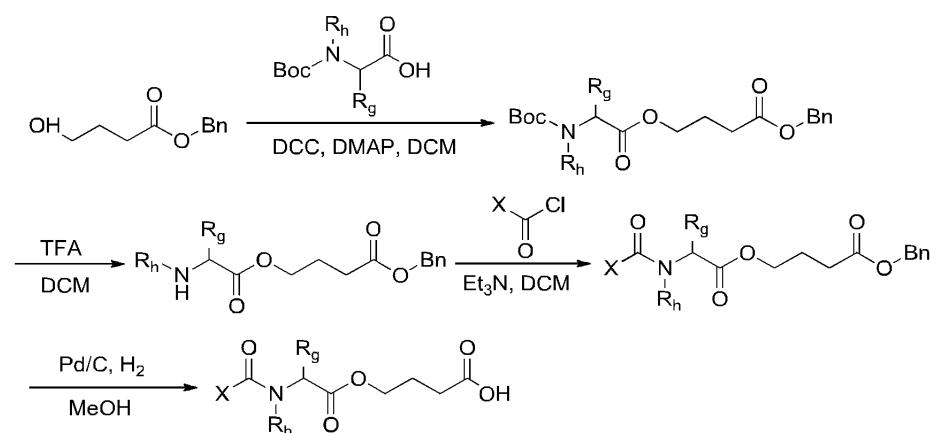
[0133]

[0134]

예를 들어, 화학식 (IA)의 화합물은 하기 반응식 3에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다(이때, 반응식에서 X는 임의의 치환기를 지칭함).

[0135]

[반응식 3]



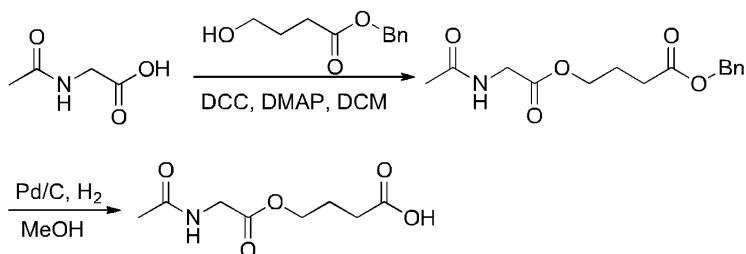
[0136]

[0137]

화학식 (IA)의 화합물은 하기 반응식 4에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0138]

[반응식 4]

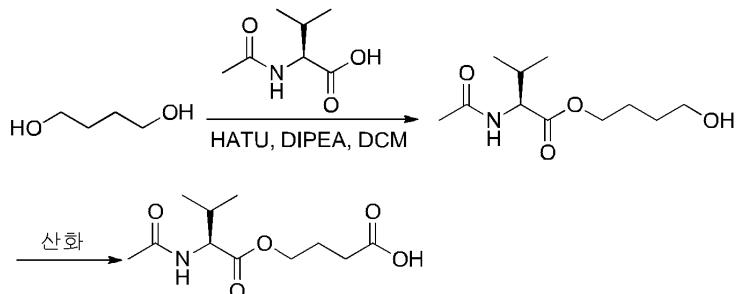


[0139]

화학식 (IA)의 대표적인 화합물은 하기 반응식 5에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0141]

[반응식 5]



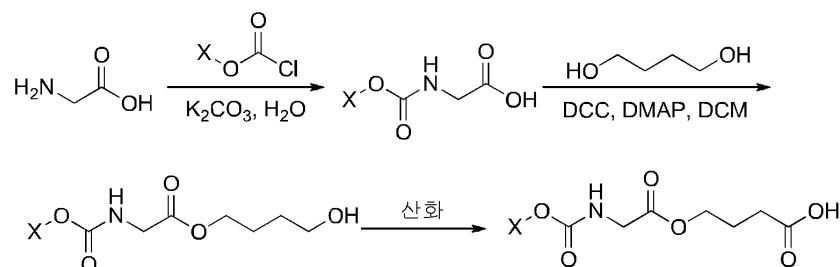
[0142]

[0143]

다르게는, 화학식 (IA)의 화합물은 하기 반응식 6에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다(이때, 반응식에서 X는 임의의 치환기를 지칭함).

[0144]

[반응식 6]



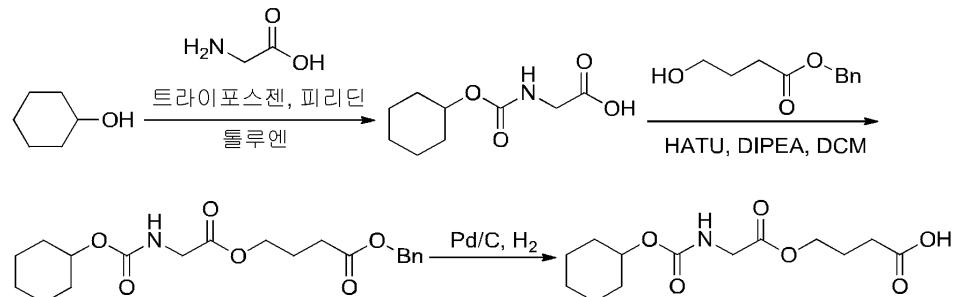
[0145]

[0146]

화학식 (IA)의 대표적인 화합물은 하기 반응식 7에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0147]

[반응식 7]

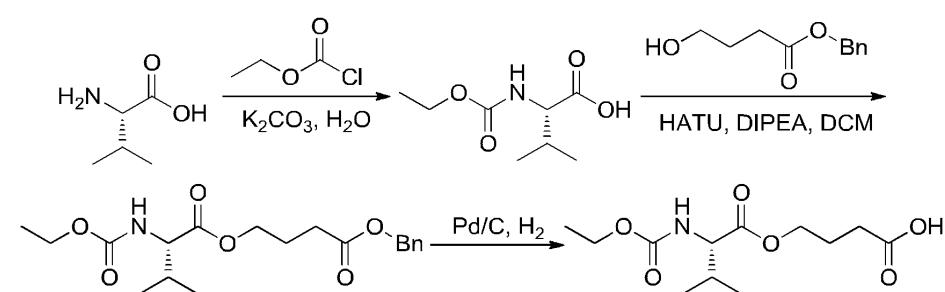


[0148]

화학식 (IA)의 대표적인 화합물은 하기 반응식 8에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0149]

[반응식 8]



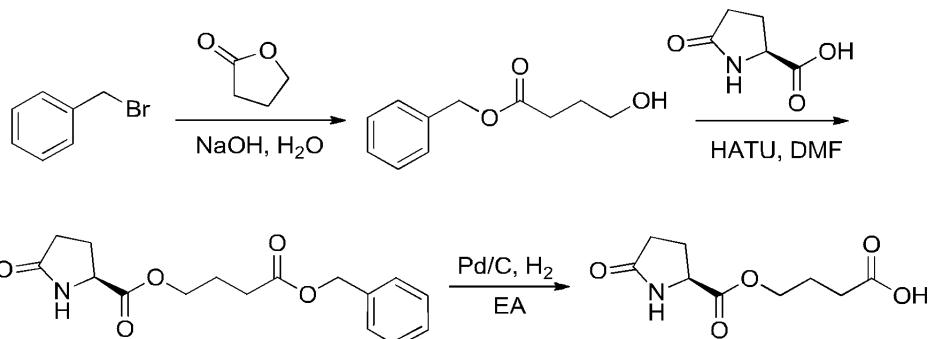
[0150]

화학식 (IA-2)의 대표적인 화합물은 하기 반응식 9에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0151]

[0153]

[반응식 9]

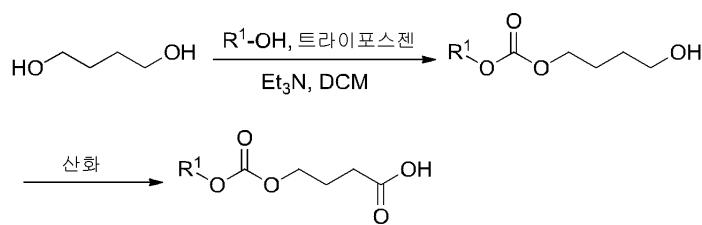


[0154]

예를 들어, 화학식 (IB)의 화합물은 하기 반응식 10에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0155]

[반응식 10]

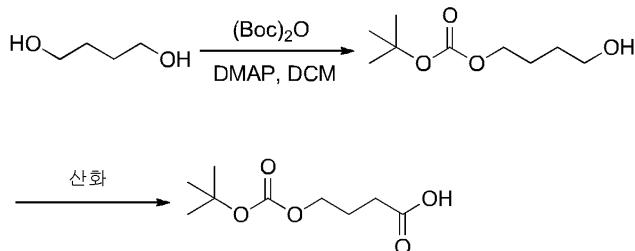


[0156]

예를 들어, 화학식 (IB)의 대표적인 화합물은 하기 반응식 11에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0157]

[반응식 11]

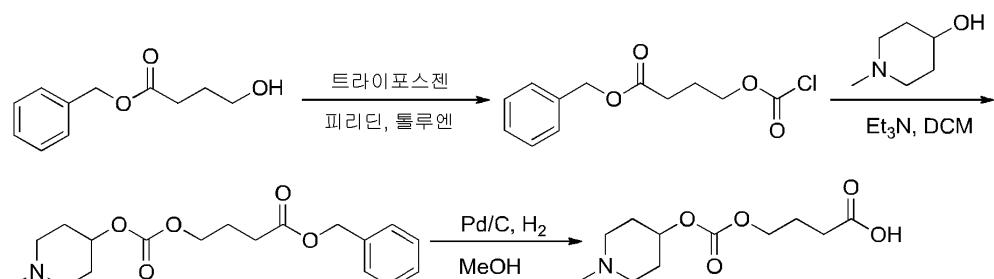


[0158]

화학식 (IB)의 대표적인 화합물은 하기 반응식 12에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0159]

[반응식 12]



[0160]

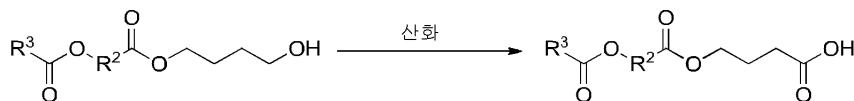
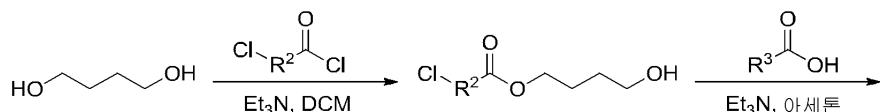
예를 들어, 화학식 (ID)의 화합물은 하기 반응식 13에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0161]

[반응식 13]

[0165]

[반응식 13]

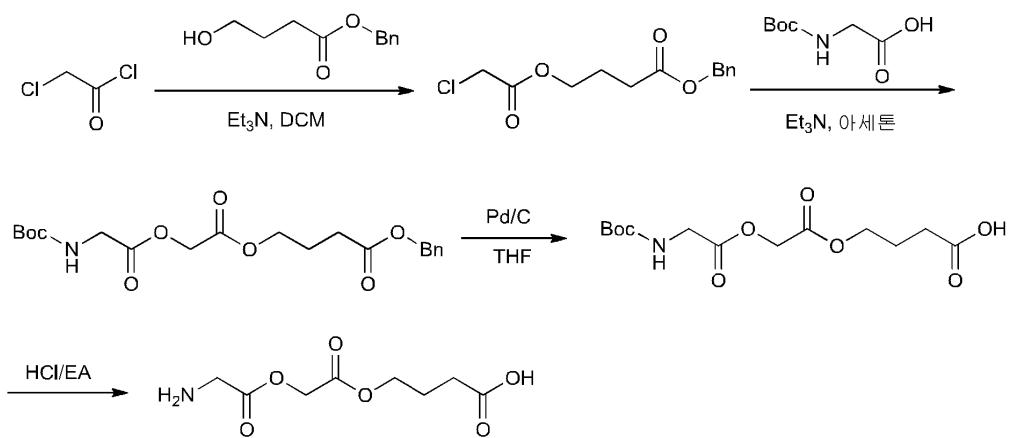


[0166]

화학식 (ID-2)의 대표적인 화합물은 하기 반응식 14에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0168]

[반응식 14]

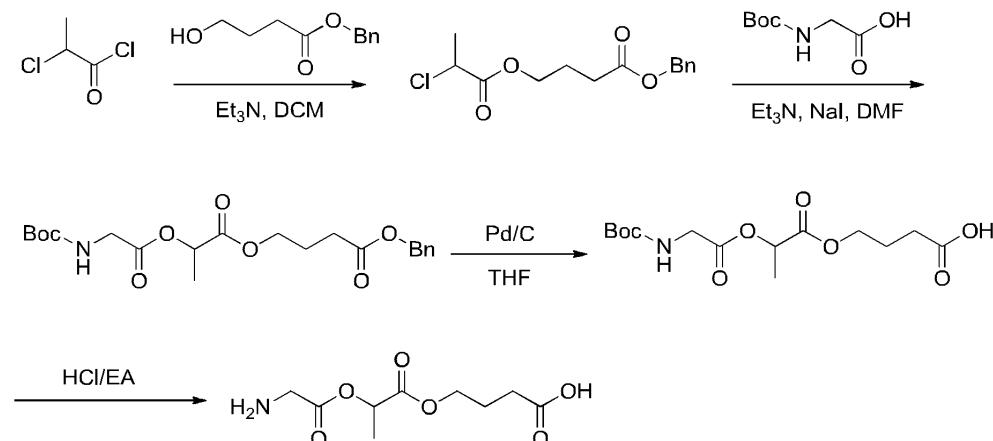


[0169]

화학식 (ID-2)의 대표적인 화합물은 하기 반응식 15에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0171]

[반응식 15]

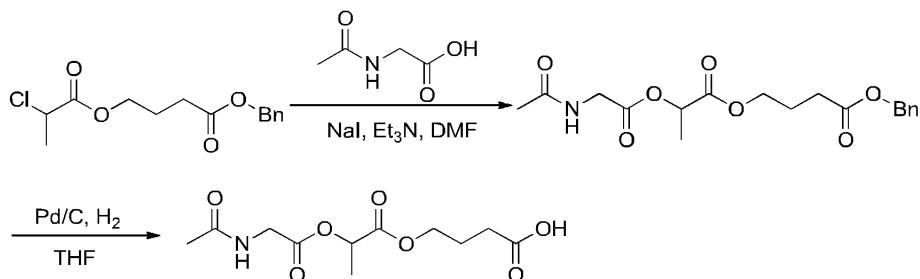


[0172]

화학식 (ID-2)의 대표적인 화합물은 하기 반응식 16에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0174]

[반응식 16]



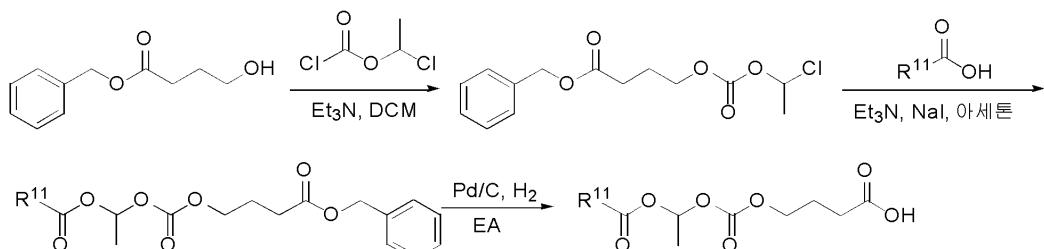
[0175]

[0176]

예를 들어, 화학식 (IE)의 화합물은 하기 반응식 17에 도시되는 바와 같이 형성될 수 있다.

[0177]

[반응식 17]



[0178]

약학 조성물

[0180]

본원은, 하나 이상의 본원의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0181]

상기 약학 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본원의 화합물은 약학 조성물의 제조를 위해 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합될 수 있다.

[0182]

본원에서 용어 "약학적으로 허용가능한"은, 적절한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 수익성/위험성 비에 비례하여, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태는, 동물 및 더욱 특히 인간에게 사용하도록 규제 기관(예컨대, 미국 식약청, 중국 식약청 또는 유럽 의약청)에 의해 승인된 것 또는 보편적으로 인정되는 약전(예컨대, 미국 약전, 중국 약전 또는 유럽 약전)에 열거된 것을 지칭한다.

[0183]

본원에서 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는, 약학적으로 허용가능하고 본원의 화합물의 저장 및 개체에 대한 투여를 촉진시킬 수 있는 임의의 및 모든 용매, 부형제, 코팅, 항균제, 항진균제, 향미제, 등장제, 흡수劑 등을 지칭한다. 본원에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체는 당분야에 일반적으로 공지된 것, 예를 들면 문헌["Remington Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991)]에 기술된 것을 포함하며, 상기 문헌을 본원에 참고로 인용한다.

[0184]

약학적으로 허용가능한 담체의 예는, 비제한적으로, 용매, 리포좀, 중합체성 부형제 등을 포함한다.

[0185]

특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 담체는, 본원의 화합물을 용해시키거나 분산시킬 수 있는 용매이다. 용매의 예는, 비제한적으로, 완충 식염수, 일반적인 식염수, 포스페이트 완충액, 시트레이트 완충액, 아세테이트 완충액, 바이카보네이트 완충액, 수크로스 용액, 폴리소르베이트 용액, 오일, 에스터, 및 알코올을 포함한다.

[0186]

특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 담체는 리포좀이고, 본원의 화합물은 리포좀의 수성 부분 또는 지질 부분 내에 캡슐화될 수 있다. 리포좀의 예는, 비제한적으로, 3-[N-(N',N'-다이메틸아미노에탄)카바모일]콜레스테롤(DC-Chol)에 기초한 리포좀, N-(2,3-다이올레오일옥시)프로필-N,N,N-트라이메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)에 기초한 리포좀, 1,2-다이올레오일옥시-3-트라이메틸암모늄 프로판(DOTPAP)에 기초한 리포좀을 포함한다.

[0187]

특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 담체는 중합체성 부형제, 예컨대, 비제한적으로, 미소구체, 마이크로캡슐, 중합체성 마이셀 및 텐드리머이다. 본원의 화합물은, 당분야에 공지된 방법에 의해, 중합체-기반 성분

으로 캡슐화되거나 이에 부착되거나 이의 상부에 코팅될 수 있다.

[0188] 약학 조성물의 형태는 다수의 기준, 예컨대, 비제한적으로, 투여 경로, 질환의 정도, 또는 투여할 투여량에 의존한다. 약학 조성물은 경구, 비강, 직장, 경피, 정맥내, 또는 근육내 투여를 위해 제형화될 수 있다. 목적하는 투여 경로에 따라, 약학 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 샤큐, 카세제, 혼탁액, 유화액, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 내에) 또는 연고 형태로 제형화될 수 있다.

[0189] 경구 투여의 경우, 분말, 과립, 알약, 정제, 당의정, 캡슐 및 젤라틴 캡슐(gelcap)이 고체 투여 형태로서 허용 가능하다. 이들은, 하나 이상의 본원의 화합물을 하나 이상의 담체(예컨대, 수크로스, 락토오스, 셀룰로스, 당, 만니톨, 말티톨, 덱스트란, 소르비톨, 전분, 한천, 알기네이트, 키틴, 키토산, 펙틴, 트라가칸트 검, 아라비아 검, 젤라틴, 콜라겐, 카제인, 알부민, 합성 또는 반-합성 중합체 또는 글리세라이드, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 및/또는 폴리비닐파리돈)와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 또한, 제조시 또는 윤활제(예컨대, 마그네슘 스테아레이트), 보존제(예컨대, 파라벤 또는 소르브산), 산화방지제(예컨대, 아스코르브산, 토포페롤 또는 시스테인), 붕해제, 킬레이트제(예컨대, EDTA), 결합제, 증점제, 향미제 또는 향료제와 함께 투여시 다른 담체 성분을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 추가적으로, 동정을 위한 염료 또는 안료를 포함할 수 있다. 정제 및 알약은 당분야에 공지된 적합한 코팅 물질(예컨대, 수분 보호 코팅, 장용성 코팅 또는 지속-방출 코팅)로 추가로 처리될 수 있다.

[0190] 경구 투여의 경우, 유화액, 시럽, 엘릭시르, 혼탁액, 슬리리 및 용액은 액체 투여 형태로서 허용 가능하다. 이들은, 예를 들어, 하나 이상의 본원의 화합물을 멸균 비활성 용매(예컨대, 비제한적으로, 물, 알코올, 오일 및 이들의 조합물)와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 경구 투여용 액체 투여 형태에 사용되는 비활성 희석제는 오일, 예컨대, 비제한적으로, 땅콩유, 참기름, 면실유, 옥수수유 및 올리브유를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 경구 투여용 액체 투여 형태에 사용되는 비활성 희석제는 지방산 에스터, 예컨대, 비제한적으로, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 지방산 글리세라이드 및 아세틸화된 지방산 글리세라이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 경구 투여용 액체 투여 형태에 사용되는 비활성 희석제는 알코올, 예컨대, 비제한적으로, 에탄올, 이소프로필 알코올, 헥사데실 알코올, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 경구 투여용 액체 투여 형태는 또한 계면활성제, 혼탁화제, 유화제, 안정화제, 향미제, 킬레이트제, 보존제, 산화방지제, 가용화제(예컨대, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 소르비톨), 염료 또는 증점제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 경구 투여용 액체 투여 형태는 또한 pH 조절제, 예컨대, 비제한적으로, 수산화나트륨, 염산, 또는 말산을 포함할 수 있다.

[0191] 본원의 약학 조성물은, 당분야에 공지된 절차를 사용하여 환자에게 투여된 후 활성 성분의 신속한 지속-방출 또는 지연-방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물은 지속-방출 형태로 제형화된다. 본원에서 용어 "지속-방출 형태"는, 개체 내에서, 주로 개체의 위장관 내에서 장기간에 걸쳐(연장-방출) 또는 특정 위치에서(제어-방출) 생-흡수에 이용가능하게 되도록 하기 위한 약학 조성물로부터의 활성제의 방출을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 장기간은 약 1시간 내지 24시간, 2시간 내지 12시간, 3시간 내지 8시간, 4시간 내지 6시간, 1 내지 2일 이상일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 장기간은 약 4시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 또는 약 24시간 이상일 수 있다.

[0192] 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물의 지속-방출 형태는 정제 또는 알약이고, 상기 정제 또는 알약은 코팅되거나 달리 제형화되어, 장기 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공한다. 약물 방출에 영향을 주는 인자는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 당분야에 기술되어 있다(문헌[Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307]을 참조하며, 상기 문헌 전체를 본원에 참고로 인용함). 예를 들어, 활성 제제의 방출 속도는 활성 제제의 위장관액에서의 용해 및 pH에 의존하는 정제 또는 알약으로부터의 후속 확산에 의해서 제어될 뿐만 아니라, 정제의 붕해 및 침식의 물리적 과정에 의해 영향을 받을 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 문헌["Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)]; 문헌["Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984)]; 문헌[Ranger and Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23: 61]; 문헌[Levy et al., 1985, Science 228: 190]; 문헌[During et al., 1989, Ann. Neurol. 25: 351]; 및 문헌[Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71: 105]에 기술된 중합체성 물질을 지속-방출에 사용할 수 있다. 상기 인용문헌들 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[0193] 몇몇 실시양태에서, 중합체성 물질은 경구 지속-방출 전달을 위해 사용된다. 중합체성 물질의 예는 나트륨 카

복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 하이드록시에틸셀룰로스를 포함한다. 다른 셀룰로스 에터는 문헌[Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5 (3) 1-9]에 기술되어 있으며, 상기 문헌 전체를 본원에 참고로 인용한다. 몇몇 실시양태에서, 장용-코팅된 제제가 경구 지속-방출 투여에 사용될 수 있다. 코팅 물질의 예는 pH-의존성 용해도를 갖는 중합체(즉, pH-제어-방출), 팽윤, 용해 또는 침식의 느린 pH-의존 속도를 갖는 중합체(즉, 시간-제어-방출), 효소에 의해 분해되는 중합체(즉, 효소-제어-방출) 및 압력 증가에 의해 파괴되는 필름 층을 형성하는 중합체(즉, 압력-제어-방출)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 삼투압 전달 시스템이 문헌[Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26: 695-708]에 기술된 바와 같이 경구 지속-방출 투여에 사용되며, 상기 문헌 전체를 본원에 참고로 인용한다. 바람직한 실시양태에서, 오로스(OROS, 상표명) 삼투 장치를 티우웨스(Theeuwes) 등의 미국 특허 제 3,845,770 호 및 티우웨스 등의 미국 특허 제 3,916,899 호에 기술된 바와 같이 경구 지속-방출 전달 장치에 사용하며, 이들 특허 전체를 본원에 참고로 인용한다. 몇몇 실시양태에서, 제어-방출 시스템이 본원의 화합물 및/또는 조성물의 표적 근처에 놓이게 되어, 전신 투여의 분획만 필요할 수 있다(예를 들어, 문헌[Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release," supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조, 상기 문헌 전체를 본원에 참고로 인용함). 문헌[Langer, 1990, Science 249: 1527-1533]에 기술된 다른 제어-방출 시스템을 이용할 수도 있으며, 상기 문헌 전체를 본원에 참고로 인용한다.

[0194] 상기 조성물은 단위 투여량 형태로 제형화될 수 있으며, 각각의 투여량은 약 0.5 내지 약 30 g, 약 1 내지 약 20 g, 약 2 내지 약 20 g, 약 3 내지 약 20 g, 약 4 내지 약 20 g, 약 5 내지 약 20 g, 약 6 내지 약 20 g, 약 7 내지 약 20 g, 약 8 내지 약 20 g, 약 9 내지 약 20 g, 약 10 내지 약 20 g, 약 11 내지 약 20 g, 약 12 내지 약 20 g, 약 13 내지 약 20 g, 약 14 내지 약 20 g, 약 15 내지 약 20 g, 약 16 내지 약 20 g, 약 17 내지 약 20 g, 약 18 내지 약 20 g, 2 내지 약 18 g, 약 2 내지 약 16 g, 약 2 내지 약 14 g, 약 2 내지 약 12 g, 약 2 내지 약 10 g, 약 2 내지 약 9 g, 약 2 내지 약 8 g, 또는 약 2 내지 약 6 g의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투여량 형태"는, 인간 개체 및 다른 포유동물에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 개별적인 단위를 지칭하며, 각각의 단위는, 적합한 약학적 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 사전 결정된 양의 활성 물질을 함유한다.

치료 방법

[0195] 본원은, 하나 이상의 본원의 화합물의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 치료 방법을 제공한다.

[0196] 몇몇 실시양태에서, 상기 질환은 기면증, 과도한 주간 졸립증, 허탈발작, 신경변성 질환, 수면 장애 증후군, 섬유근육통, 만성 피로, 정신분열증, 폭식 장애, 파킨슨병, 지연발생 운동이상증 또는 알츠하이머병이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 질환은 기면증과 관련된 허탈발작 또는 과도한 주간 졸립증이다.

[0197] 투여는 경구, 비강, 정맥내, 피하, 설하, 또는 근육내 투여를 통한 것일 수 있다.

[0198] [0199] 상기 화합물의 투여 빈도는, 투여될 물질, 치료제의 양, 투여 목적, 환자의 상태, 투여 방식등에 따라 달라질 것이다. 투여 빈도의 결정 역시 당업자의 능력 이내이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 투여는, 하루 당 2회 이하, 하루 당 1회 이하, 3일 당 2회 이하, 2일 당 1회 이하, 3일 당 1회 이하, 5일 당 1회 이하, 1주일 당 1회 이하, 또는 2주 당 1회 이하로 수행된다.

[0200] 본원에서 용어 "효과량"은, 목적하는 결과를 제공하기에 효과적인 치료제의 양을 의미한다. 치료적 효과량의 결정 역시 당업자의 능력 이내이다. 일반적으로, 치료적 효과량은 개체의 이력, 연령, 상태, 성별뿐만 아니라 의학적 상태의 중증도 및 유형, 및 신경변성 장애의 병리학적 과정을 억제하는 다른 제제의 투여에 따라 다를 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 치료제의 효과량은 약 0.5 내지 약 30 g, 약 1 내지 약 15 g, 약 2 내지 약 15 g, 약 3 내지 약 10 g, 또는 약 4 내지 약 10 g이다.

[0201] 본원에서 용어 임의의 질환 또는 장애의 "치료"는, 질환 또는 장애의 개시의 지연; 질환 또는 장애와 관련된 임상 징후 중 적어도 하나의 완화; 또는 이를 둘 다를 지칭한다.

약학적 용도

[0202] 본원은 또한, 질환 치료용 약제의 제조에서의, 하나 이상의 본원의 화합물의 용도를 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 질환은 기면증, 과도한 주간 졸립증, 허탈발작, 신경변성 질환, 수면 장애 증후군, 섬유근육통, 만성 피로, 정신분열증, 폭식 장애, 파킨슨병, 지연발생 운동이상증 또는 알츠하이머병이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 질환은 기면증과 관련된 허탈발작 또는 과도한 주간 졸립증이다.

[0204] 본원은 또한, 질환 치료를 위한 본원의 화합물을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 질환은 기면증, 과도한 주간 졸립증, 허탈발작, 신경변성 질환, 수면 장애 증후군, 섬유근육통, 만성 피로, 정신분열증, 폭식 장애, 파킨슨병, 자연발생 운동이상증 또는 알츠하이머병이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 질환은 기면증과 허탈발작 또는 관련된 과도한 주간 졸립증이다.

[0205] 실시예

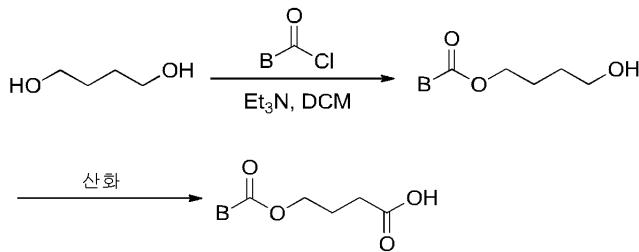
[0206] 하기 실시예는 본원을 예시하기 위해 제시된다. 하기 실시예는 어떠한 방식으로도 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

[0207] 실시예 1: 예시적인 화합물의 제조 및 특성분석

[0208] 본원에 포함되는 화합물은 다양한 반응식을 통해 제조할 수 있다. 다양한 반응식을 통한 90종의 예시적인 화합물의 자세한 제조 방법을 하기 기술하며, 각각의 화합물에 대한 특성분석 결과도 열거한다.

[0209] 달리 언급되지 않는 한, 모든 시약은 추가의 정제 없이 상업적 공급처로부터 구입하였다. 필요한 경우, 표준 방법에 의한 용매 건조를 사용하였다. 박막 크로마토그래피(TLC)에 사용되는 플레이트는, 알루미늄 플레이트 상에 사전-코팅되고 이어서 UV 광(365 nm 및 254 nm) 하에 또는 에탄올 중 5% 도데카몰리브도인산을 사용한 염색 및 후속 가열을 통해 가시화되는 이 메르크(E. Merck) 실리카 겔 60F254(0.24 mm 두께)였다. 칼럼 크로마토그래피는 상업적 공급처로부터의 실리카 겔(200-400 메시)을 사용하여 수행하였다. ^1H NMR 스펙트럼은 애질런트(Agilent) 400-MR NMR 분광기(1H에 대해 400.00 MHz) 상에서 실온에서 기록하였다. 용매 신호를 ^1H NMR에 대한 기준으로서 사용하였다(CDCl_3 , 7.26 ppm; CD_3OD , 3.31 ppm; $d_6\text{-DMSO}$, 2.50 ppm; D_2O , 4.79 ppm). 하기 약어를 사용하여 다중도를 설명하였다: s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, br. s. = 넓은 단일항, dd = 이중 이중항, td = 삼중 이중항, dt = 이중 삼중항, dq = 이중 사중항, m = 다중항. 실험 세부사항에 사용되는 다른 약어는 하기와 같다: Ar = 아릴, Boc = 3급-부틸옥시 카보닐, Bn = 벤질, δ = 테트라메틸실란으로부터의 화학적 이동(ppm 단위), DCC = 디아사이클로헥실카보다이이미드, DCM = 디이클로로메탄, DIPEA = 디아이소프로필에틸아민, DMAP = 4-(다이메틸아미노)페리딘, DMF = N,N'-다이메틸폼아마이드, EA = 에틸 아세테이트, Et = 에틸, HATU = 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]페리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, Hex. = 헥산, Hz = 헤르츠, J = 커플링 상수(NMR에서), Me = 메틸, min = 분, NMR = 핵 자기 공명, Ph = 폐닐, ppm = 백만분율, iPr = 이소프로필, TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드, tert = 3급, TFA = 트라이플루오로아세트산, THF = 테트라하이드로퓨란, TLC = 박막 크로마토그래피.

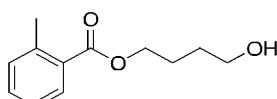
[0210] [반응식 1]



[0211]

[0212] 실시예 1-1

[0213] 중간체 화합물 1': 4-하이드록시부틸 2-메틸벤조에이트

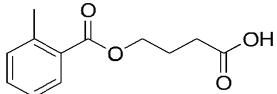


[0214]

[0215] DCM(2 mL) 중의 2-메틸벤조일 클로라이드(770 mg, 5 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(8 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et_3N (505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 이어서, 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 겔 풀

래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(470 mg, 45%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.91$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.26 -7.22 (m, 2 H), 4.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.90 -1.83 (m, 2 H), 1.77 -1.70 (m, 2 H).

[0216] 화합물 1: 4-(2-메틸벤조일옥시)부탄산

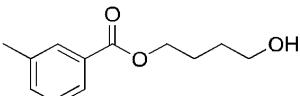


[0217]

존스(Jones) 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-메틸벤조에이트(400 mg, 1.92 mmol) 및 셀라이트(Celite, 등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 이어서 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(380 mg, 89%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.91$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.28 -7.22 (m, 2 H), 4.36 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.15 -2.08 (m, 2 H).

[0219] 실시예 1-2

[0220] 중간체 화합물 2': 4-하이드록시부틸 3-메틸벤조에이트

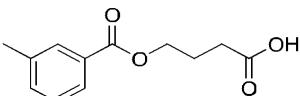


[0221]

DCM(5 mL) 중의 3-메틸벤조일 클로라이드(616 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et_3N (505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 이어서, 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(410 mg, 49%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.83$ -7.81 (m, 2 H), 7.35 -7.28 (m, 2 H), 4.33 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.70 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.07 (s, 1 H), 1.89 -1.82 (m, 2 H), 1.75 -1.68 (m, 2 H).

[0223]

화합물 2: 4-(3-메틸벤조일옥시)부탄산



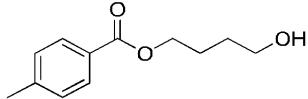
[0224]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3-메틸벤조에이트(350 mg, 1.68 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(333 mg, 89%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.83$ -7.81 (m, 2 H), 7.36

-7.28 (m, 2 H), 4.36 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.14 -2.07 (m, 2 H).

[0226] 실시예 1-3

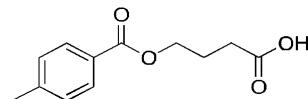
[0227] 중간체 화합물 3': 4-하이드록시부틸 4-메틸벤조에이트



[0228]

[0229] DCM(5 mL) 중의 4-메틸벤조일 클로라이드(616 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(470 mg, 56%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.32 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.69 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.19 (br. s., 1 H), 1.87 -1.80 (m, 2 H), 1.74 -1.67 (m, 2 H).

[0230] 화합물 3: 4-(4-메틸벤조일옥시)부탄산

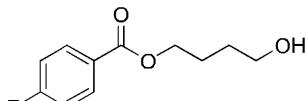


[0231]

[0232] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-메틸벤조에이트(400 mg, 1.92 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(364 mg, 85%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.36 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.14 -2.08 (m, 2 H).

[0233] 실시예 1-4

[0234] 중간체 화합물 4': 4-하이드록시부틸 4-플루오로벤조에이트

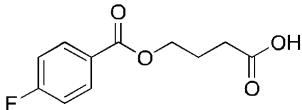


[0235]

[0236] DCM(5 mL) 중의 4-플루오로벤조일 클로라이드(632 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(540 mg, 64%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.07 -8.04

(m, 2 H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.90 -1.83 (m, 2 H), 1.76 -1.69 (m, 2 H), 1.41 (br. s., 1 H).

[0237] 화합물 4: 4-(4-플루오로벤조일옥시)부탄산

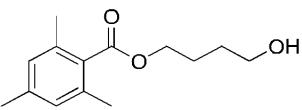


[0238]

[0239] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-플루오로벤조에이트(500 mg, 2.36 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(356 mg, 67%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.06 -8.03 (m, 2 H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.38 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.15 -2.07 (m, 2 H).

[0240] 실시예 1-5

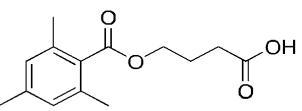
[0241] 중간체 화합물 5': 4-하이드록시부틸 2,4,6-트라이메틸벤조에이트



[0242]

[0243] DCM(5 mL) 중의 2,4,6-트라이메틸벤조일 클로라이드(728 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분에 걸쳐 적가하고, DCM(5 mL) 중의 2,4,6-트라이메틸벤조일 클로라이드(728 mg, 4 mmol)의 용액을 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(600 mg, 64%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.85 (s, 2 H), 4.34 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.69 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 1.88 -1.80 (m, 2 H), 1.73 -1.66 (m, 2 H), 1.49 (br. s., 1 H).

[0244] 화합물 5: 4-(2,4,6-트라이메틸벤조일옥시)부탄산



[0245]

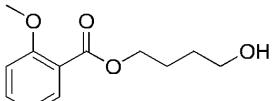
[0246] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2,4,6-트라이메틸벤조에이트(500 mg, 2.12 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.85 (s, 2 H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.51 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 2.12 -2.05 (m, 2 H).

[0247]

실시예 1-6

[0248]

중간체 화합물 6': 4-하이드록시부틸 2-메톡시벤조에이트



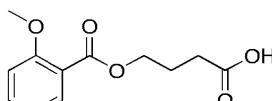
[0249]

[0250]

DCM(5 mL) 중의-메톡시벤조일 클로라이드(680 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(370 mg, 41%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.79 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.49 -7.45 (m, 1 H), 7.00 -6.97 (m, 2 H), 4.35 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.77 -3.68 (m, 2 H), 1.91 -1.83 (m, 2 H), 1.77 -1.69 (m, 2 H), 1.56 (br. s., 1 H).

[0251]

화합물 6: 4-(2-메톡시벤조일옥시)부탄산



[0252]

[0253]

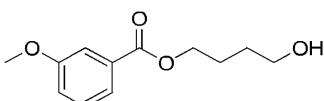
존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-메톡시벤조에이트(300 mg, 1.34 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(244 mg, 76%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.78 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.49 -7.45 (m, 1 H), 7.00 -6.96 (m, 2 H), 4.36 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.13 -2.07 (m, 2 H).

[0254]

실시예 1-7

[0255]

중간체 화합물 7': 4-하이드록시부틸 3-메톡시벤조에이트

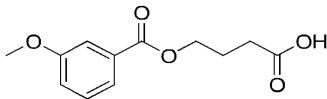


[0256]

[0257]

DCM(5 mL) 중의 3-메톡시벤조일 클로라이드(680 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(420 mg, 47%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.73 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.91 -1.84 (m, 2 H), 1.76 -1.69 (m, 2 H).

[0258] 화합물 7: 4-(3-메톡시벤조일옥시)부탄산

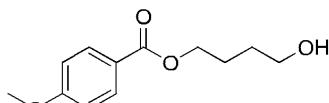


[0259]

[0260] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3-메톡시벤조에이트(350 mg, 1.56 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(8:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(287 mg, 77%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 4.39 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.16 -2.08 (m, 2 H).

[0261] 실시예 1-8

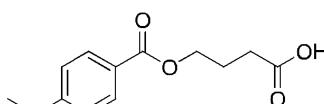
[0262] 중간체 화합물 8': 4-하이드록시부틸 4-메톡시벤조에이트



[0263]

[0264] DCM(5 mL) 중의 4-메톡시벤조일 클로라이드(680 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 56%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.33 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.73 (s, 2 H), 1.89 -1.82 (m, 2 H), 1.76 -1.69 (m, 2 H), 1.44 (br. s., 1 H).

[0265] 화합물 8: 4-(4-메톡시벤조일옥시)부탄산

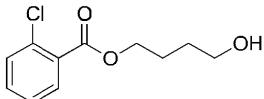


[0266]

[0267] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-메톡시벤조에이트(400 mg, 1.79 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(370 mg, 87%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.13 -2.08 (m, 2 H).

[0268] 실시예 1-9

[0269] 중간체 화합물 9': 4-하이드록시부틸 2-클로로벤조에이트

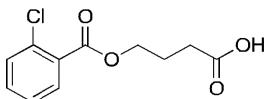


[0270]

[0271] DCM(10 mL) 중의 2-클로로벤조일 클로라이드(2 g, 11.43 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(50 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(3085 mg, 34.28 mmol) 및 Et₃N(2308 mg, 22.85 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 16시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(30 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(8:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.8 g, 69%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.81 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 1 H), 7.45 -7.38 (m, 2 H), 7.34 -7.28 (m, 1 H), 4.38 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.71 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.91 -1.84 (m, 2 H), 1.77 -1.70 (m, 2 H).

[0272]

화합물 9: 4-(2-클로로벤조일옥시)부탄산



[0273]

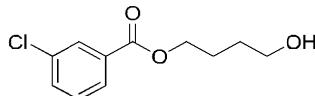
[0274] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-클로로벤조에이트(1.6 g, 7.02 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(20 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(3 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1 g, 59%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.82 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1 H), 7.49 -7.38 (m, 2 H), 7.34 -7.29 (m, 1 H), 4.41 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.16 -2.09 (m, 2 H).

[0275]

실시예 1-10

[0276]

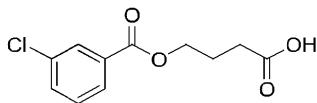
중간체 화합물 10': 4-하이드록시부틸 3-클로로벤조에이트



[0277]

[0278] DCM(5 mL) 중의 3-클로로벤조일 클로라이드(696 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(550 mg, 60%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.00 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.73 (dd, J = 6.2, 10.6 Hz, 2 H), 1.91 -1.84 (m, 2 H), 1.76 -1.69 (m, 3 H).

[0279] 화합물 10: 4-(3-클로로벤조일옥시)부탄산

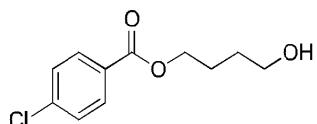


[0280]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3-클로로벤조에이트(500 mg, 2.19 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(420 mg, 79%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.00 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.55 - 7.52 (m, 1 H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.39 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.16 - 2.09 (m, 2 H).

[0282] 실시예 1-11

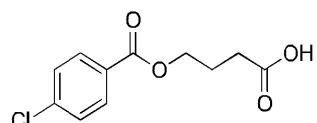
[0283] 중간체 화합물 11': 4-하이드록시부틸 4-클로로벤조에이트



[0284]

DCM(10 mL) 중의 4-클로로벤조일 클로라이드(2 g, 11.43 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(50 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(3085 mg, 34.28 mmol) 및 Et₃N(2308 mg, 22.85 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(30 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(7:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.6 g, 62%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.36 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.90 - 1.84 (m, 2 H), 1.75 - 1.69 (m, 2 H).

[0286] 화합물 11: 4-(4-클로로벤조일옥시)부탄산

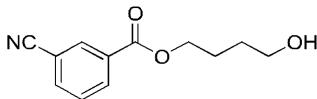


[0287]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-클로로벤조에이트(1.5 g, 6.58 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 16시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(20 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(3 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(600 mg, 38%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.39 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.15 - 2.07 (m, 2 H).

[0289] 실시예 1-12

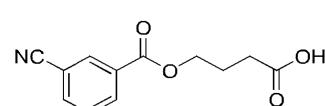
[0290] 중간체 화합물 12': 4-하이드록시부틸 3-시아노벤조에이트



[0291]

[0292] DCM(5 mL) 중의 3-시아노벤조일 클로라이드(660 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 51%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.31 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.39 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.92 -1.85 (m, 2 H), 1.76 -1.69 (m, 2 H).

[0293]



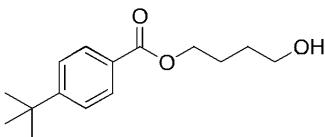
[0294]

[0295] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3-시아노벤조에이트(400 mg, 1.83 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(330 mg, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.31 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.43 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.18 -2.11 (m, 2 H).

[0296]

실시예 1-13

[0297] 중간체 화합물 13': 4-하이드록시부틸 4-3급-부틸벤조에이트

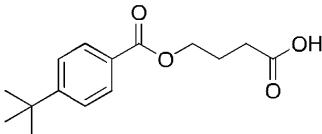


[0298]

[0299] DCM(5 mL) 중의 4-3급-부틸벤조일 클로라이드(784 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(530 mg, 53%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.91 -1.83 (m, 2 H), 1.76 -1.71 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H).

[0300]

화합물 13: 4-(4-3급-부틸벤조일옥시)부탄산



[0301]

[0302]

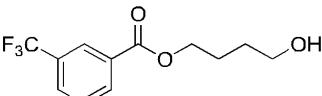
존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-3급-부틸벤조에이트(450 mg, 1.8 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플레이시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(370 mg, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.37 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.15 -2.06 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H).

[0303]

실시예 1-14

[0304]

중간체 화합물 14': 4-하이드록시부틸 3-(트라이플루오로메틸)벤조에이트



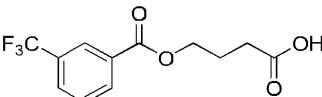
[0305]

[0306]

DCM(5 mL) 중의 3-(트라이플루오로메틸)벤조일 클로라이드(832 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 12시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플레이시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(670 mg, 64%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.29 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.40 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.74 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.93 -1.86 (m, 2 H), 1.77 -1.70 (m, 2 H), 1.42 (br. s., 1 H).

[0307]

화합물 14: 4-(3-(트라이플루오로메틸)벤조일옥시)부탄산



[0308]

[0309]

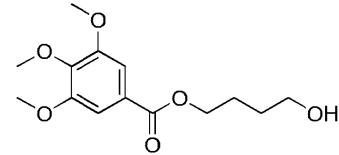
존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(600 mg, 2.29 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플레이시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 63%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.29 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.43 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.18 -2.12 (m, 2 H).

[0310]

실시예 1-15

[0311]

중간체 화합물 15': 4-하이드록시부틸 3,4,5-트라이메톡시벤조에이트



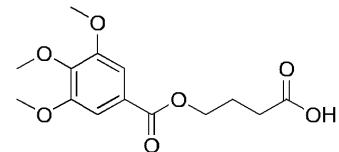
[0312]

[0313]

DCM(5 mL) 중의 3,4,5-트라이메톡시벤조일 클로라이드(920 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 12시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 4:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 62%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.29 (s, 2 H), 4.35 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.90 (s, 9 H), 3.77 -3.69 (m, 2 H), 1.92 -1.84 (m, 2 H), 1.75 -1.68 (m, 2 H), 1.48 (br. s., 1 H).

[0314]

화합물 15: 4-(3,4,5-트라이메톡시벤조일옥시)부탄산



[0315]

[0316]

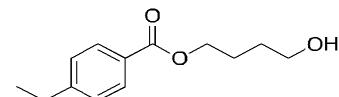
존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3,4,5-트라이메톡시벤조에이트(600 mg, 2.11 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(8:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(440 mg, 70%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.28 (s, 2 H), 4.37 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.90 (s, 9 H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.15 -2.08 (m, 2 H).

[0317]

실시예 1-16

[0318]

중간체 화합물 16': 4-하이드록시부틸 4-에틸벤조에이트



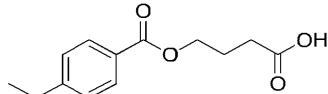
[0319]

[0320]

DCM(5 mL) 중의 4-에틸벤조일 클로라이드(500 mg, 2.98 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(534 mg, 5.93 mmol) 및 Et₃N(599 mg, 5.93 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 6:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 68%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.97

(s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.35 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.90 -1.83 (m, 2 H), 1.77 -1.70 (m, 2 H), 1.34 (br. s., 1 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

[0321] 화합물 16: 4-(4-에틸벤조일옥시)부탄산

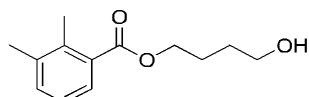


[0322]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-에틸벤조에이트(450 mg, 2.03 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 회석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(270 mg, 56%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.96 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.37 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.15 -2.09 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

[0324] 실시예 1-17

[0325] 중간체 화합물 17': 4-하이드록시부틸 2,3-다이메틸벤조에이트

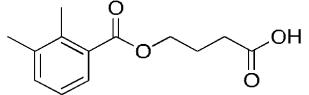


[0326]

DCM(5 mL) 중의 2,3-다이메틸벤조일 클로라이드(500 mg, 2.97 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(534 mg, 5.93 mmol) 및 Et₃N(599 mg, 5.93 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 3시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 회석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(7:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(390 mg, 59%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.34 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.90 -1.83 (m, 2 H), 1.78 -1.69 (m, 2 H), 1.36 (br. s., 1 H).

[0328]

화합물 17: 4-(2,3-다이메틸벤조일옥시)부탄산



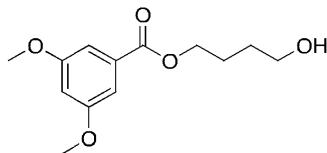
[0329]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2,3-다이메틸벤조에이트(350 mg, 1.58 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 회석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 6:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(230 mg, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.35 (t, J

= 6.2 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.15 -2.08 (m, 2 H).

[0331] 실시예 1-18

[0332] 중간체 화합물 18': 4-하이드록시부틸 3,5-다이메톡시벤조에이트

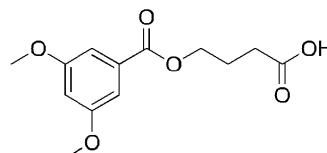


[0333]

[0334] DCM(5 mL) 중의 3,5-다이메톡시벤조일 클로라이드(500 mg, 2.49 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 3시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(7:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(430 mg, 68%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 6.65 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.83 (s, 6 H), 3.73 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.90 -1.83 (m, 2 H), 1.76 -1.69 (m, 2 H).

[0335]

화합물 18: 4-(3,5-다이메톡시벤조일옥시)부탄산



[0336]

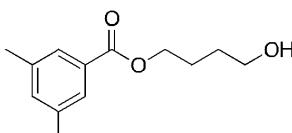
[0337] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3,5-다이메톡시벤조에이트(400 mg, 1.57 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 47%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 6.64 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.37 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.14 -2.07 (m, 2 H).

[0338]

실시예 1-19

[0339]

중간체 화합물 19': 4-하이드록시부틸 3,5-다이메틸벤조에이트



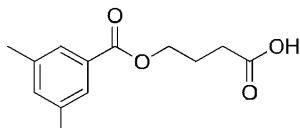
[0340]

[0341] DCM(5 mL) 중의 3,5-다이메틸벤조일 클로라이드(500 mg, 2.96 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(534 mg, 5.93 mmol) 및 Et₃N(599 mg, 5.93 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 16시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(7:1)를 사용하는 실리카 젤 플래

시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 61%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.65 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 4.35 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 2.36 (s, 6 H), 1.90 -1.83 (m, 2 H), 1.77 -1.70 (m, 2 H).

[0342]

화합물 19: 4-(3,5-다이메틸벤조일옥시)부탄산



[0343]

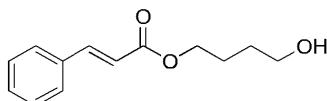
존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3,5-다이메틸벤조에이트(400 mg, 1.8 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.64 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 4.36 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.36 (s, 6 H), 2.15 -2.08 (m, 2 H).

[0345]

실시예 1-20

[0346]

중간체 화합물 20': 4-하이드록시부틸 신나메이트

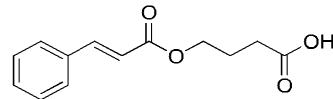


[0347]

DCM(5 mL) 중의 신나모일 클로라이드(664 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et_3N (505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(455 mg, 52%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.69 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 7.54 -7.52 (m, 2 H), 7.39 (t, J = 3.2 Hz, 3 H), 6.44 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.85 -1.78 (m, 2 H), 1.73 -1.66 (m, 2 H), 1.44 (br. s., 1 H).

[0349]

화합물 20: (E)-4-(신나모일옥시)부탄산



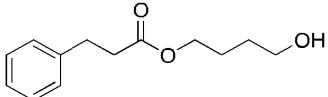
[0350]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 신나메이트(400 mg, 1.81 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(370 mg, 87%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사

용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.68$ (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.52 (m, 2 H), 7.40 - 7.38 (m, 3 H), 6.43 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 4.26 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.07 - 2.01 (m, 2 H).

[0352] 실시예 1-21

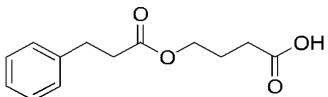
[0353] 중간체 화합물 21': 4-하이드록시부틸 3-페닐프로파노에이트



[0354]

[0355] DCM(5 mL) 중의 3-페닐프로파노일 클로라이드(672 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(370 mg, 42%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.31$ - 7.27 (m, 2 H), 7.21 - 7.19 (m, 3 H), 4.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.73 - 1.66 (m, 2 H), 1.60 - 1.54 (m, 2 H), 1.33 (br. s., 1 H).

[0356] 화합물 21: 4-(3-페닐프로파노일옥시)부탄산

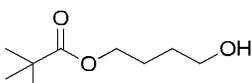


[0357]

[0358] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3-페닐프로파노에이트(300 mg, 1.35 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(277 mg, 87%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.31$ - 7.27 (m, 2 H), 7.22 - 7.19 (m, 3 H), 4.12 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.96 - 1.90 (m, 2 H).

[0359] 실시예 1-22

[0360] 중간체 화합물 22': 4-하이드록시부틸 피발레이트

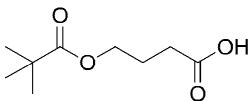


[0361]

[0362] 피발로일 클로라이드(1.2 g, 10 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(2.7 g, 30 mmol) 및 Et₃N(2.02 g, 20 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(15 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 염수(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(20:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.5 g, 86%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 4.09$ (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.68 (t, $J = 6.4$

Hz, 2 H), 1.74 -1.70 (m, 2 H), 1.65 -1.61 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H).

[0363] 화합물 22: 4-(피발로일옥시)부탄산

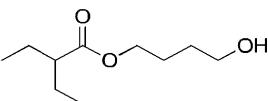


[0364]

[0365] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(20 mL) 중의 4-하이드록시부틸 피발레이트(1.0 g, 5.75 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(20 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(5 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 65%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.02-1.95 (m, 2 H), 1.19 (s, 9H).

[0366] 실시예 1-23

[0367] 중간체 화합물 23': 4-하이드록시부틸 2-에틸부타노에이트

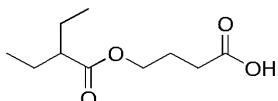


[0368]

[0369] DCM(5 mL) 중의 2-에틸부타노일 클로라이드(500 mg, 3.7 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(669 mg, 7.43 mmol) 및 Et₃N(750 mg, 7.43 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 3시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(6:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 65%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.73 -3.64 (m, 2 H), 2.23 -2.16 (m, 1 H), 1.77 -1.70 (m, 2 H), 1.68 -1.58 (m, 4 H), 1.55 -1.46 (m, 2 H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 6 H).

[0370]

화합물 23: 4-(2-에틸부타노일옥시)부탄산



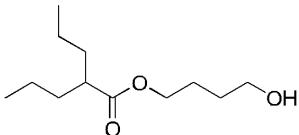
[0371]

[0372] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-에틸부타노에이트(450 mg, 2.39 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 62%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.14 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.46 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.24 -2.17 (m, 1 H), 2.02 -1.95 (m, 2 H), 1.66 -1.46 (m, 4 H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 6 H).

[0373]

실시예 1-24

[0374] 중간체 화합물 24': 4-하이드록시부틸 2-프로필펜타노에이트

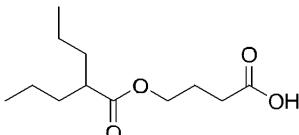


[0375]

[0376] DCM(5 mL) 중의 2-프로필펜타노일 클로라이드(1 g, 6.13 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(1107 mg, 12.3 mmol) 및 Et₃N(1242 mg, 12.3 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 16시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 53%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.11 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.69 (q, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.39 -2.32 (m, 1 H), 1.77 -1.69 (m, 2 H), 1.68 -1.60 (m, 3 H), 1.58 -1.53 (m, 1 H), 1.45 -1.36 (m, 3 H), 1.33 -1.24 (m, 4 H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6 H).

[0377]

화합물 24: 4-(2-프로필펜타노일옥시)부탄산



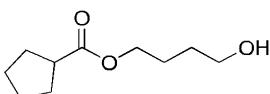
[0378]

[0379] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-프로필펜타노에이트(500 mg, 2.31 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(160 mg, 30%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.12 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.46 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.41 -2.31 (m, 1 H), 2.01 - 1.95 (m, 2 H), 1.63 -1.54 (m, 2 H), 1.45 -1.37 (m, 2 H), 1.33 -1.24 (m, 4 H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6 H).

[0380]

실시예 1-25

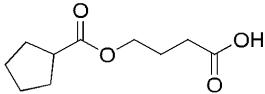
[0381] 중간체 화합물 25': 4-하이드록시부틸 사이클로펜탄카복실레이트



[0382]

[0383] DCM(5 mL) 중의 사이클로펜탄카보닐 클로라이드(528 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(520 mg, 70%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.76 -2.68 (m, 1 H), 1.92 -1.62 (m, 10 H), 1.60 -1.53 (m, 2 H), 1.41 (br. s., 1 H).

[0384] 화합물 25: 4-(사이클로펜탄카보닐옥시)부탄산

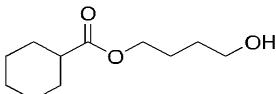


[0385]

[0386] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 사이클로펜탄카복실레이트(450 mg, 2.42 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(373 mg, 77%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.12 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.76 -2.68 (m, 1 H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.01 -1.94 (m, 2 H), 1.92 -1.84 (m, 2 H), 1.82 -1.65 (m, 4 H), 1.61 -1.50 (m, 2 H).

[0387] 실시예 1-26

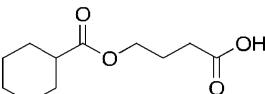
[0388] 중간체 화합물 26': 4-하이드록시부틸 사이클로헥산카복실레이트



[0389]

[0390] DCM(5 mL) 중의 사이클로헥산카보닐 클로라이드(584 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(440 mg, 55%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.66 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.32 -2.24 (m, 1 H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2 H), 1.76 -1.58 (m, 8 H), 1.48 -1.37 (m, 2 H), 1.31 -1.15 (m, 3 H).

[0391] 화합물 26: 4-(사이클로헥산카보닐옥시)부탄산

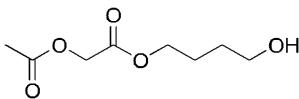


[0392]

[0393] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 사이클로헥산카복실레이트(400 mg, 2 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(350 mg, 82%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.29 (tt, J = 3.6, 11.3 Hz, 1 H), 2.01 -1.94 (m, 2 H), 1.91 -1.87 (m, 2 H), 1.76 -1.69 (m, 2 H), 1.65 -1.62 (m, 1 H), 1.48 -1.38 (m, 2 H), 1.33 -1.19 (m, 3 H).

[0394] 실시예 1-27

[0395] 중간체 화합물 27': 4-하이드록시부틸 2-아세톡시아세테이트

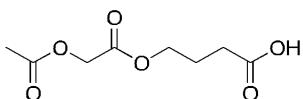


[0396]

[0397] DCM(5 mL) 중의 2-클로로-2-옥소에틸 아세테이트(544 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(8:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 66%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.60 (s, 2 H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.68 (dd, J = 5.8, 10.6 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.81 -1.72 (m, 2 H), 1.68 -1.60 (m, 2 H), 1.39 (br. s., 1 H).

[0398]

화합물 27: 4-(2-아세톡시아세톡시)부탄산



[0399]

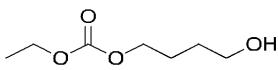
[0400] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-아세톡시아세테이트(400 mg, 2.11 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(8:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(370 mg, 86%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.60 (s, 2 H), 4.24 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.04 -1.97 (m, 2 H).

[0401]

실시예 1-28

[0402]

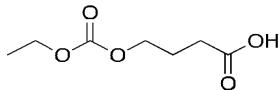
중간체 화합물 28': 에틸 (4-하이드록시부틸) 카보네이트



[0403]

[0404] DCM(5 mL) 중의 에틸 카보노클로리데이트(1 g, 9.17 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(1659 mg, 18.43 mmol) 및 Et₃N(1861 mg, 18.43 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 16시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 47%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.22 -4.16 (m, 4 H), 3.68 (q, J = 5.8 Hz, 2 H), 1.81 -1.74 (m, 2 H), 1.69 -1.62 (m, 2 H), 1.38 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

[0405] 화합물 28: 4-(에톡시카보닐옥시)부탄산

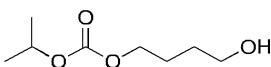


[0406]

[0407] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 에틸(4-하이드록시부틸) 카보네이트(500 mg, 3.09 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(70 mg, 13%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.22 -4.17 (m, 4 H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.05 -1.98 (m, 2 H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0408] 실시예 1-29

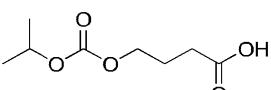
[0409] 중간체 화합물 29': 4-하이드록시부틸 이소프로필 카보네이트



[0410]

[0411] DCM(10 mL) 중의 이소프로필 카보노클로리데이트(10 mL, 1.0 M/L, 10 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(20 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(1800 mg, 20 mmol) 및 Et₃N(2020 mg, 20 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 16시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.58 g, 90%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.90 -4.84 (m, 1 H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.80 -1.73 (m, 2 H), 1.69 -1.62 (m, 2 H), 1.29 (d, J = 5.6 Hz, 6 H).

[0412] 화합물 29: 4-(이소프로포시카보닐옥시)부탄산

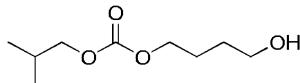


[0413]

[0414] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 이소프로필 카보네이트(800 mg, 4.55 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(260 mg, 30%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.90 -4.84 (m, 1 H), 4.18 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.05 -1.97 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6 H).

[0415] 실시예 1-30

[0416] 중간체 화합물 30': 4-하이드록시부틸 이소부틸 카보네이트

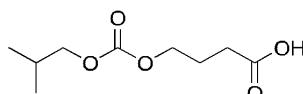


[0417]

[0418] DCM(5 mL) 중의 이소부틸 카보노클로리데이트(544 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 6:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(250 mg, 33%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.91 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.69 (dd, J = 5.4, 11.0 Hz, 2 H), 1.81 -1.75 (m, 3 H), 1.70 -1.62 (m, 2 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H).

[0419]

화합물 30: 4-(이소부톡시카보닐옥시)부탄산



[0420]

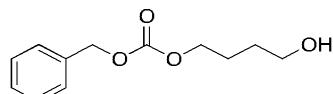
[0421] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 이소부틸 카보네이트(200 mg, 1.1 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(8:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(110 mg, 51%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.92 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.06 -1.93 (m, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H).

[0422]

실시예 1-31

[0423]

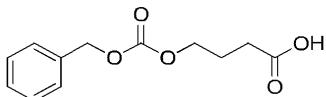
중간체 화합물 31': 벤질 (4-하이드록시부틸) 카보네이트



[0424]

[0425] DCM(5 mL) 중의 벤질 카보노클로리데이트(1 g, 5.86 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(1055 mg, 11.72 mmol) 및 Et₃N(1184 mg, 11.72 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 3시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(7:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(292 mg, 22%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.40 -7.32 (m, 5 H), 5.16 (s, 2 H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.68 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.81 -1.74 (m, 2 H), 1.68 -1.62 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 5.4 Hz, 1 H).

[0426] 화합물 31: 4-(벤질옥시카보닐옥시)부탄산

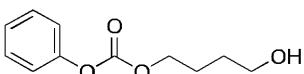


[0427]

[0428] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 벤질(4-하이드록시부틸) 카보네이트(290 mg, 1.29 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(188 mg, 61%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.38 -7.33 (m, 5 H), 5.16 (s, 2 H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.03 -1.97 (m, 2 H).

[0429] 실시예 1-32

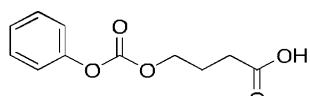
[0430] 중간체 화합물 32': 4-하이드록시부틸 폐닐 카보네이트



[0431]

[0432] DCM(5 mL) 중의 폐닐 카보노클로리데이트(624 mg, 4 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol) 및 Et₃N(505 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(333 mg, 40%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.26 -7.23 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.30 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.72 (dd, J = 6.2, 11.2 Hz, 2 H), 1.89 -1.82 (m, 2 H), 1.75 -1.68 (m, 2 H), 1.35 (t, J = 5.2 Hz, 1 H).

[0433] 화합물 32: 4-(페녹시카보닐옥시)부탄산



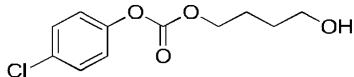
[0434]

[0435] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 폐닐 카보네이트(300 mg, 1.55 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 2:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(210 mg, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.32 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.13 -2.06 (m, 2 H).

[0436] 실시예 1-33

[0437]

중간체 화합물 33': 4-클로로페닐 (4-하이드록시부틸) 카보네이트



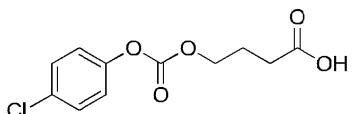
[0438]

[0439]

DCM(5 mL) 중의 4-클로로페닐 카보노클로리데이트(500 mg, 2.62 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(707 mg, 7.86 mmol) 및 Et₃N(529 mg, 5.24 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 16시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(6:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(420 mg, 66%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.89 -1.82 (m, 2 H), 1.74 -1.67 (m, 2 H).

[0440]

화합물 33: 4-((4-클로로페녹시)카보닐옥시)부탄산



[0441]

[0442]

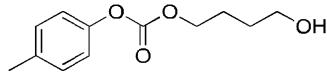
존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-클로로페닐 (4-하이드록시부틸) 카보네이트(400 mg, 1.64 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(220 mg, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.32 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.13 -2.06 (m, 2 H).

[0443]

실시예 1-34

[0444]

중간체 화합물 34': 4-하이드록시부틸 p-톨릴 카보네이트

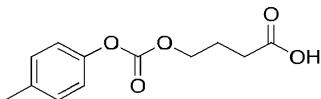


[0445]

[0446]

DCM(5 mL) 중의 p-톨릴 카보노클로리데이트(500 mg, 2.94 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(794 mg, 8.82 mmol) 및 Et₃N(594 mg, 5.88 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 16시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(6:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(600 mg, 91%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.29 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.89 -1.82 (m, 2 H), 1.74 -1.67 (m, 2 H).

[0447] 화합물 34: 4-(p-톨릴옥시카보닐옥시)부탄산

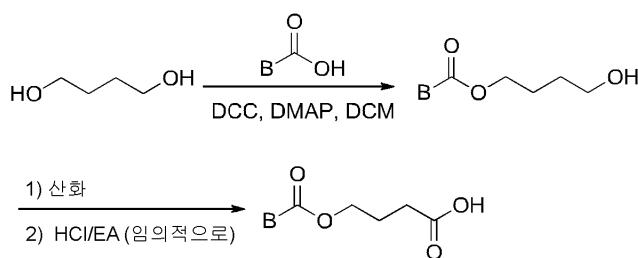


[0448]

[0449] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 p-톨릴 카보네이트(500 mg, 2.23 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(170 mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.31 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.12 - 2.07 (m, 2 H).

[0450]

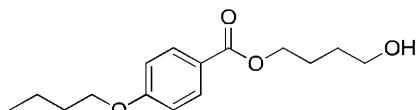
[반응식 2]



[0451]

[0452] 실시예 1-35

[0453] 중간체 화합물 35': 4-하이드록시부틸 4-부톡시벤조에이트

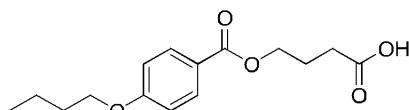


[0454]

[0455] 4-부톡시벤조산(882 mg, 4.55 mmol), DCC(1030 mg, 5 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(15 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 41%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 4.33 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.89 - 1.71 (m, 6 H), 1.61 (br. s., 1 H), 1.54 - 1.45 (m, 2 H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0456]

화합물 35: 4-(4-부톡시벤조일옥시)부탄산



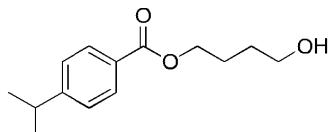
[0457]

[0458] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-부톡시벤조에이트(450 mg, 1.69 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반

응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 42%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.14 -2.07 (m, 2 H), 1.82 -1.75 (m, 2 H), 1.53 -1.46 (m, 2 H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).

[0459] 실시예 1-36

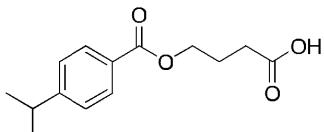
[0460] 중간체 화합물 36': 4-하이드록시부틸 4-이소프로필벤조에이트



[0461]

[0462] 4-օ]소프로필벤조산(745 mg, 4.54 mmol), DCC(1030 mg, 5 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(15 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(450 mg, 5 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 37%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.76 -3.69 (m, 2 H), 2.99 -2.93 (m, 1 H), 1.90 -1.83 (m, 2 H), 1.76 -1.69 (m, 2 H), 1.40 (br. s., 1 H), 1.27 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H).

[0463] 화합물 36: 4-(4-օ]소프로필벤조일옥시)부탄산

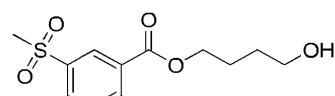


[0464]

[0465] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-이소프로필벤조에이트(350 mg, 1.48 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간간 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 54%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.37 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.99 -2.92 (m, 1 H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.15 -2.08 (m, 2 H), 1.27 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H).

[0466] 실시예 1-37

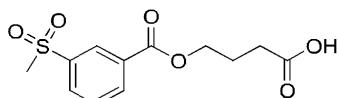
[0467] 중간체 화합물 37': 4-하이드록시부틸 3-(메틸설폰일)벤조에이트



[0468]

[0469] 3-(메틸설폰일)벤조산(505 mg, 2.53 mmol), DCC(572 mg, 2.78 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(15 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(250 mg, 2.78 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(2:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(150 mg, 22%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.60 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.42 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.74 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 1.94 -1.87 (m, 2 H), 1.76 -1.70 (m, 2 H), 1.36 (t, J = 5.0 Hz, 1 H).

[0470] 화합물 37: 4-(3-(메틸설폰일)벤조일옥시)부탄산

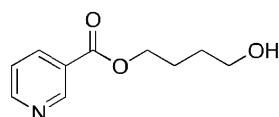


[0471]

[0472] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3-(메틸설폰일)벤조에이트(150 mg, 0.55 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(2:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(70 mg, 44%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.59 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.44 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.55 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.20 -2.14 (m, 2 H).

[0473] 실시예 1-38

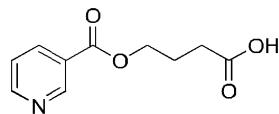
[0474] 중간체 화합물 38': 4-하이드록시부틸 니코티네이트



[0475]

[0476] 니코틴산(615 mg, 5 mmol), DCC(1133 mg, 5.5 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(15 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(900 mg, 10 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(1:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 46%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 9.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.78 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1 H), 8.30 (td, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 5.0, 7.8 Hz, 1 H), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.74 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.93 -1.86 (m, 2 H), 1.77 -1.70 (m, 2 H), 1.46 (br. s., 1 H).

[0477] 화합물 38: 4-(니코티노일옥시)부탄산



[0478]

[0479] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 니코티네이트(450 mg, 2.31 mmol) 및 셀라이트(등록

상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA()를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여,

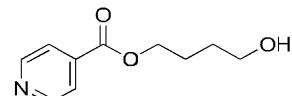
Hex/EA = 1:1 내지 yield 표제 화합물(50 mg, 10%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 9.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1 H), 8.33 (td, J = 1.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 5.0, 7.8 Hz, 1 H), 4.45 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.21 -2.15 (m, 2 H).

[0480]

실시예 1-39

[0481]

중간체 화합물 39': 4-하이드록시부틸 이소니코티네이트

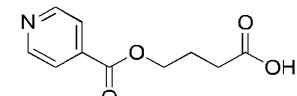


[0482]

이소니코틴산 1.23 g, 10 mmol), DCC(2.27 g, 11 mmol) 및 DMAP(122 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(2.7 g, 30 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(15 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 중발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 2:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1 g, 51%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.76 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.39 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.92-1.85 (m, 2 H), 1.75-1.70 (m, 2 H).

[0484]

화합물 39: 4-(이소니코티노일옥시)부탄산



[0485]

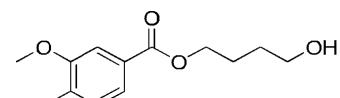
존스 시약을 0°C에서 아세톤(30 mL) 중의 4-하이드록시부틸 이소니코티네이트(900 mg, 4.62 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA로 희석하였다(50 mL) 및 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA로 세척하고(50 mL) 및 합친 여액을 염수(5 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(2:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(70 mg, 7%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.49 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.53 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.23 -2.17 (m, 2 H).

[0487]

실시예 1-40

[0488]

중간체 화합물 40': 4-하이드록시부틸 3-메톡시-4-메틸벤조에이트



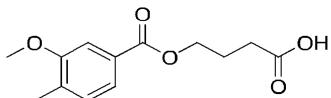
[0489]

3-메톡시-4-메틸벤조산(500 mg, 3 mmol), DCC(683 mg, 3.32 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(15 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(542 mg, 6 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5

mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 63%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.73 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.91 -1.84 (m, 2 H), 1.76 -1.70 (m, 2 H).

[0491]

화합물 40: 4-(3-메톡시-4-메틸벤조일옥시)부탄산



[0492]

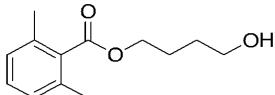
[0493] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 3-메톡시-4-메틸벤조에이트(450 mg, 1.89 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(4:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(280 mg, 59%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.37 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.15 -2.09 (m, 2 H).

[0494]

실시예 1-41

[0495]

중간체 화합물 41': 4-하이드록시부틸 2,6-다이메틸벤조에이트

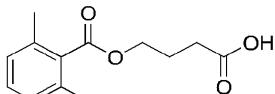


[0496]

[0497] 2,6-다이메틸벤조산(500 mg, 3.33 mmol), DCC(755 mg, 3.67 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(15 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(600 mg, 6.67 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(100 mg, 14%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.37 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.71 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 1.89 -1.82 (m, 2 H), 1.74 -1.67 (m, 2 H).

[0498]

화합물 41: 4-(2,6-다이메틸벤조일옥시)부탄산



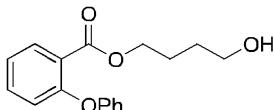
[0499]

[0500] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2,6-다이메틸벤조에이트(100 mg, 0.45 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔

플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(50 mg, 47%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.19$ (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.03 (d , $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H), 4.39 (t , $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H), 2.52 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 2.13 -2.07 (m, 2 H).

[0501] 실시예 1-42

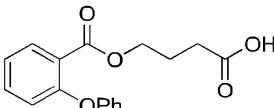
[0502] 중간체 화합물 42': 4-하이드록시부틸 2-페녹시벤조에이트



[0503]

2-페녹시벤조산(1070 mg, 5 mmol), DCC(1133 mg, 5.5 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(900 mg, 10 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(8:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 49%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.93$ (dd, $J = 1.6, 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.50 -7.45 (m, 1 H), 7.32 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.21 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.07 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.00 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H), 4.26 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 1.72 -1.65 (m, 2 H), 1.58 -1.51 (m, 2 H).

[0505] 화합물 42: 4-(2-페녹시벤조일옥시)부탄산

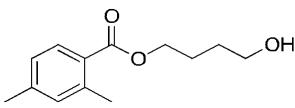


[0506]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-페녹시벤조에이트(700 mg, 2.45 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.92$ (dd, $J = 1.6, 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.50 -7.46 (m, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H), 7.20 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.07 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.00 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H), 4.27 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2 H), 2.36 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 1.96 -1.90 (m, 2 H).

[0508] 실시예 1-43

[0509] 중간체 화합물 43': 4-하이드록시부틸 2,4-다이메틸벤조에이트

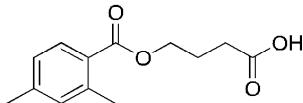


[0510]

2,4-다이메틸벤조산(750 mg, 5 mmol), DCC(1133 mg, 5.5 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(900 mg, 10 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다.

잔사를, Hex/EA(8:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 63%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.82$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.03 (m, 2 H), 4.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.89 - 1.82 (m, 2 H), 1.76 - 1.69 (m, 2 H).

[0512] 화합물 43: 4-(2,4-다이메틸벤조일옥시)부탄산

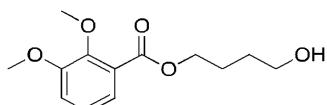


[0513]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2,4-다이메틸벤조에이트(700 mg, 3.15 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(550 mg, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.82$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.03 (m, 2 H), 4.34 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.14 - 2.08 (m, 2 H).

[0515] 실시예 1-44

[0516] 중간체 화합물 44': 4-하이드록시부틸 2,3-다이메톡시벤조에이트

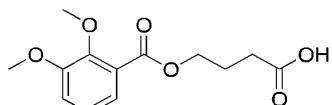


[0517]

2,3-다이메톡시벤조산(910 mg, 5 mmol), DCC(1133 mg, 5.5 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(900 mg, 10 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl (10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(8:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(600 mg, 47%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.32$ (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1 H), 7.11 - 7.04 (m, 2 H), 4.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.74 - 3.70 (m, 2 H), 1.90 - 1.84 (m, 2 H), 1.77 - 1.70 (m, 2 H), 1.40 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H).

[0519]

화합물 44: 4-(2,3-다이메톡시벤조일옥시)부탄산



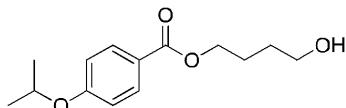
[0520]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2,3-다이메톡시벤조에이트(600 mg, 2.36 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(250 mg, 39%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서

CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.31 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.11 -7.05 (m, 2 H), 4.38 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.15 -2.08 (m, 2 H).

[0522] 실시예 1-45

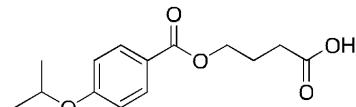
[0523] 중간체 화합물 45': 4-하이드록시부틸 4-이소프로포록시벤조에이트



[0524]

[0525] 4-이소프로포록시벤조산(900 mg, 5 mmol), DCC(1133 mg, 5.5 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(900 mg, 10 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(6:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(800 mg, 63%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 4.66 -4.60 (m, 1 H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.73 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.89 -1.82 (m, 2 H), 1.76 -1.69 (m, 2 H), 1.37 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H).

[0526] 화합물 45: 4-(4-이소프로포록시벤조일옥시)부탄산



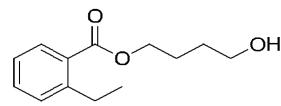
[0527]

[0528] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-이소프로포록시벤조에이트(800 mg, 3.17 mmol) 및 셀라이트(동록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(380 mg, 45%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.66 -4.60 (m, 1 H), 4.35 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.15 -2.08 (m, 2 H), 1.37 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H).

[0529]

실시예 1-46

[0530] 중간체 화합물 46': 4-하이드록시부틸 2-에틸벤조에이트

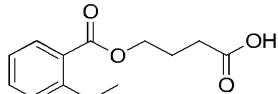


[0531]

[0532] 2,6-다이메틸벤조산(500 mg, 3.33 mmol), DCC(755 mg, 3.67 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(600 mg, 6.67 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(8:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(480 mg, 65%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합

물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.84$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.28 -7.22 (m, 2 H), 4.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.98 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.91 -1.84 (m, 2 H), 1.77 -1.70 (m, 2 H), 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H).

[0533] 화합물 46: 4-(2-에틸벤조일옥시)부탄산

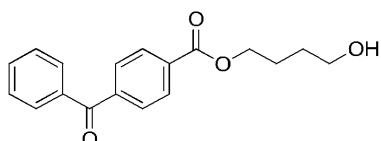


[0534]

[0535] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-에틸벤조에이트(480 mg, 2.16 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(6:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(290 mg, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.84$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.29 -7.22 (m, 2 H), 4.36 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.98 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.15 -2.08 (m, 2 H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

[0536] 실시예 1-47

[0537] 중간체 화합물 47': 4-하이드록시부틸 4-벤조일벤조에이트

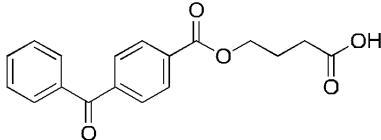


[0538]

[0539] 4-벤조일벤조산(500 mg, 2.21 mmol), DCC(501 mg, 2.44 mmol) 및 DMAP(5 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(398 mg, 4.42 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl (10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(6:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 8.15$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.85 -7.80 (m, 4 H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 4.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 1.94 -1.87 (m, 2 H), 1.79 -1.72 (m, 2 H).

[0540]

화합물 47: 4-(4-벤조일벤조일옥시)부탄산



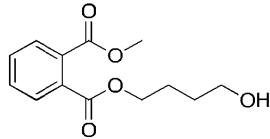
[0541]

[0542] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-벤조일벤조에이트(400 mg, 1.34 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(280 mg, 67%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사

용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 8.14$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.85 - 7.80 (m, 4 H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 4.44 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.19 - 2.12 (m, 2 H).

[0543] 실시예 1-48

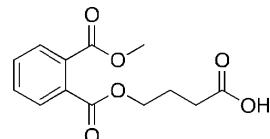
[0544] 중간체 화합물 48': 4-하이드록시부틸 메틸 프탈레이트



[0545]

2-(메톡시카보닐)벤조산(900 mg, 5 mmol), DCC(1.13 g, 5.5 mmol) 및 DMAP(60 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(1.35 g, 15 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(15 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 2:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1 g, 79%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.72$ - 7.68 (m, 2 H), 7.55 - 7.51 (m, 2 H), 4.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 1.83 - 1.77 (m, 3 H), 1.70 - 1.65 (m, 2 H).

[0547] 화합물 48: 4-(2-(메톡시카보닐)벤조일옥시)부탄산

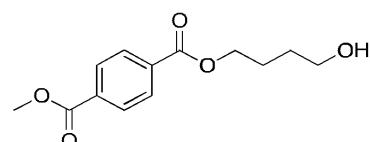


[0548]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(20 mL) 중의 4-하이드록시부틸 메틸 프탈레이트(900 mg, 3.57 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(3 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 1:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(800 mg, 84%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.74$ - 7.70 (m, 2 H), 7.55 - 7.53 (m, 2 H), 4.37 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.10 - 2.03 (m, 2 H).

[0550] 실시예 1-49

[0551] 중간체 화합물 49': 4-하이드록시부틸 메틸 테레프탈레이트



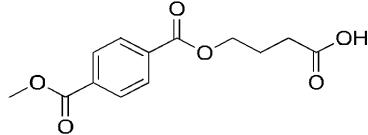
[0552]

4-(메톡시카보닐)벤조산(1 g, 5.56 mmol), DCC(1258 mg, 6.11 mmol) 및 DMAP(10 mg)를 DCM(20 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(1.5 g, 16.67 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(7:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(750 mg, 54%)을 결정질 고

체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 8.10$ (s, 4 H), 4.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 1.92 -1.87 (m, 2 H), 1.77 -1.72 (m, 2 H).

[0554]

화합물 49: 4-(4-(메톡시카보닐)벤조일옥시)부탄산



[0555]

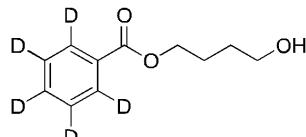
존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 메틸 테레프탈레이트(700 mg, 2.78 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수로 세척하고(2 mL x 2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(7:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 54%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 8.09$ (s, 4 H), 4.41 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.18 -2.11 (m, 2 H).

[0557]

실시예 1-50

[0558]

중간체 화합물 50': 4-하이드록시부틸 ($^2\text{H}_5$)벤조에이트

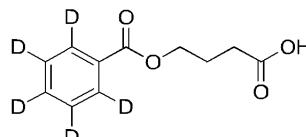


[0559]

$(^2\text{H}_5)$ 벤조산(300 mg, 2.36 mmol), DCC(535 mg, 2.6 mmol) 및 DMAP(10 mg)를 DCM(20 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(425 mg, 4.72 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl (10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(320 mg, 68%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 4.37$ (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 1.91 -1.84 (m, 2 H), 1.78 -1.71 (m, 2 H).

[0561]

화합물 50: 4-(($^2\text{H}_5$)페닐카보닐옥시)부탄산



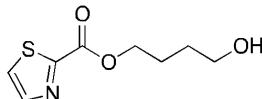
[0562]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 ($^2\text{H}_5$)벤조에이트(300 mg, 1.51 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼

으로 정제하여, 표제 화합물(220 mg, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 4.39$ (t , $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.56 (t , $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.17 -2.10 (m , 2 H).

[0564] 실시예 1-51

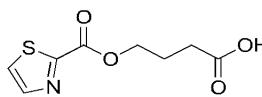
[0565] 중간체 화합물 51': 4-하이드록시부틸 티아졸-2-카복실레이트



[0566]

[0567] 티아졸-2-카복실산(500 mg, 3.88 mmol), DCC(879 mg, 4.27 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 $\text{DCM}(10 \text{ mL})$ 중의 부탄-1,4-다이올(1.05 g, 11.66 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C 에서 8시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 $\text{NH}_4\text{Cl}(10 \text{ mL})$ 로 회석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, $\text{DCM}(5 \text{ mL})$ 으로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 2:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 38%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 8.03$ (d , $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.64 (d , $J = 3.2$ Hz, 1 H), 4.47 (t , $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.73 (t , $J = 6.2$ Hz, 2 H), 1.97 -1.90 (m , 2 H), 1.77-1.70 (m , 2 H).

[0568] 화합물 51: 4-(티아졸-2-카보닐옥시)부탄산

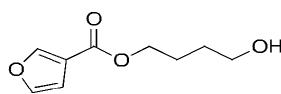


[0569]

[0570] 존스 시약을 0°C 에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 티아졸-2-카복실레이트(300 mg, 1.49 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C 에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 $i\text{PrOH}$ 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 회석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수로 세척하고(2 mL x 2), Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 1:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 62%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 8.06$ (d , $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.67 (d , $J = 3.2$ Hz, 1 H), 4.49 (t , $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.58 (t , $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.19 -2.12 (m , 2 H).

[0571] 실시예 1-52

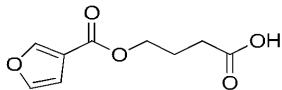
[0572] 중간체 화합물 52': 4-하이드록시부틸 퓨란-3-카복실레이트



[0573]

[0574] 퓨란-3-카복실산(224 mg, 2 mmol), DCC(453 mg, 2.2 mmol) 및 DMAP(24 mg)를 $\text{DCM}(10 \text{ mL})$ 중의 부탄-1,4-다이올(540 mg, 6 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 $\text{NH}_4\text{Cl}(10 \text{ mL})$ 로 회석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, $\text{DCM}(5 \text{ mL})$ 으로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(270 mg, 73%)을 연황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 8.00$ (s , 1 H), 7.42 (s , 1 H), 6.73 (s , 1 H), 4.28 (t , $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.70 (t , $J = 6.4$ Hz, 2 H), 1.83-1.67 (m , 4 H).

[0575] 화합물 52: 4-(퓨란-3-카보닐옥시)부탄산

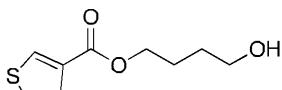


[0576]

[0577] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 퓨란-3-카복실레이트(750 mg, 4.09 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켐칭하고, EA(10 mL)로 회석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수로 세척하고(2 mL x 2), Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(600 mg, 74%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.01 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.31 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.51 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.12 - 2.05 (m, 2 H).

[0578] 실시예 1-53

[0579] 중간체 화합물 53': 4-하이드록시부틸 티오펜-3-카복실레이트

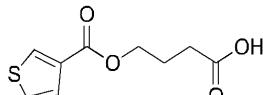


[0580]

[0581] 티오펜-3-카복실산(1 g, 7.81 mmol), DCC(1.77 g, 8.59 mmol) 및 DMAP(10 mg)를 DCM(50 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(2.1 g, 23.33 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 회석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(7:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 조 생성물을 수득하고, 이를, Hex/EA(1:1)를 사용하는 분취용-TLC로 추가로 정제하여, 순수한 표제 화합물(600 mg, 38%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 3.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.32 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.90 - 1.80 (m, 2 H), 1.76 - 1.68 (m, 2 H).

[0582]

화합물 53: 4-(티오펜-3-카보닐옥시)부탄산



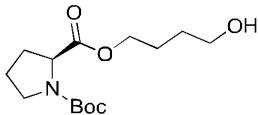
[0583]

[0584] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 티오펜-3-카복실레이트(400 mg, 2 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켐칭하고, EA(10 mL)로 회석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수로 세척하고(2 mL x 2), Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(100 mg, 23%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 3.0, 5.0 Hz, 1 H), 4.34 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.13-2.07 (m, 2 H).

[0585]

실시예 1-54

[0586] 중간체 화합물 54': (S)-1-3급-부틸 2-(4-하이드록시부틸)파롤리딘-1,2-다이카복실레이트

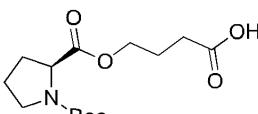


[0587]

[0588] (S)-1-(3급-부톡시카보닐)파롤리딘-2-카복실산(2 g, 9.3 mmol), DCC(2108 mg, 10.23 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(1674 mg, 18.6 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.4 g, 52%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.32 -4.12 (m, 3 H), 3.71 -3.62 (m, 2 H), 3.58 -3.35 (m, 2 H), 2.27 -2.16 (m, 1 H), 2.02 -1.60 (m, 8 H), 1.46 (s, 4 H), 1.41 (s, 5 H).

[0589]

화합물 54: (S)-4-(1-(3급-부톡시카보닐)파롤리딘-2-카보닐옥시)부탄산



[0590]

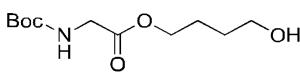
[0591] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 (S)-1-3급-부틸 2-(4-하이드록시부틸)파롤리딘-1,2-다이카복실레이트(400 mg, 1.39 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, DCM/MeOH(120:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 48%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.40 -4.32 (m, 1 H), 4.26 -4.07 (m, 2 H), 3.58 -3.35 (m, 2 H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.33 -2.12 (m, 2 H), 2.01 -1.83 (m, 4 H), 1.46 (s, 5 H), 1.41 (s, 4 H).

[0592]

실시예 1-55

[0593]

중간체 화합물 55': 4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)아세테이트

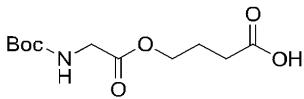


[0594]

[0595]

2-(3급-부톡시카보닐아미노)아세트산(340 mg, 1.94 mmol), DCC(440 mg, 2.14 mmol) 및 DMAP(5 mg)를 DCM(30 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(350 mg, 3.89 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 42%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.00 (br. s., 1 H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.68 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.79 -1.72 (m, 2 H), 1.67 -1.62 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.37 -1.34 (m, 1 H).

[0596] 화합물 55: 4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)아세톡시)부탄산

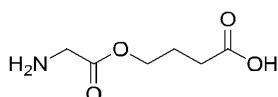


[0597]

[0598] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)아세테이트(200 mg, 0.81 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물을 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 플래시 칼럼(실리카 젤, DCM/MeOH = 100: 1)으로 정제하여, 표제 화합물(150 mg, 71%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.03 (br. s., 1 H), 4.23 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.05 -1.98 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H).

[0599] 실시예 1-56

[0600] 화합물 56: 4-(2-아미노아세톡시)부탄산

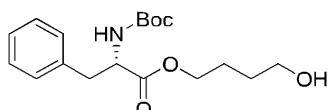


[0601]

[0602] HC1/EA(약 2 M, 1.5 mL) 중의 4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)아세톡시)부탄산(150 mg, 0.57 mmol)의 용액을 25 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 생성 침전물을 수집하고, Et₂O로 세척하고 (0.5 mL), 진공 중에서 건조하여, 표제 화합물(82 mg, 89%)을 HC1 염 형태의 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CD₃OD를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 2.42 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.03 -1.94 (m, 2 H).

[0603] 실시예 1-57

[0604] 중간체 화합물 57': (S)-4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-페닐프로파노에이트



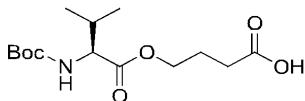
[0605]

[0606] (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-페닐프로판산(1 g, 3.37 mmol), DCC(855 mg, 4.15 mmol) 및 DMAP(10 mg)를 DCM(20 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(679 mg, 7.54 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 55%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.32 -7.27 (m, 2 H), 7.26 -7.21 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.58 -4.53 (m, 1 H), 4.19 -4.08 (m, 2 H), 3.64 (q, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.07 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 1.72 -1.65 (m, 2 H), 1.56 -1.51 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H).

- [0607] 중간체 화합물 57": (S)-4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-페닐프로파노일옥시)부탄산
- [0608]
-
- [0609] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 (S)-4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-페닐프로파노에이트(600 mg, 1.78 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켓칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(220 mg, 35%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.34 -7.27 (m, 2 H), 7.26 -7.20 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.61 -4.51 (m, 1 H), 4.22 - 4.09 (m, 2 H), 3.06 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.97 -1.89 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H).
- [0610] 화합물 57: (S)-4-(2-아미노-3-페닐프로파노일옥시)부탄산
- [0611]
-
- [0612] HCl/EA(약 2 M, 2 mL) 중의 (S)-4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-페닐프로파노일옥시)부탄산(180 mg, 0.51 mmol)의 용액을 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 생성 침전물을 수집하고, Et₂O로 세척하고(0.5 mL), 진공 중에서 건조하여, 표제 화합물(100 mg, 78%)을 HCl 염 형태의 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CD₃OD를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.41 -7.31 (m, 3 H), 7.27 -7.25 (m, 2 H), 4.30 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.26 -4.19 (m, 2 H), 3.25 -3.15 (m, 2 H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.92 -1.86 (m, 2 H).
- [0613] 실시예 1-58
- [0614] 중간체 화합물 58': (S)-4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노에이트
- [0615]
-
- [0616] (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(1 g, 4.61 mmol), DCC(1044 mg, 5.07 mmol) 및 DMAP(10 mg)를 DCM(20 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(829 mg, 9.21 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(10 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 53%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.16 -4.11 (m, 3 H), 3.62 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.32 (br. s., 1 H), 2.12 -2.04 (m, 1 H), 1.75 -1.68 (m, 2 H), 1.62 -1.56 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H), 0.92 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0617]

중간체 화합물 58": (S)-4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일옥시)부탄산

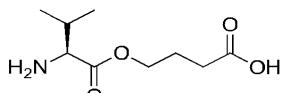


[0618]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 (S)-4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노에이트(500 mg, 1.73 mmol) 및 셀라이트(상표명)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(170 mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.03 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.30 -4.24 (m, 1 H), 4.22 -4.13 (m, 2 H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.16 -2.08 (m, 1 H), 2.06 -1.96 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0620]

화합물 58: (S)-4-(2-아미노-3-메틸부타노일옥시)부탄산



[0621]

HCl/EA(약 2 M, 1.5 mL) 중의 (S)-4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일옥시)부탄산(104 mg, 0.34 mmol)의 용액을 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 생성 침전물을 수집하고, Et₂O로 세척하고(0.5 mL), 진공 중에서 건조하여, 표제 화합물(50 mg, 71%)을 HCl 염 형태의 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CD₃OD를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.33 -4.26 (m, 2 H), 3.92 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 2.42 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.34 -2.25 (m, 1 H), 2.05 -1.94 (m, 2 H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

[0623]

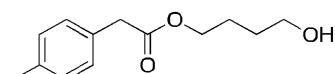
에탄올(4 mL) 중의 상기 백색 고체(800 mg, 3.3 mmol)의 혼탁액을 80°C에서 대략 30분 동안 교반하자, 투명한 용액이 형성되었다. 이어서 이 용액을 서서히 25°C로 냉각하고, 프로필렌 옥사이드(580 mg, 10 mmol)를 적가하였다. 이 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 생성 혼탁액을 여과하였다. 백색 고체를 수집하고, 차가운 에탄올로 세척하고, 진공 중에서 건조하여, 표제 화합물(510 mg, 75%)을 자유 염 형태로 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 d₆-DMSO를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.10 -3.99 (m, 2 H), 3.11 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.90 -1.74 (m, 3 H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0624]

실시예 1-59

[0625]

중간체 화합물 59': 4-하이드록시부틸 2-(p-톨릴)아세테이트

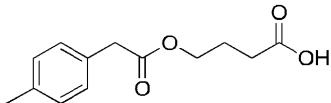


[0626]

2-(p-톨릴)아세트산(1 g, 6.67 mmol), DCC(1.5 g, 7.33 mmol) 및 DMAP(10 mg)를 DCM(50 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(3 g, 33.33 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 포화된 수성 NH₄Cl(20 mL)로 세척하였다. 생성 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.1 g, 74%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.18 -7.12 (m, 4 H), 4.12 (t,

$J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H), 3.64 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.75 -1.68 (m, 2 H), 1.62 -1.55 (m, 2 H).

[0628] 화합물 59: 4-(2-(p-톨릴)아세톡시)부탄산

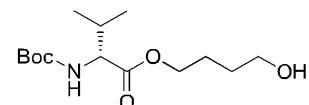


[0629]

[0630] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(15 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-(p-톨릴)아세테이트(800 mg, 3.60 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 1.6 g)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 이소프로판을 방울로 켄칭하고, EA(30 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(10 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(2:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 59%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.17 - 7.12$ (m, 4 H), 4.14 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 2.41 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.99 -1.93 (m, 2 H).

[0631] 실시예 1-60

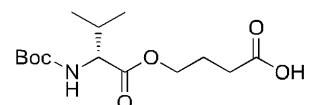
[0632] 중간체 화합물 60': (R)-4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노에이트



[0633]

[0634] DCC(3.1 g, 15.21 mmol) 및 DMAP(17 mg, 0.14 mmol)를 0°C에서 DCM(40 mL) 중의 (R)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(3.0 g, 13.82 mmol) 및 부탄-1,4-다이올(3.7 g, 41.47 mmol)의 교반된 혼탁액에 가했다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여과된 케이크를 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 합친 여액을 포화된 수성 NH_4Cl (10 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, DCM/EA(20:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(2.5 g, 63%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 5.02$ (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.20 -4.16 (m, 2 H), 3.68 (q, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H), 2.16 -2.08 (m, 1 H), 1.79 -1.70 (m, 2 H), 1.69 -1.64 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 0.96 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H), 0.89 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H).

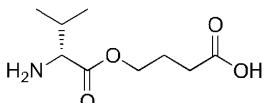
[0635] 중간체 화합물 60'': (R)-4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일옥시)부탄산



[0636]

[0637] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(25 mL) 중의 (R)-4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노에이트(2.5 g, 8.65 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 5.0 g)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 이소프로판을 방울로 켄칭하고, EA(25 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(25 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, DCM/EA(20:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.1 g, 42%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 5.03$ (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 4.26 -4.18 (m, 2 H), 2.45 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H), 2.14 -2.10 (m, 1 H), 2.03 -2.00 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.96 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H), 0.89 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H).

[0638] 화합물 60: (R)-4-(2-아미노-3-메틸부타노일옥시)부탄산



[0639]

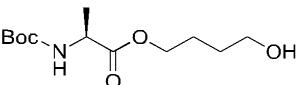
[0640] (R)-4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노일옥시)부탄산(400.0 mg, 1.32 mmol)을 0°C에서 HCl/EA의 교반된 용액(약 2 M, 2 mL)에 가했다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 생성 혼탁액을 여과하였다. 백색 침전물을 수집하고, EA(2 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조하여, 표제 화합물(184.0 mg, 58%)을 HCl 염 형태의 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 D_2O 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 4.32$ (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.03 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 2.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.39 - 2.35 (m, 1 H), 2.03 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H).

[0641]

실시예 1-61

[0642]

중간체 화합물 61': (S)-4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로파노에이트



[0643]

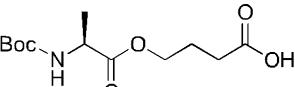
[0644] 1,4-다이옥산(56 mL) 중의 (Boc)₂O(13.5 g, 61.80 mmol)의 용액을 0°C에서 물(56 mL) 및 수성 NaOH(56.2 mL, 1 M) 중의 (S)-2-아미노프로판산(5.0 g, 56.18 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 25 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 이어서 HCl(2 M)로 pH 2 내지 3까지 산성화시켰다. 이 혼합물을 EA(56 mL)로 희석하고, 수성 상을 분리하고, EA(56 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(56 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켜, 조질 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(9.0 g)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0645]

DCC(4.4 g, 21.16 mmol) 및 DMAP(25 mg)를 0°C에서 DCM(50 mL) 중의 조질의 상기 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로판산(4.0 g) 및 부탄-1,4-다이올(5.7 g, 63.49 mmol)의 교반된 혼탁액에 가했다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 25 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여과된 케이크를 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 합친 여액을 포화된 수성 NH_4Cl (15 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, PE/EA(4:1 내지 1:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(3.0 g, 55%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 5.02$ (br. s., 1 H), 4.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.68 (q, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 1.79 - 1.72 (m, 2 H), 1.68 - 1.60 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

[0646]

중간체 화합물 61": (S)-4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로파노일옥시)부탄산



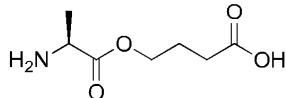
[0647]

[0648]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(30 mL) 중의 (S)-4-하이드록시부틸 2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로파노에이트(3.0 g, 11.49 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 6.0 g)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 이소프로판을 방울로 켄칭하고, EA(100 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(20 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(30 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, DCM/EA(20:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.8 g, 57%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 5.06$ (br. s., 1 H), 4.31 - 4.16 (m, 3 H), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.02 - 1.97 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0649] 화합물 61: (S)-4-(2-아미노프로파노일옥시)부탄산

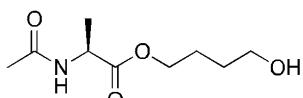


[0650]

[0651] (S)-4-(2-(3급-부톡시카보닐아미노)프로파노일옥시)부탄산(200.0 mg, 0.73 mmol)을 0°C에서 HCl/EA의 교반된 용액(1.0 mL, 약 2 M)에 가했다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(80.0 mg, 52%)을 HCl 염 형태로 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CD_3OD 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.31 -4.27 (m, 2 H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.48 -2.41 (m, 2 H), 2.04 -1.97 (m, 2 H), 1.55 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 3 H).

[0652] 실시예 1-62

[0653] 중간체 화합물 62': (S)-4-하이드록시부틸 2-아세트아마이도프로파노에이트



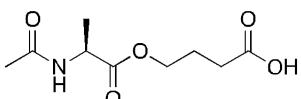
[0654]

[0655] Ac_2O (6.8 g, 66.67 mmol)를 HOAc (25 mL) 중의 (S)-2-아미노프로판산(5.0 g, 56.18 mmol)의 교반된 혼탁액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 증발시켜, 조질 (S)-2-아세트아마이도프로판산(8.0 g)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0656]

DCC(3.1 g, 15.28 mmol) 및 DMAP(20 mg)를 DCM(50 mL) 중의 상기 (S)-2-아세트아마이도프로판산(2.0 g, 15.28 mmol) 및 부탄-1,4-다이올(4.1 g, 45.80 mmol)의 교반된 혼탁액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(2.0 g, 67%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.12 (br. s., 1 H), 4.59 -4.52 (m, 1 H), 4.24 -4.13 (m, 2 H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.77 -1.72 (m, 2 H), 1.66 -1.59 (m, 2 H), 1.40 (d, J = 7.6 Hz, 3 H).

[0657] 화합물 62: (S)-4-(2-아세트아마이도프로파노일옥시)부탄산

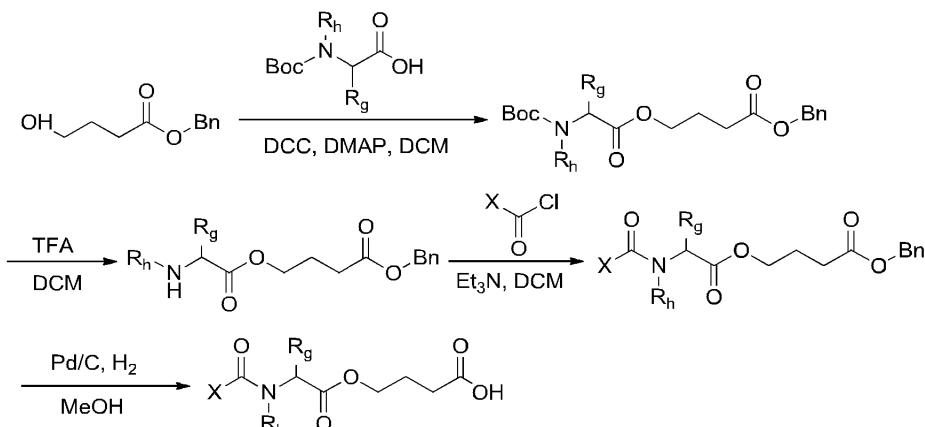


[0658]

[0659] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 (S)-4-하이드록시부틸 2-아세트아마이도프로파노에이트(660 mg, 3.25 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 1.2 g)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 이소프로판을 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 회석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 핵친 여액을 염수(10 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 42%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.25 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.61 -4.54 (m, 1 H), 4.28 -4.15 (m, 2 H), 2.44 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.07 -1.97 (m, 2 H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0660]

[반응식 3]



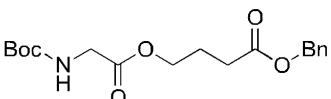
[0661]

[0662]

실시예 1-63

[0663]

중간체 화합물 63': 벤질 4-(2-(3급-부톡시카보닐)아미노아세톡시)부타노에이트



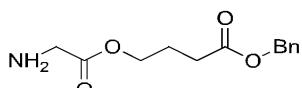
[0664]

[0665]

DCM(20 mL) 중의 N-Boc 글리신(2.0 g, 11.4 mmol), 벤질 4-하이드록시부타노에이트(2.7 g, 13.7 mmol), DCC(3.1 g, 14.8 mmol) 및 DMAP(5 mg)의 혼합물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 수성 포화된 NH_4Cl (2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(10:1 내지 1:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(2.0 g, 50 %)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.45 - 7.27$ (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.99 (br. s., 1 H), 4.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 2.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.04 - 1.97 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H).

[0666]

중간체 화합물 63": 벤질 4-(2-아미노아세톡시)부타노에이트



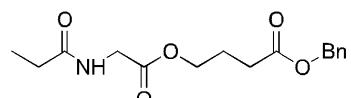
[0667]

[0668]

TFA(3.0 mL)를 0°C에서 DCM(15 mL) 중의 벤질 4-(2-(3급-부톡시카보닐)아미노아세톡시)부타노에이트(1.60 g, 4.56 mmol)의 용액에 가하고, 이 반응물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 용매를 증발시켜, 표제 화합물(1.2 g)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0669]

중간체 화합물 63'': 벤질 4-(2-프로피온아마이도아세톡시)부타노에이트

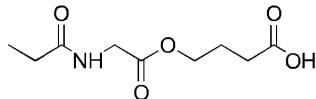


[0670]

[0671]

프로피오닐 클로라이드(162 mg, 1.75 mmol)를 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 벤질 4-(2-아미노아세톡시)부타노에이트(400 mg, 1.59 mmol) 및 Et_3N (0.66 mL, 4.78 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응물을 가온하고, 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응물을 교반 하에 5분 동안 물(10 mL)로 켄칭하였다. 수성 상을 DCM(10 mL x 3)으로 추출하고, 합친 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(1:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(440 mg, 90%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0672] 화합물 63: 4-(2-프로파온아마이도아세톡시)부탄산

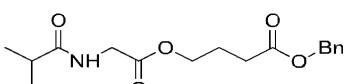


[0673]

[0674] Pd/C(50 mg)를 MeOH (10 mL) 중의 벤질 4-(2-프로파온아마이도아세톡시)부타노에이트(400 mg, 1.3 mmol)의 용액에 가하고, 이 혼합물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를, PE/EA(1:50)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(170 mg, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CD₃OD를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.18 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.27 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.98 -1.91 (m, 2 H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

[0675] 실시예 1-64

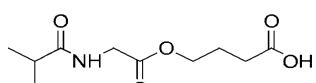
[0676] 중간체 화합물 64': 벤질 4-(2-아소부티르아마이도아세톡시)부타노에이트



[0677]

[0678] 이소부티릴 클로라이드(0.8 g, 7.5 mmol)를 0°C에서 DCM(20 mL) 중의 벤질 4-(2-아미노아세톡시)부타노에이트(1.57 g, 6.26 mmol) 및 Et₃N(1.58 mL, 15.7 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 염수(2 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(0.8 g, 40%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 600MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.45 -7.27 (m, 5 H), 5.93 (br. s., 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.20 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.00 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.50 -2.37 (m, 3 H), 2.04 -1.99 (m, 2 H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).

[0679] 화합물 64: 4-(2-아소부티르아마이도아세톡시)부탄산

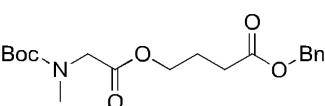


[0680]

[0681] Pd/C(75 mg)를 EA(10 mL) 중의 벤질 4-(2-아소부티르아마이도아세톡시)부타노에이트(0.75 g, 2.3 mmol)의 용액에 가했다. 이 반응물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를, PE/EA(5:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(270 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.04 (br. s., 1 H), 4.24 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.03 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.57 -2.36 (m, 3 H), 2.06 -1.99 (m, 2 H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).

[0682] 실시예 1-65

[0683] 중간체 화합물 65': 벤질 4-(2-(3급-부톡시카보닐)메틸아미노아세톡시)부타노에이트

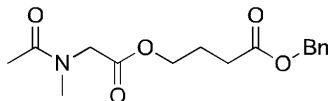


[0684]

[0685] DCM(100 mL) 중의 2-((3급-부톡시카보닐)메틸아미노)아세트산(5.0 g, 26.45 mmol), 벤질 4-하이드록시부타노에이트(4.6 g, 23.71 mmol), DCC(6.0 g, 29.07 mmol) 및 DMAP(촉매량)의 혼합물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를, PE/EA(10:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(8.0 g, 83%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서

CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.35 -7.26 (m, 5 H), 5.12 (s, 2 H), 4.17 (q, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 2.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.02 -1.97 (m, 2 H), 1.43 (d, J = 19.6 Hz, 9 H).

[0686] 중간체 화합물 65": 벤질 4-(2-(N-메틸아세트아마이도)아세톡시)부타노에이트

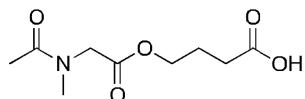


[0687]

[0688] TFA(8.0 mL)를 0°C에서 DCM(80 mL) 중의 벤질 4-(2-(3급-부톡시카보닐)메틸아미노아세톡시)부타노에이트(8.0 g, 21.89 mmol)의 용액에 가하고, 이 반응물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 용매를 증발시키고, 잔사(5.8 g)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0689] 상기 잔사(5.8 g)를 DCM(60 mL)에 용해시키고, 여기에 Et₃N(9.2 mL, 65.58 mmol)을 가하고, 이어서 0°C에서 아세틸 클로라이드(3.4 g, 43.72 mmol)를 가했다. 이 반응물을 가온하고, 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 용매를 증발시키고, 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(4.0 g, 59%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.35 -7.31 (m, 5 H), 5.10 (s, 2 H), 4.14 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.10 (s, 2 H), 2.11 -1.96 (m, 3 H).

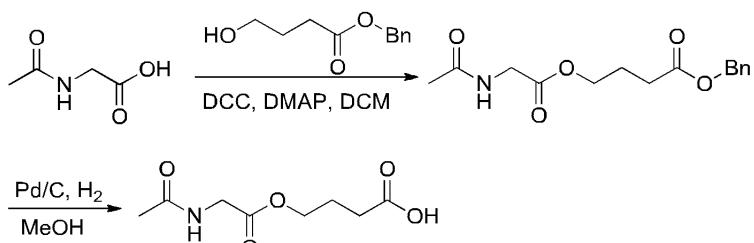
[0690] 화합물 65: 4-(2-(N-메틸아세트아마이도)아세톡시)부탄산



[0691]

[0692] Pd/C(400 mg)를 MeOH (40 mL) 중의 벤질 4-(2-(N-메틸아세트아마이도)아세톡시)부타노에이트(4.0 g, 13.01 mmol)의 용액에 가하고, 이 반응물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 PE/EA(1:10)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.2 g, 42%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.92 (br. s., 1 H), 4.20 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 2.42 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.02 -1.95 (m, 2 H).

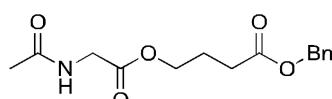
[0693] [반응식 4]



[0694]

[0695] 실시예 1-66

[0696] 중간체 화합물 66': 벤질 4-(2-아세트아마이도아세톡시)부타노에이트



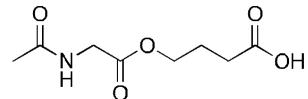
[0697]

[0698] 2-아세트아마이도아세트산(362 mg, 3.09 mmol), DCC(584 mg, 2.83 mmol) 및 DMAP(5 mg)를 DCM(20 mL) 중의 벤질 4-하이드록시부타노에이트(500 mg, 2.58 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안

교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 포화된 수성 NH₄Cl(15 mL)로 세척하고, 유기 상을 분리하고, 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(320 mg, 42%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CD₃OD를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.36 – 7.31 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.17 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.48 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.01 – 1.94 (m, 5 H).

[0699]

화합물 66: 4-(2-아세트아마이도아세톡시)부탄산



[0700]

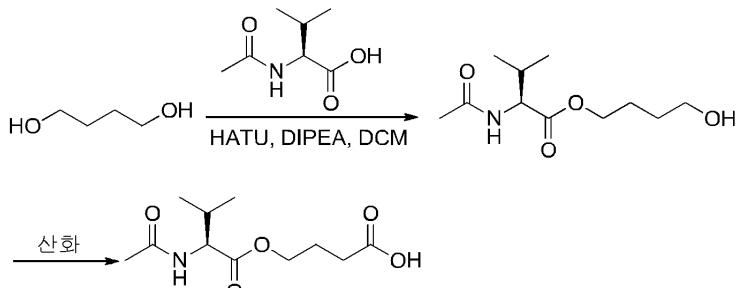
Pd/C(30 mg)를 메탄올(10 mL) 중의 벤질 4-(2-아세트아마이도아세톡시)부타노에이트(280 mg, 0.96 mmol)의 용액에 가하고, 이 반응물을 H₂ 대기 하에 16시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표)(규조토)를 통해 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(110 mg, 57%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CD₃OD를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 1.98 – 1.91 (m, 2 H).

[0702]

실시예 1-67

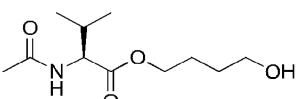
[0703]

[반응식 5]



[0704]

중간체 화합물 67': (S)-4-하이드록시부틸 2-아세트아마이도-3-메틸부타노에이트

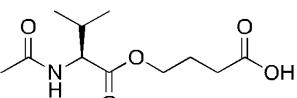


[0706]

HATU(5258 mg, 13.84 mmol) 및 DIPEA(3245 mg, 25.16 mmol)를 DCM(50 mL) 중의 (S)-2-아세트아마이도-3-메틸부탄산(2 g, 12.58 mmol) 및 부탄-1,4-다이올(3396 mg, 37.74 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(600 mg, 21 %)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.96 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J = 5.0, 8.6 Hz, 1 H), 4.26 – 4.11 (m, 2 H), 3.69 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.18 – 2.11 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.79 – 1.72 (m, 2 H), 1.69 – 1.65 (m, 2 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0708]

화합물 67: (S)-4-(2-아세트아마이도-3-메틸부타노일옥시)부탄산



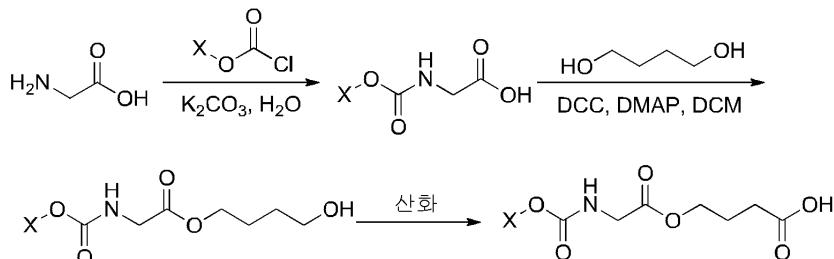
[0709]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 (S)-4-하이드록시부틸 2-아세트아마이도-3-메틸부타노에이트(500 mg,

2.16 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 1 g)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응 혼합물을 이소프로판을 방울로 훈칭하고, EA(10 mL)로 회석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(5 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(190 mg, 36%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1 H), 4.30 -4.24 (m, 1 H), 4.20 -4.14 (m, 1 H), 2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.20 -2.12 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.06 -1.98 (m, 2 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0711]

[반응식 6]

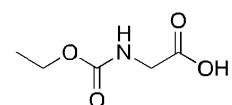


[0712]

실시예 1-68

[0714]

중간체 화합물 68': 2-(에톡시카보닐아미노)아세트산

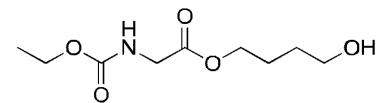


[0715]

에틸 카보노클로리데이트(3.8 g, 34.6 mmol)를 0°C에서 물(40 mL) 중의 글리신(2.0 g, 26.6 mmol) 및 K₂CO₃(9.6 g, 96.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응물을 25°C까지 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 EA(2 x 20 mL)로 추출하였다. 수성 상을 분리하고, 차가운 진한 HCl로 pH 2까지 산성화시키고, 이를 EA(2 x 40 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(3.5 g, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.16 (br. s., 1 H), 4.24 -4.08 (m, 2 H), 4.07 -3.93 (m, 2 H), 1.41 -1.14 (m, 3 H).

[0717]

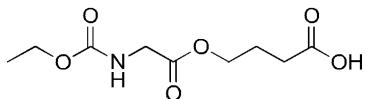
중간체 화합물 68": 4-하이드록시부틸 2-(에톡시카보닐아미노)아세테이트



[0718]

DCM(30 mL) 중의 2-(에톡시카보닐아미노)아세트산(1.0 g, 6.8 mmol), 부탄-1,4-다이올(3.1 g, 34.0 mmol), DCC(1.7 g, 8.2 mmol) 및 DMAP(10 mg)의 혼합물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(5:1 내지 2:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(630 mg, 42%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.16 (br. s., 1 H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.14 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.95 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.83 -1.69 (m, 2 H), 1.69 -1.52 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0720] 화합물 68: 4-(2-(에톡시카보닐)아미노아세톡시)부탄산

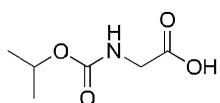


[0721]

[0722] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-(에톡시카보닐아미노)아세테이트(500 mg, 2.3 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 1.5 g)의 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 30분에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응 혼합물을 이소프로판을 방울로 켓침하고, EA(20 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(5 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, DCM/EA(20:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(190 mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.20 (br. s., 1 H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.96 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.04 -1.97 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

[0723] 실시예 1-69

[0724] 중간체 화합물 69': 2-(이소프로폭시카보닐아미노)아세트산

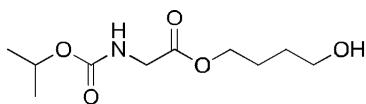


[0725]

[0726] 이소프로필 카보노클로리데이트(2.1 g, 17.3 mmol)를 0°C에서 물(30 mL) 중의 글리신(1.0 g, 13.3 mmol) 및 K₂CO₃(4.8 g, 34.6 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응물을 25°C까지 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 EA(2 x 20 mL)로 추출하였다. 수성상을 분리하고, 차가운 진한 HCl로 pH 2까지 산성화시키고, 이를 EA(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(2.0 g, 93%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.21 (br. s., 1 H), 4.98 -4.89 (m, 1 H), 4.02 -3.96 (m, 2 H), 1.26 -1.23 (m, 6 H).

[0727]

중간체 화합물 69": 4-하이드록시부틸 2-(이소프로폭시카보닐아미노)아세테이트

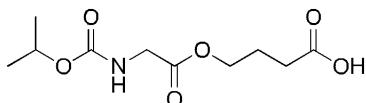


[0728]

[0729] DCM(10 mL) 중의 2-(이소프로폭시카보닐아미노)아세트산(500 mg, 3.1 mmol), 부탄-1,4-다이올(839 mg, 9.3 mmol), DCC(768 mg, 3.7 mmol) 및 DMAP(10 mg)의 혼합물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 합친 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(10:1 내지 1:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 69%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.10 (br. s., 1 H), 4.95 -4.88 (m, 1 H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.95 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.79 -1.72 (m, 2 H), 1.67 -1.57 (m, 2 H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6 H).

[0730]

화합물 69: 4-(2-(이소프로폭시카보닐)아미노아세톡시)부탄산



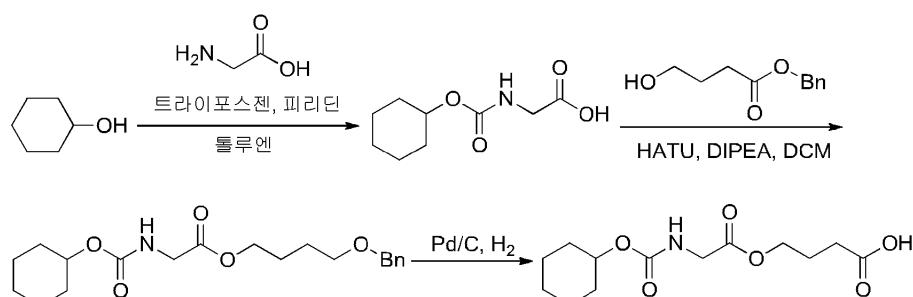
[0731]

[0732]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 2-(이소프로록시카보닐아미노)아세테이트(500 mg, 2.1 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 1.5 g)의 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 30분에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응 혼합물을 이소프로판을 방울로 켄칭하고, EA(20 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(5 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(220 mg, 42%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.13 (br. s., 1 H), 4.95 -4.89 (m, 1 H), 4.22 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.95 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.04 -1.97 (m, 2 H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6 H).

[0733]

[반응식 7]

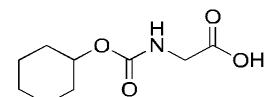


[0734]

실시예 1-70

[0735]

중간체 화합물 70': 2-((사이클로헥실옥시)카보닐아미노)아세트산



[0736]

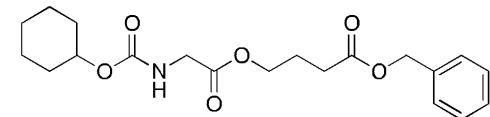
피리딘(1.2g, 15.0 mmol)을 0°C에서 툴루엔(20 mL) 중의 트라이포스젠(3.6 g, 12.0 mmol)의 용액에 적가하고, 형성된 황색 슬러리를 0.5시간 동안 교반하였다. 이후, 툴루엔(10 mL) 중의 사이클로헥산올(1.0 g, 10.0 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 이 반응물을 가온하고, 25°C에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 이어서 물(30 mL)을 가하여 켄칭하였다. 생성된 수성상을 EA(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0737]

조질의 상기 사이클로헥실 카보노클로리데이트를 0°C에서 물(20 mL) 중의 글리신(675 mg, 9.0 mmol) 및 K₂CO₃(3.5 g, 25.0 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응물을 가온하고, 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 EA(2 x 30 mL)로 추출하였다. 수성상을 분리하고, 차가운 진한 HCl로 pH 2까지 산성화시키고, 이를 EA(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(0.9 g, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.14 (br. s., 1 H), 4.79 -4.59 (m, 1 H), 4.07 -3.92 (m, 2 H), 1.95 -1.80 (m, 2 H), 1.73 -1.70 (m, 2 H), 1.61 -1.14 (m, 6 H).

[0738]

중간체 화합물 70": 벤질 4-(2-((사이클로헥실옥시)카보닐아미노)아세톡시)부타노에이트

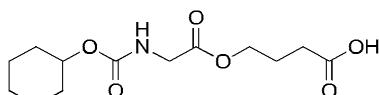


[0739]

DCM(20 mL) 중의 2-((사이클로헥실옥시)카보닐아미노)아세트산(850 mg, 4.2 mmol), 벤질 4-하이드록시부타노에이트(985 mg, 6.3 mmol), HATU(1.9 g, 5.1 mmol) 및 DIPEA(819 mg, 6.3 mmol)의 용액을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고, 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 합친 유기층을

Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(100:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(0.9 g, 56%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.42 - 7.29$ (m, 5 H), 5.12 (s, 2 H), 5.08 (br. s., 1 H), 4.77 - 4.55 (m, 1 H), 4.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 2.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.04 - 1.97 (m, 2 H), 1.87 - 1.85 (m, 2 H), 1.78 - 1.64 (m, 2 H), 1.58 - 1.46 (m, 1 H), 1.46 - 1.14 (m, 5 H).

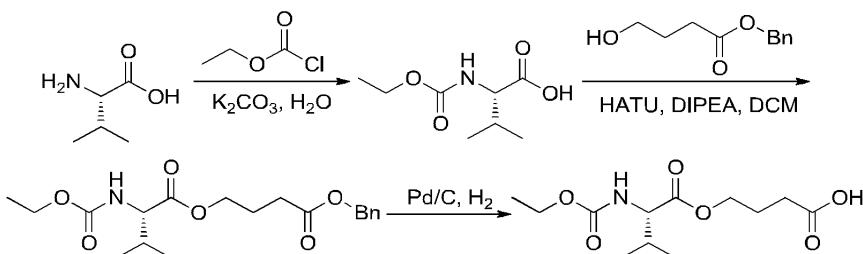
[0743] 화합물 70: 4-(2-(사이클로헥실옥시)카보닐아미노아세톡시)부탄산



[0744]

Pd/C(90 mg)를 EA(10 mL) 중의 벤질 4-(2-(사이클로헥실옥시)카보닐아미노)아세톡시)부타노에이트(900 mg, 2.4 mmol)의 용액에 가했다. 이 반응물을 H_2 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를, PE/EA(10:1 내지 1:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(220 mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 5.13$ (br. s., 1 H), 4.67 - 4.62 (m, 1 H), 4.23 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.05 - 1.98 (m, 2 H), 1.88 - 1.86 (m, 2 H), 1.72 - 1.70 (m, 2 H), 1.59 - 1.47 (m, 1 H), 1.46 - 1.12 (m, 5 H).

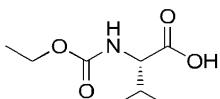
[0746] [반응식 8]



[0747]

[0748] 실시예 1-71

[0749] 중간체 화합물 71': (S)-2-(에톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산

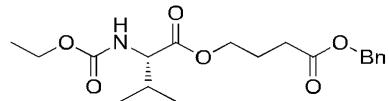


[0750]

에틸 카보노클로리데이트(1.9 g, 17.3 mmol)를 0°C에서 물(30 mL) 중의 L-발린(1.0 g, 8.5 mmol) 및 K_2CO_3 (4.8 g, 34.6 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응물을 가온하고, 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 EA(2 x 20 mL)로 추출하였다. 수성 상을 분리하고, 차가운 진한 HCl로 pH 2까지 산성화시키고, 이를 EA(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물(1.5 g, 60%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 5.12$ (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.33 (dd, $J = 4.6, 9.0$ Hz, 1 H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.32 - 2.11 (m, 1 H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

[0752]

중간체 화합물 71": (S)-4-(벤질옥시)-4-옥소부틸 2-(에톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노에이트



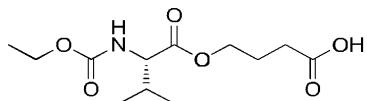
[0753]

[0754]

DCM(20 mL) 중의 (S)-2-(에톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산(536 mg, 2.8 mmol), 벤질 4-하이드록시부타노에이트(500 mg, 2.6 mmol), HATU(1.2 g, 3.1 mmol) 및 DIPEA(499 mg, 3.9 mmol)의 용액을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 회석하고, 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(20:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(370 mg, 39%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.45 -7.46 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.26 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1 H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.46 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.21 -2.07 (m, 1 H), 2.04 -1.97 (m, 2 H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0755]

화합물 71: (S)-4-(2-(에톡시카보닐)아미노)-3-메틸부타노일옥시)부탄산



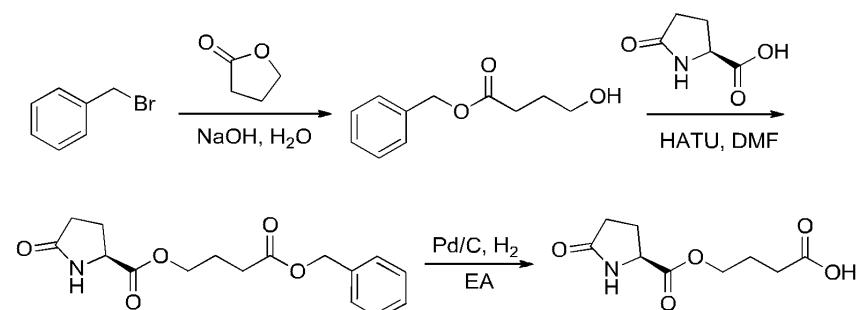
[0756]

[0757]

Pd/C(40 mg)를 EA(10 mL) 중의 (S)-4-(벤질옥시)-4-옥소부틸 2-(에톡시카보닐아미노)-3-메틸부타노에이트(350 mg, 1.0 mmol)의 용액에 가했다. 이 반응물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 여과하고, 여액을 농축하여, 표제 화합물(240 mg, 91%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.16 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.28 -4.10 (m, 5 H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.25 -2.08 (m, 1 H), 2.05 -1.96 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.93 (dd, J = 7.0, 31.4 Hz, 6 H).

[0758]

[반응식 9]

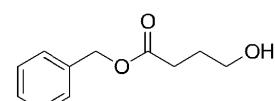


[0759]

실시예 1-72

[0760]

중간체 화합물 72': 벤질 4-하이드록시부타노에이트



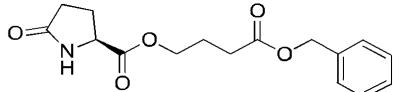
[0761]

H₂O(60 mL) 중의 다이하이드로퓨란-2-(3H)-온(5.1 g, 59.2 mmol) 및 NaOH(2.37 g, 59.2 mmol)의 혼합물을 100 °C 하에 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 이 투명한 용액을 냉각하고, 농축하였다. 생성된 고체를 틀루엔에 혼탁시키고, 농축하여 H₂O를 제거하였다. 생성된 고체를 아세톤(60 mL)에 혼탁시키고, 여기에 TBAF(772 mg, 2.96 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠(12.2 g, 71.1 mmol)을 가했다. 이 반응물을 3시간 동안 가열 환류시켰다.

[0762]

이후, 이 반응 혼합물을 EA(150 mL)와 H₂O(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(2:1 내지 1:2)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(8.5 g, 74%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.37 -7.34 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.94 -1.87 (m, 2 H).

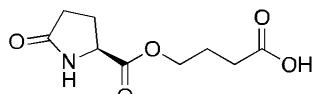
[0764] 중간체 화합물 72": (S)-4-(벤질옥시)-4-옥소부틸 5-옥소피롤리딘-2-카복실레이트



[0765]

[0766] HATU(2.9 g, 7.7 mmol) 및 DIPEA(998 mg, 7.7 mmol)를 DMF(20 mL) 중의 L-파로글루탐산(731 mg, 5.7 mmol) 및 벤질 4-하이드록시부타노에이트(1.0 g, 5.1 mmol)의 용액에 가했다. 이 혼합물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축하고, 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(0.9 g, 57%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.39 -7.33 (m, 5 H), 6.34 (br. s., 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.53 -2.28 (m, 5 H), 2.27 -2.13 (m, 1 H), 2.09 -1.96 (m, 2 H).

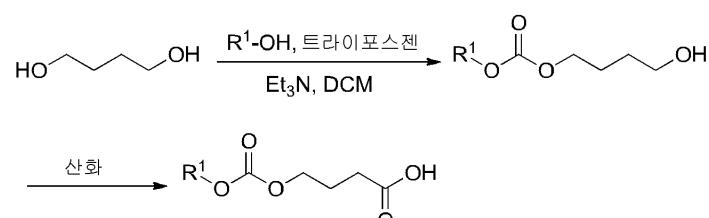
[0767] 화합물 72: (S)-4-(5-옥소피롤리딘-2-카보닐옥시)부탄산



[0768]

[0769] Pd/C(90 mg)를 EA(20 mL) 중의 (S)-4-(벤질옥시)-4-옥소부틸 5-옥소피롤리딘-2-카복실레이트(900 mg, 3.0 mmol)의 용액에 가했다. 이 반응물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여, 표제 화합물(580 mg, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.98 (br. s., 1 H), 4.31 -4.16 (m, 3 H), 2.52 -2.39 (m, 5 H), 2.35 -2.19 (m, 1 H), 2.06 -1.94 (m, 2 H).

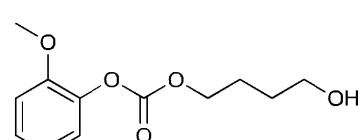
[0770] [반응식 10]



[0771]

[0772] 실시예 1-73

[0773] 중간체 화합물 73': 4-하이드록시부틸 (2-메톡시페닐)카보네이트



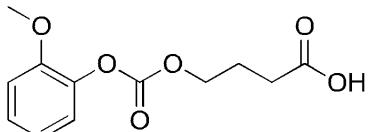
[0774]

[0775] DCM(10 mL) 중의 2-메톡시페놀(1 g, 8.06 mmol) 및 Et₃N(977 mg, 9.68 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 트라이포스젠(788 mg, 2.66 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이후, 이 반응물을 서서히 가온하고, 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(2.18 g, 24.19 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하고, 이어서 이 반응 혼합물을 25°C에서 14시간 동안 교반하였다.

이후, 이 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 분리하고, 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, DCM/EA(10:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(350 mg, 27%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.22$ (*t*, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.13 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.99 – 6.93 (*m*, 2 H), 4.30 (*t*, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.86 (*s*, 3 H), 3.72 (*t*, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 1.89 – 1.82 (*m*, 2 H), 1.75 – 1.68 (*m*, 2 H).

[0776]

화합물 73: 4-((2-메톡시페녹시)카보닐옥시)부탄산



[0777]

[0778]

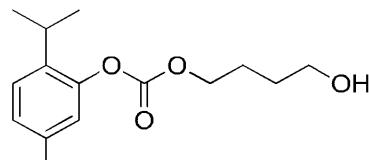
존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 4-하이드록시부틸(2-메톡시페닐)카보네이트(350 mg, 1.46 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 700 mg)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 이소프로판올 방울로 켄칭하고, EA(15 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(5 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, DCM/EA(10:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(180 mg, 49%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.22$ (*t*, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.13 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.99 – 6.93 (*m*, 2 H), 4.33 (*t*, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.86 (*s*, 3 H), 2.55 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.12 – 2.05 (*m*, 2 H).

[0779]

실시예 1-74

[0780]

중간체 화합물 74': 4-하이드록시부틸(2-이소프로필-5-메틸페닐)카보네이트

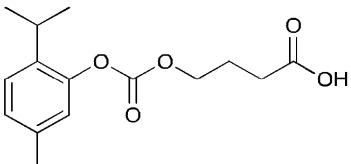


[0781]

[0782]

DCM(10 mL) 중의 2-이소프로필-5-메틸페놀(1 g, 6.67 mmol) 및 Et_3N (741 mg, 7.33 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 트라이포스젠(651 mg, 2.20 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이후, 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(1.8 g, 20 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하고, 이어서 이 반응 혼합물을 0 내지 25°C에서 14시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 분리하고, 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(3:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(900 mg, 51%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.19$ (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.04 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.90 (*s*, 1 H), 4.30 (*t*, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.72 (*t*, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.10 – 3.03 (*m*, 1 H), 2.32 (*s*, 3 H), 1.89 – 1.82 (*m*, 2 H), 1.75 – 1.68 (*m*, 2 H), 1.20 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 6 H).

[0783] 화합물 74: 4-((2-이소프로필-5-메틸페녹시)카보닐옥시)부탄산

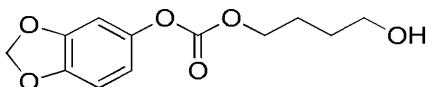


[0784]

[0785] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸(2-이소프로필-5-메틸페닐)카보네이트(900 mg, 3.38 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 1.8 g)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 이소프로판을 방울로 켄칭하고, EA(30 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(10 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, DCM/EA(8:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 53%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.32 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.09 - 3.02 (m, 1 H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.13 - 2.06 (m, 2 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

[0786] 실시예 1-75

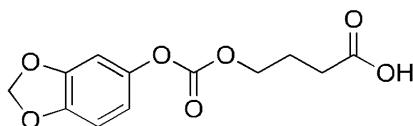
[0787] 중간체 화합물 75': 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일 (4-하이드록시부틸) 카보네이트



[0788]

[0789] DCM(10 mL) 중의 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-올(1 g, 7.25 mmol) 및 Et_3N (878 mg, 8.70 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 트라이포스젠(708 mg, 2.39 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이후, 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(1.96 g, 21.74 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하고, 이어서 이 반응 혼합물을 0 내지 25°C에서 14시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 분리하고, 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하고, 잔사를, DCM/EA(10:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 27%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 4.26 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.85 - 1.78 (m, 2 H), 1.71 - 1.64 (m, 2 H).

[0790] 화합물 75: 4-((벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일옥시)카보닐옥시)부탄산



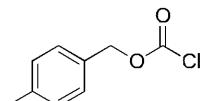
[0791]

[0792] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일 (4-하이드록시부틸) 카보네이트(500 mg, 1.97 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 1 g)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 이소프로판을 방울로 켄칭하고, EA(30 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(10 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, DCM/EA(8:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 57%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 4.30 (t,

$J = 6.2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$, 2.54 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 2.11 -2.05 (m, 2 H).

[0793] 실시예 1-76

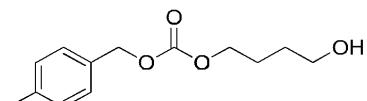
[0794] 중간체 화합물 76': 4-메틸벤질 카보노클로리데이트



[0795]

피리딘(4.86 g, 61.48 mmol)을 0°C에서 툴루엔(100 mL) 중의 트라이포스젠(14.5 g, 49.18 mmol)의 교반된 용액에 가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이후, 툴루엔(50 mL) 중의 p-톨릴메탄올(5 g, 40.98 mmol)의 용액을 30분 동안 적가하고, 이어서 반응을 0°C에서 추가로 1시간 동안 진행시켰다. 이 반응 혼합물을 물(50 mL)과 EA(100 mL) 사이에 분배하고, 유기 상을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(10: 1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(6 g, 79%)을 무색 오일로서 수득하였다.

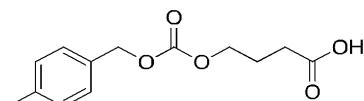
[0797] 중간체 화합물 76": 4-하이드록시부틸 4-메틸벤질 카보네이트



[0798]

DCM(20 mL) 중의 4-메틸벤질 카보노클로리데이트(3 g, 16.30 mmol)를 0°C에서 DCM(40 mL) 중의 Et_3N (5 g, 49.50 mmol) 및 부탄-1,4-다이올(4.4 g, 48.89 mmol)의 교반된 용액에 15분 동안 적가하였다. 이 반응물을 25 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 수성 상을 분리하였다. 생성 유기 상을 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하고, 잔사를, PE/EA(3:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 18%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.28$ (d, $J = 8.0 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 7.17 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 5.11 (s, 2 H), 4.18 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 3.67 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 2.35 (s, 3 H), 1.80 -1.73 (m, 2 H), 1.68 -1.61 (m, 2 H).

[0800] 화합물 76: 4-((4-메틸벤질)옥시카보닐옥시)부탄산

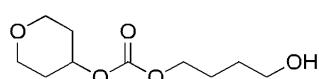


[0801]

존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 4-하이드록시부틸 4-메틸벤질 카보네이트(700 mg, 2.94 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 1.4 g)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 이소프로판을 방울로 켄칭하고, EA(20 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(10 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(2:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 54%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.28$ (d, $J = 8.0 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 7.17 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 5.11 (s, 2 H), 4.20 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 2.47 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 2.35 (s, 3 H), 2.03 -1.96 (m, 2 H).

[0803] 실시예 1-77

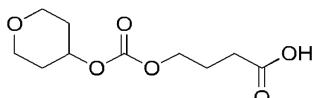
[0804] 중간체 화합물 77': 4-하이드록시부틸 (테트라하이드로-2H-피란-4-일) 카보네이트



[0805]

[0806] DCM(10 mL) 중의 테트라하이드로-2H-페란-4-올(1.0 g, 9.8 mmol) 및 Et₃N(1.2 g, 11.8 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 트라이포스젠(1.0 g, 3.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 이 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 슬러리를 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(2.7 g, 29.4 mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 생성 혼합물을 25°C로 서서히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(10 mL)로 켄칭하고, 분리하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(10:1 내지 1:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(380 mg, 18%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.82 -4.78 (m, 1 H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.97 -3.92 (m, 2 H), 3.69 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.70 -3.53 (m, 2 H), 2.06 -1.93 (m, 2 H), 1.87 -1.59 (m, 6 H).

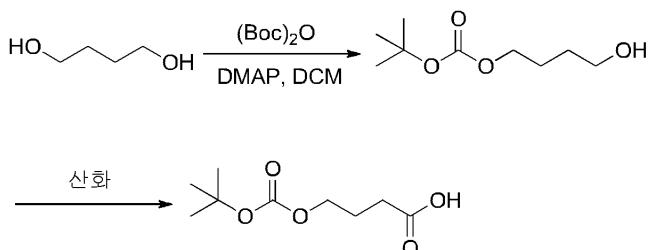
[0807] 화합물 77: 4-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시카보닐옥시)부탄산



[0808]

[0809] 존스 시약을 아세톤(6 mL) 중의 4-하이드록시부틸(테트라하이드로-2H-페란-4-일) 카보네이트(300 mg, 1.4 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 0.6 g)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 이소프로판을 방울로 켄칭하고, EA(20 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(20 mL)로 세척하고, 합친 여액을 염수(10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(50:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(110 mg, 34%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.84 -4.77 (m, 1 H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.03 -3.86 (m, 2 H), 3.64 -3.44 (m, 2 H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.05 -1.88 (m, 4 H), 1.79 -1.70 (m, 2 H).

[0810] [반응식 11]



[0811]

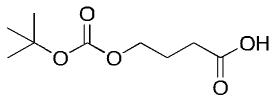
[0812] 실시예 1-78

[0813] 중간체 화합물 78': 3급-부틸(4-하이드록시부틸) 카보네이트

[0814]

[0815] (Boc)₂O(2.05 g, 9.4 mmol) 및 DMAP(100 mg)를 DCM(100 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(10 g, 111.11 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl(20 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(10:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1 g, 56%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.68 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.79 -1.72 (m, 2 H), 1.69 -1.62 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.34 (t, J = 5.2 Hz, 1 H).

[0816] 화합물 78: 4-(3급-부톡시카보닐옥시)부탄산

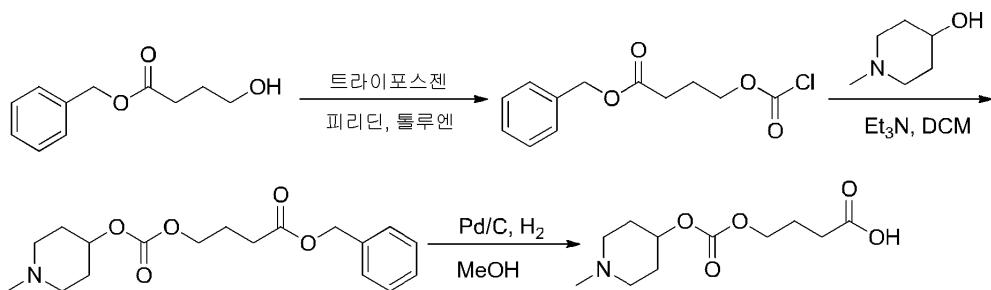


[0817]

[0818] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 3급-부틸(4-하이드록시부틸) 카보네이트(800 mg, 4.21 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 6:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 58%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 4.12 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.49 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.03 -1.96 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H).

[0819]

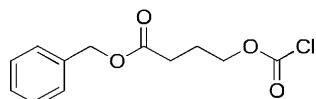
[반응식 12]



[0820]

[0821] 실시예 1-79

[0822] 중간체 화합물 79': 벤질 4-(클로로카보닐옥시)부타노에이트

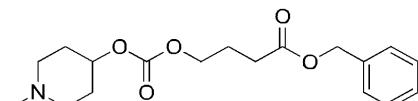


[0823]

[0824] 피리дин(305 mg, 3.9 mmol)을 0°C에서 톨루엔(10 mL) 중의 트라이포스젠(976 mg, 3.4 mmol)의 용액에 천천히 가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔(5 mL) 중의 벤질 4-하이드록시부타노에이트(500 mg, 2.6 mmol)의 용액을 상기 형성된 슬러리에 0°C에서 가했다. 이 반응물을 가온하고, 25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 물(15 mL)과 EA(15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하여 연황색 오일을 수득하고, 이를, PE/EA(20:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(490 mg, 74%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.43 -7.27 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 4.37 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.12 -2.05 (m, 2 H).

[0825]

[0825] 중간체 화합물 79": 벤질 4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시카보닐옥시)부타노에이트

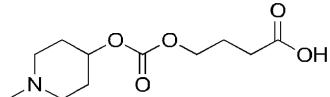


[0826]

[0827] DCM(5 mL) 중의 벤질 4-(클로로카보닐옥시)부타노에이트(500 mg, 1.95 mmol) 및 Et₃N(395 mg, 3.91 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(5 mL) 중의 1-메틸피페리딘-4-올(225 mg, 1.96 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 생성된 수성 상을 분리하고, DCM(5 mL)으로 추출하

였다. 합친 유기 상을 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(240 mg, 37%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.43 - 7.29$ (m, 5 H), 5.12 (s, 2 H), 4.77 (br. s., 1 H), 4.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.84 - 2.65 (m, 4 H), 2.51 - 2.47 (m, 5 H), 2.18 - 1.99 (m, 4 H), 1.98 - 1.83 (m, 2 H).

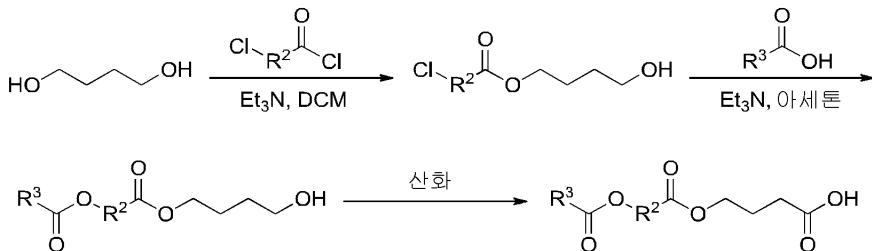
[0828] 화합물 79: 4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시카보닐옥시)부탄산



[0829]

[0830] Pd/C (40 mg)를 메탄올(3 mL) 중의 벤질 4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시카보닐옥시)부타노에이트(200 mg, 0.6 mmol)의 용액에 가했다. 이 혼합물을 H_2 대기 하에 25°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 혼합물을 셀라이트(등록상표)(규조토)를 통해 여과하고, 여과된 케이크를 메탄올(3 mL)로 세척하였다. 합친 여액을 농축하고, 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(15 mg, 10%)을 결정질 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 4.92$ (br. s., 1 H), 4.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.19 (br. s., 4 H), 2.77 (s, 3 H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.35 - 2.20 (m, 2 H), 2.13 - 2.08 (m, 2 H), 2.05 - 1.98 (m, 2 H).

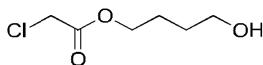
[0831] [반응식 13]



[0832]

[0833] 실시예 1-80

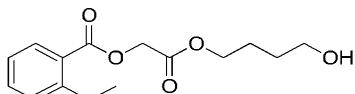
[0834] 중간체 화합물 80': 4-하이드록시부틸 2-클로로아세테이트



[0835]

[0836] DCM(10 mL) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(5 g, 44.25 mmol)의 용액을 0°C 에서 DCM(40 mL) 중의 부탄-1,4-다이올(19.9 g, 221.11 mmol) 및 Et_3N (8.9 g, 88.5 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 이 반응물을 서서히 가온하고, 0 내지 25°C 에서 16시간에 걸쳐 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 H_2O 로 희석하고(20 mL) 및 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플레이시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(3.2 g, 44%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 4.24$ (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 1.82 - 1.75 (m, 2 H), 1.68 - 1.61 (m, 2 H).

[0837] 중간체 화합물 80": 2-(4-하이드록시부톡시)-2-옥소에틸 2-에틸벤조에이트



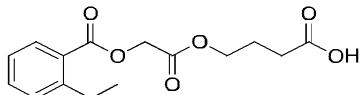
[0838]

[0839] Et_3N (365 mg, 3.61 mmol) 및 4-하이드록시부틸 2-클로로아세테이트(300 mg, 1.81 mmol)를 아세톤(10 mL) 중의

2-에틸벤조산(542 mg, 3.61 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 DCM(20 mL)과 H₂O(10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(6:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(175 mg, 35%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.02 -7.95 (m, 1 H), 7.49 -7.44 (m, 1 H), 7.32 -7.24 (m, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.08 -2.97 (m, 2 H), 1.81 -1.74 (m, 2 H), 1.67 -1.60 (m, 2 H), 1.28 -1.22 (m, 3 H).

[0840]

화합물 80: 4-(2-(2-에틸벤조일옥시)아세톡시)부탄산



[0841]

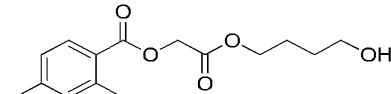
[0842] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 2-(4-하이드록시부톡시)-2-옥소에틸 2-에틸벤조에이트(170 mg, 0.61 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(90 mg, 51%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.31 -7.25 (m, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.28 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.47 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.06 -1.99 (m, 2 H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).

[0843]

실시예 1-81

[0844]

중간체 화합물 81': 2-(4-하이드록시부톡시)-2-옥소에틸 2,4-다이메틸벤조에이트

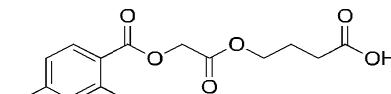


[0845]

[0846] Et₃N(364 mg, 3.6 mmol) 및 4-하이드록시부틸 2-클로로아세테이트(300 mg, 1.81 mmol)를 아세톤(10 mL) 중의 2,4-다이메틸벤조산(405 mg, 2.7 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 DCM(20 mL)과 H₂O(10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(6:1)를 사용하는 실리카 겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(350 mg, 69%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.08 -7.06 (m, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.80 -1.73 (m, 2 H), 1.66 -1.60 (m, 2 H), 1.44 (br. s., 1 H).

[0847]

화합물 81: 4-(2-(2,4-다이메틸벤조일옥시)아세톡시)부탄산



[0848]

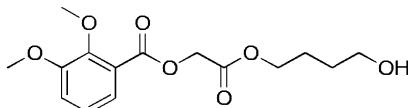
[0849] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(10 mL) 중의 2-(4-하이드록시부톡시)-2-옥소에틸 2,4-다이메틸벤조에이트(300 mg, 1.07 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에

걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용

하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(150 mg, 48%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.18 -7.06 (m, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.27 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.06 -2.00 (m, 2 H).

[0850] 실시예 1-82

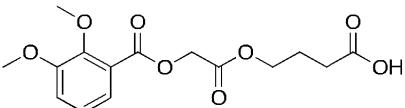
[0851] 중간체 화합물 82': 2-(4-하이드록시부톡시)-2-옥소에틸 2,3-다이메톡시벤조에이트



[0852]

[0853] Et₃N(364 mg, 3.6 mmol) 및 4-하이드록시부틸 2-클로로아세테이트(300 mg, 1.81 mmol)를 아세톤(10 mL) 중의 2,3-다이메톡시벤조산(655 mg, 3.6 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 DCM(20 mL)과 H₂O(10 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기상을 포화된 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(2:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 35%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.43 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1 H), 7.14 -7.08 (m, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 4.25 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.81 -1.74 (m, 2 H), 1.67 -1.60 (m, 2 H).

[0854] 화합물 82: 4-(2-(2,3-다이메톡시벤조일옥시)아세톡시)부탄산

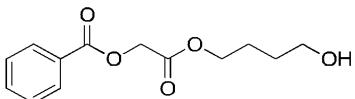


[0855]

[0856] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 2-(4-하이드록시부ток시)-2-옥소에틸 2,3-다이메톡시벤조에이트(200 mg, 0.64 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(5:1 내지 2:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(100 mg, 48%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.43 (dd, J = 2.6, 7.0 Hz, 1 H), 7.14 -7.09 (m, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.06 -1.99 (m, 2 H).

[0857] 실시예 1-83

[0858] 중간체 화합물 83': 2-(4-하이드록시부ток시)-2-옥소에틸 벤조에이트

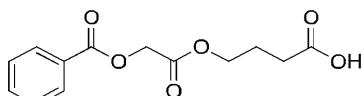


[0859]

[0860] Et₃N(364 mg, 3.6 mmol) 및 4-하이드록시부틸 2-클로로아세테이트(300 mg, 1.81 mmol)를 아세톤(10 mL) 중의 벤조산(439 mg, 3.6 mmol)의 교반된 용액에 가했다. 이 반응물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반

옹 혼합물을 DCM(20 mL)과 H₂O(10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 분리하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합친 유기 상을 포화된 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔사를, Hex/EA(6:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(260 mg, 57%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.25 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.80 -1.73 (m, 2 H), 1.66 -1.59 (m, 2 H).

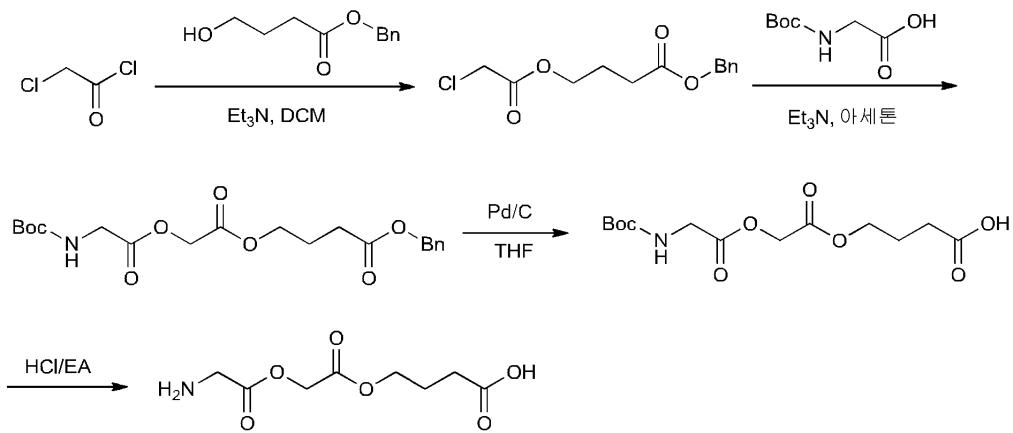
[0861] 화합물 83: 4-(2-(벤조일옥시)아세톡시)부탄산



[0862]

[0863] 존스 시약을 0°C에서 아세톤(5 mL) 중의 2-(4-하이드록시부톡시)-2-옥소에틸 벤조에이트(250 mg, 0.99 mmol) 및 셀라이트(등록상표)(규조토, 2 g)의 교반된 혼합물에 한꺼번에 가했다. 반응을 0°C에서 1시간에 걸쳐 진행시키고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응물을 iPrOH 방울로 켄칭하고, EA(10 mL)로 희석하고, 이어서 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 포화된 염수(2 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, Hex/EA(10:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(140 mg, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 4.27 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.05 -1.98 (m, 2 H).

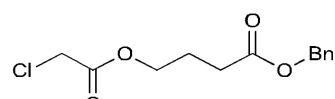
[0864] [반응식 14]



[0865]

[0866] 실시예 1-84

[0867] 중간체 화합물 84': 벤질 4-(2-클로로아세톡시)부타노에이트

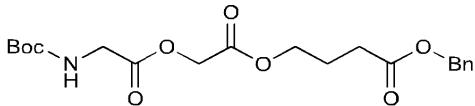


[0868]

[0869] DCM(10 mL) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(865 mg, 7.65 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 벤질 4-하이드록시부타노에이트(1350 mg, 6.96 mmol) 및 Et₃N(1406 mg, 13.92 mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 가했다. 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 이 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하였다. 유기 상을 수집하고, 염수(5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(8:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(977 mg, 52%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR

을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.41 - 7.30$ (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 2.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.07 - 2.00 (m, 2 H).

[0870] 중간체 화합물 84': 벤질 4-(2-2-(3급-부톡시카보닐)아미노아세톡시아세톡시)부타노에이트

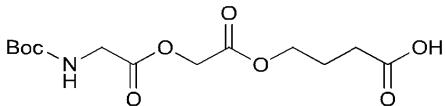


[0871]

[0872] 아세톤(10 mL) 중의 2-(3급-부톡시카보닐아미노)아세트산(654 mg, 3.74 mmol), Et_3N (686 mg, 6.79 mmol) 및 벤질 4-(2-클로로아세톡시)부타노에이트(917 mg, 3.40 mmol)의 용액을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 혼합물을 EA(30 mL) 및 물(10 mL)로 희석하고, 수성상을 분리하고, 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(5:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.16 g, 84%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.41 - 7.32$ (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 5.01 (br. s., 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.05 - 1.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H).

[0873]

중간체 화합물 84'': 2,2-다이메틸-4,7,10-트라이옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자펜타데칸-15-산

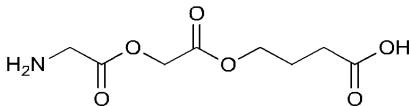


[0874]

[0875] Pd/C (100 mg)를 THF(10 mL) 중의 벤질 4-(2-2-(3급-부톡시카보닐)아미노아세톡시아세톡시)부타노에이트(1 g, 2.44 mmol)의 교반된 용액에 가하고, 이 혼합물을 H_2 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표)(규조토)를 통해 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하고, 합친 여액을 농축하였다. 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(600 mg, 77%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 5.11$ (br. s., 1 H), 4.70 (s, 2 H), 4.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 4.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.10 - 2.02 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

[0876]

화합물 84: 4-(2-(2-아미노아세톡시)아세톡시)부탄산

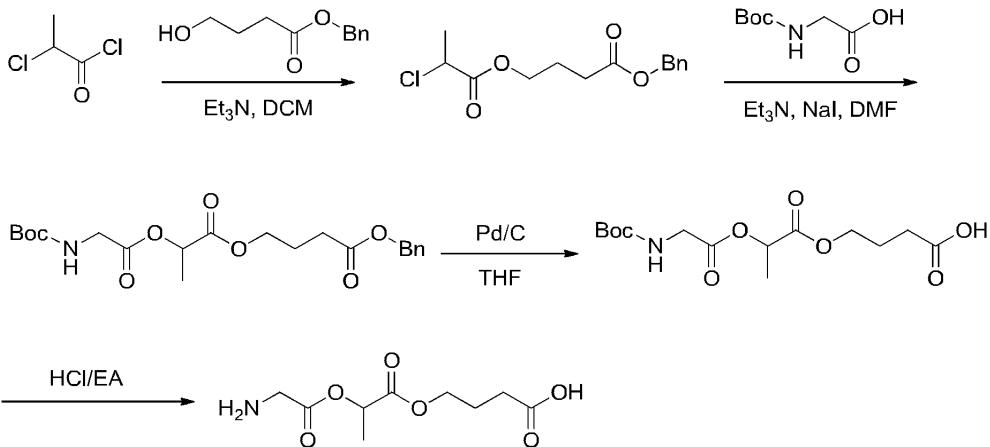


[0877]

[0878] 2,2-다이메틸-4,7,10-트라이옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자펜타데칸-15-산(600 mg, 1.88 mmol)을 HCl/EA (6 mL, 약 2 M)에 용해시키고, 이 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 Et_2O (5 mL)로 세척하여, 표제 화합물(450 mg, 94%)을 HCl 염 형태로 결정질 고체로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 D_2O 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 4.84$ (s, 2 H), 4.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.98 - 1.91 (m, 2 H).

[0879]

[반응식 15]



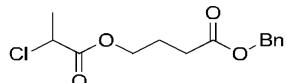
[0880]

[0881]

실시예 1-85

[0882]

중간체 화합물 85': 벤질 4-(2-클로로프로파노일옥시)부타노에이트



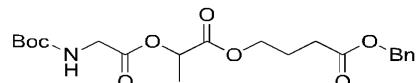
[0883]

[0884]

DCM(10 mL) 중의 2-클로로프로파노일 클로라이드(1080 mg, 8.50 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 벤질 4-하이드록시부타노에이트(1.5 g, 7.73 mmol) Et_3N (1562 mg, 15.47 mmol)의 교반된 용액에 적가하고, 이 반응물을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 수성상을 분리하고, 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(8:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.38 g, 63%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.41 - 7.30$ (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.07 - 2.00 (m, 2 H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

[0885]

중간체 화합물 85": 벤질 4-(2-(2-(3급-부톡시카보닐)아미노아세토xy)프로파노일옥시)부타노에이트



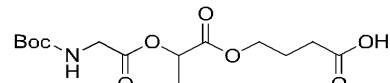
[0886]

[0887]

Et_3N (782 mg, 7.75 mmol) 및 NaI (20 mg)를 DMF(15 mL) 중의 2-(3급-부톡시카보닐)아세트산(746 mg, 4.26 mmol) 및 벤질 4-(2-클로로프로파노일옥시)부타노에이트(1.1 g, 3.87 mmol)의 교반된 용액에 가하고, 이 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 혼합물을 농축하고, 잔사를 EA(20 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 분리하고, 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를, PE/EA(5:1)를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(1.1 g, 69%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: $\delta = 7.43 - 7.29$ (m, 5 H), 5.15 - 5.09 (m, 3 H), 5.00 (br. s., 1 H), 4.19 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.06 (dd, $J = 6.0, 18.4$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J = 5.0, 14.2$ Hz, 1 H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.03 - 1.97 (m, 2 H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H).

[0888]

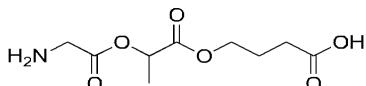
중간체 화합물 85'''': 2,2,9-트라이메틸-4,7,10-트라이옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자펜타데칸-15-산



[0889]

[0890] Pd/C(100 mg)를 THF (10 mL) 중의 벤질 4-(2-(2-부톡시카보닐)아미노아세톡시)프로파노일옥시)부타노에이트 (1.1 g, 2.60 mmol)의 교반된 용액에 가하고, 이 반응 혼합물을 H_2 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표)(규조토)를 통해 여과하고, 여과된 케이크를 EA(5 mL)로 세척하였다. 합친 여액을 농축하고, 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(800 mg, 92%)을 무색 오일로서 수득하였다. 1H NMR을 400MHz에서 용매로서 $CDCl_3$ 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.21 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.12 (br. s., 1 H), 4.29 -4.09 (m, 3 H), 3.94 (dd, J = 4.6, 18.8 Hz, 1 H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.09 -1.98 (m, 2 H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H).

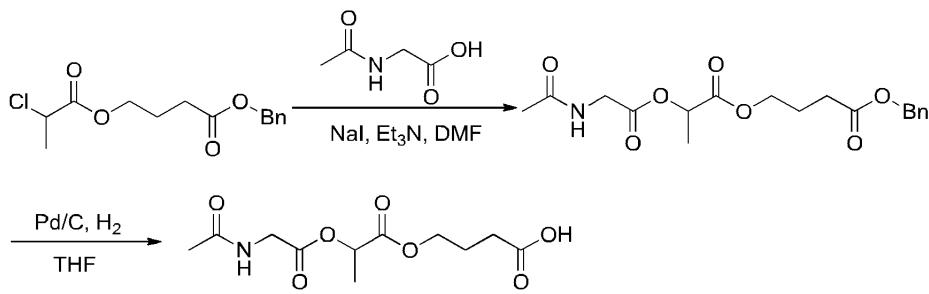
[0891] 화합물 85: 4-(2-(2-아미노아세톡시)프로파노일옥시)부탄산



[0892]

[0893] 2,2,9-트라이메틸-4,7,10-트라이옥소-3,8,11-트라이옥사-5-아자펜타데칸-15-산(770 mg, 2.31 mmol)을 0°C에서 HCl/EA(10 mL, 약 2 M)에 용해시키고, 이 용액을 25°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 분취용-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(48 mg, 9%)을 HCl 염 형태로 무색 오일로서 수득하였다. 1H NMR을 400MHz에서 용매로서 D_2O 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 5.26 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.23 (dt, J = 2.8, 6.0 Hz, 2 H), 4.00 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.01 -1.91 (m, 2 H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

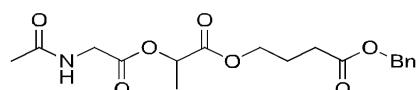
[0894] [반응식 16]



[0895]

실시예 1-86

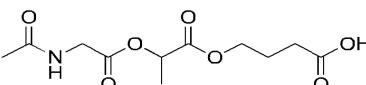
[0896] 중간체 화합물 86': 벤질 4-(2-(2-아세트아마이도아세톡시)프로파노일옥시)부타노에이트



[0897]

[0899] DMF(5 mL) 중의 벤질 4-(2-클로로프로파노일옥시)부타노에이트(500 mg, 1.76 mmol), 2-아세트아마이도아세트산(260 mg, 2.22 mmol), NaI(138 mg, 0.92 mmol) 및 Et_3N (0.52 mL, 3.69 mmol)의 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를, PE/EA(5:1)를 사용하는 실리카 겔 플레이시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 78%)을 무색 오일로서 수득하였다. 1H NMR을 400MHz에서 용매로서 $CDCl_3$ 를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.39 -7.31 (m, 5 H), 6.01 (br. s., 1 H), 5.13 (s, 2 H), 5.10 (t, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.25 -4.18 (m, 3 H), 4.03 (dd, J = 4.8, 18.8 Hz, 1 H), 2.44 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.04 -1.97 (m, 5 H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

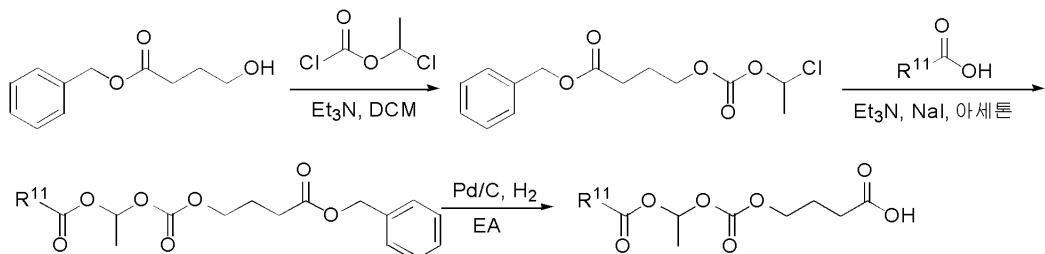
[0900] 화합물 86: 4-(2-(2-아세트아마이도아세톡시)프로파노일옥시)부탄산



[0901]

[0902] Pd/C(150 mg)를 THF (10 mL) 중의 벤질 4-(2-(2-아세트아마이도아세톡시)프로파노일옥시)부타노에이트(500 mg, 1.37 mmol)의 교반된 용액에 가하고, 이 반응물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를, PE/EA(1:50)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(280 mg, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 d6-DMSO를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 12.15 (s, 1 H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.02 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.12 -4.06 (m, 2 H), 3.93 (dd, J = 6.2, 17.8 Hz, 1 H), 3.84 (dd, J = 6.0, 17.6 Hz, 1 H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.85 (s, 3 H), 1.84 -1.77 (m, 2 H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

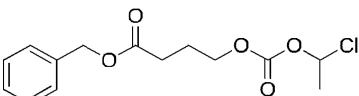
[0903] [반응식 17]



[0904]

[0905] 실시예 1-87

[0906] 중간체 화합물 87': 벤질 4-((1-클로로에톡시)카보닐옥시)부타노에이트

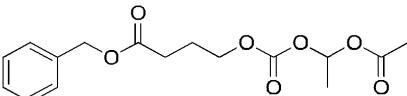


[0907]

[0908] 1-클로로에틸 카보노클로리데이트(1.0 g, 7.2 mmol)를 -5°C 내지 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 벤질 4-하이드록시부타노에이트(1.0 g, 5.2 mmol) 및 Et₃N(1.1 mL, 1.7 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 이후, 이 반응물을 물(5 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔사를, PE/EA(20:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(680 mg, 44%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.39 -7.33 (m, 5 H), 6.41 (q, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.26 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.49 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.09 -2.02 (m, 2 H), 1.82 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

[0909]

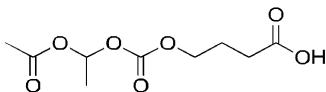
[0909] 중간체 화합물 87": 벤질 4-((1-아세톡시에톡시)카보닐옥시)부타노에이트



[0910]

[0911] 아세톤(4 mL) 중의 벤질 4-((1-클로로에톡시)카보닐옥시)부타노에이트(180 mg, 598 μmol), 아세트산(720 mg, 12.0 mmol) 및 Et₃N(151 mg, 1.5 mmol)의 용액을 2일 동안 가열 환류시켰다. 이 반응물을 EA(20 mL)로 희석하고, 물(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔사를, PE/EA(10:1 내지 3:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(120 mg, 64%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.38 -7.33 (m, 5 H), 6.74 (q, J = 3.6 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.48 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.06 -2.01 (m, 2 H), 1.51 (d, J = 3.6 Hz, 3 H).

[0912] 화합물 87: 4-((1-아세톡시에톡시)카보닐옥시)부탄산



[0913]

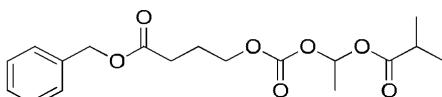
[0914] Pd/C(10 mg)를 EA(2 mL) 중의 벤질 4-((1-아세톡시에톡시)카보닐옥시)부타노에이트(110 mg, 339 μmol)의 혼합물에 가했다. 이 반응물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여, 표제 화합물(70 mg, 88%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.75 (q, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.23 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.06 -1.99 (m, 2 H), 1.52 (d, J = 5.2 Hz, 3 H).

[0915]

실시예 1-88

[0916]

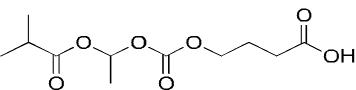
중간체 화합물 88': 벤질 4-(1-(이소부티릴옥시)에톡시카보닐옥시)부타노에이트



[0917]

[0918] 아세톤(6 mL) 중의 벤질 4-((1-클로로에톡시)카보닐옥시)부타노에이트(300 mg, 998 μmol), 이소부티르산(879 mg, 10.0 mmol), NaI(179 mg, 1.2 mmol) 및 Et₃N(121 mg, 1.2 mmol)의 용액을 2일 동안 가열 환류시켰다. 이후, 이 반응 혼합물을 EA(20 mL)로 희석하고, 포화된 NaHCO₃(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔사를, PE/EA(50:1 내지 5:1)를 사용하는 실리카 겔 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 85%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.42 -7.29 (m, 5 H), 6.74 (q, J = 5.2 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.58 -2.51 (m, 1 H), 2.48 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.06 -2.00 (m, 2 H), 1.51 (d, J = 5.6 Hz, 3 H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).

[0919] 화합물 88: 4-(1-(이소부티릴옥시)에톡시카보닐옥시)부탄산



[0920]

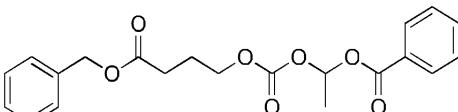
[0921] Pd/C(28 mg)를 EA(6 mL) 중의 벤질 4-(1-(이소부티릴옥시)에톡시카보닐옥시)부타노에이트(280 mg, 795 μmol)의 혼합물에 가했다. 이 반응물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여, 표제 화합물(200 mg, 96%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.74 (q, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.60 -2.53 (m, 1 H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.06 -1.99 (m, 2 H), 1.52 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

[0922]

실시예 1-89

[0923]

중간체 화합물 89': 1-((4-벤질옥시-4-옥소부톡시)카보닐옥시)에틸 벤조에이트

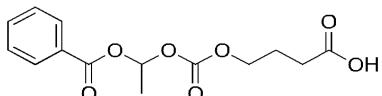


[0924]

[0925] 아세톤(6 mL) 중의 벤질 4-((1-클로로에톡시)카보닐옥시)부타노에이트(300 mg, 998 μmol), 벤조산(244 mg, 2.0 mmol), NaI(179 mg, 1.2 mmol) 및 Et₃N(121 mg, 1.2 mmol)의 용액을 3일 동안 가열 환류시켰다. 이후, 이

반응물을 EA(20 mL)로 희석하고, 포화된 NaHCO₃(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔사를, PE/EA(100:1 내지 10:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(240 mg, 62%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.39 -7.28 (m, 5 H), 7.02 (q, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.32 -4.12 (m, 2 H), 2.48 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.07 -1.97 (m, 2 H), 1.65 (d, J = 5.6 Hz, 3 H).

[0926] 화합물 89: 4-(1-(벤조일옥시)에톡시카보닐옥시)부탄산



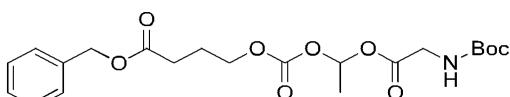
[0927]

[0928] Pd/C(20 mg)를 EA(4 mL) 중의 1-((4-벤질옥시-4-옥소부톡시)카보닐옥시)에틸 벤조에이트(200 mg, 518 μmol)의 혼합물에 가했다. 이 반응물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여, 표제 화합물(120 mg, 78%)을 점착성 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.03 (q, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.06 -1.99 (m, 2 H), 1.66 (d, J = 5.6 Hz, 3 H).

[0929] 실시예 1-90

[0930]

중간체 화합물 90': 벤질 4-(3,10,10-트라이메틸-5,8-다이옥소-2,4,9-트라이옥사-7-아자운데칸-1-오일옥시)부타노에이트

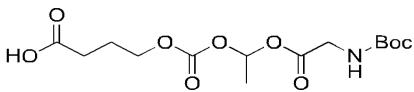


[0931]

[0932] 아세톤(10 mL) 중의 벤질 4-((1-클로로에톡시)카보닐옥시)부타노에이트(450 mg, 1.5mmol), 2-(3급-부톡시카보닐 아미노)아세트산(524 mg, 3.0 mmol), NaI(449 mg, 3.0 mmol) 및 Et₃N(182 mg, 1.8 mmol)의 용액을 3일 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를, PE/EA(10:1 내지 1:1)를 사용하는 실리카 젤 플래시 칼럼으로 정제하여, 표제 화합물(390 mg, 59%)을 무색 점착성 오일로서 수득하였다. ¹H NMR 을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 7.39 -7.31 (m, 5 H), 6.80 (q, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.97 (br. s., 1 H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.03 -3.84 (m, 2 H), 2.48 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.06 -2.00 (m, 2 H), 1.53 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H).

[0933]

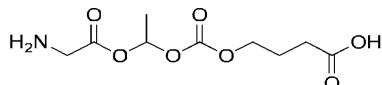
중간체 화합물 90": 2,2,9-트라이메틸-4,7,11-트라이옥소-3,8,10,12-테트라옥사-5-아자헥사데칸-16-산



[0934]

[0935] Pd/C(38 mg)를 EA(8 mL) 중의 벤질 4-(3,10,10-트라이메틸-5,8-다이옥소-2,4,9-트라이옥사-7-아자운데칸-1-오일옥시)부타노에이트(380 mg, 865 μmol)의 혼합물에 가했다. 이 반응물을 H₂ 대기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후, 이 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여, 표제 화합물(280 mg, 93%)을 점착성 오일로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 CDCl₃를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.82 (q, J = 5.2 Hz, 1 H), 5.03 (br. s., 1 H), 4.34 -4.15 (m, 2 H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.49 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.13 -1.96 (m, 2 H), 1.54 (d, J = 5.6 Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H).

[0936] 화합물 90: 4-(1-(2-아미노아세톡시)에톡시카보닐옥시)부탄산



[0937]

[0938] HCl/EA(5 mL, 약 2 M) 중의 2,2,9-트라이메틸-4,7,11-트라이옥소-3,8,10,12-테트라옥사-5-아자헥사데칸-16-산(280 mg, 802 μmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 침전물이 형성되었으며, 이를 여과하였다. 여과된 케이크를 EA(10 mL)로 세척하고, 이어서 진공 중에서 건조하여, 표제 화합물(168 mg, 84%)을 HCl 염 형태의 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR을 400MHz에서 용매로서 D₂O를 사용하여 수행함으로써, 표제 화합물의 특성을 분석하였으며, 결과는 다음과 같다: δ = 6.81 (q, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.98 - 1.92 (m, 2 H), 1.52 (d, J = 5.2 Hz, 3 H).

[0939]

실시예 2: 시험 화합물의 대사 안정성 분석

[0940]

래트/인간 간 S9 분획의 대사 안정성 분석

[0941]

래트/인간 간 S9 분획의 대사 안정성 분석에 대한 프로토콜을 사용하여, 본원의 화합물의 반감기($T_{1/2}$), 및 시험관 내에서 전구약물로부터 GHB로 전환되는 상기 화합물의 방출 효율을 결정하였다.

[0942]

하기는 S9 분석에 대한 연구 개요이다: 1) GHB 방출 효율 분석을 위해, 혼합된 성별로 모아진(pooled) 간 S9 분획(인간 또는 래트)을 상업적 판매처(예컨대, 제노테크(Xenotech))로부터 입수하고, 사용 이전에 -80°C에 저장하였다. 2) 포스페이트 완충액, 초순수 H₂O, MgCl₂ 용액 및 간 S9 분획을 함유하는 배양 플레이트 내에서 마스터 용액을 제조하여, S9 분획을 1 mg/mL의 최종 농도로 유지하였다. 이 혼합물을 37°C의 수욕 내에서 5분 동안 예비-가온하였다. 3) 4 μL의 500 μM 시험 화합물 용액을 상기 마스터 용액 플레이트에 5 μM 시험 화합물의 최종 농도로 가했다. 반응을 40 μL의 10 mM NADPH를 가하여 개시하고, 37°C에서 수행하였다. 4) 반응 용액의 50 μL 분취량을 취하고, 상이한 시점(예컨대, 0, 15, 30, 45 및 60분)에 새로운 플레이트에 넣고, 60 rpm에서 진탕 하에 37°C의 수욕 내에서 배양하였다. 200 μL의 차가운 켄칭 용액(내부 표준물을 함유하는 메탄올)을 지정된 시점에 가하여 반응을 종결시켰다. 상기 플레이트를 4°C에서 40분 동안 3220 g로 원심분리하여 단백질을 침전시켰다. 5) 100 μL의 상청액을 새로운 플레이트로 옮겼다. 상기 상청액을 LC/MS 신호 반응 및 피크 형태에 따라 물로 희석하고, 잘 혼합하고, 시험 화합물 및 GHB의 측정에 대해 LC/MS/MS를 이용하여 분석하였다. 이어서, 측정 결과를, 시험 화합물의 반감기($T_{1/2}$) 및 S9 분획 내에서 GHB로의 이의 전환 효율의 계산에 사용하였다. GHB 방출 효율을, (검출된 GHB 양)/(시험 화합물에 의해 방출될 수 있는 GHB의 총량)에 의해 계산하였다. 데이터를 하기 표 1에 도시한다.

[0943]

표 1: 인간 및 래트 간 S9 분획에서의 시험 화합물의 대사 안정성

시험 화합물	종	$T_{1/2}$ (분)	60분 시 점에서의 GHB 방출 효율(%)
화합물 32 4-(페놀시카보닐옥시)부탄산	인간	40.43	47
	래트	8.50	74
화합물 57의 하이드로클로라이드 염 (S)-4-(2-아미노-3-페닐프로파노일옥시)부탄산 하이드로클로라이드	인간	2.15	61
	래트	2.48	69
화합물 66 4-(2-아세트아마이도아세톡시)부탄산	인간	9.21	78
	래트	8.00	71
화합물 67 (S)-4-(2-아세트아마이도-3-메틸부타노일옥시)부탄산	인간	83.17	35
	래트	74.22	32
화합물 64 4-(2-이소부티르아마이도아세톡시)부탄산	인간	58.01	42
	래트	62.66	30
화합물 89 4-(1-(벤조일옥시)에톡시카보닐옥시)부탄산	인간	10.54	42
	래트	17.48	51

[0944]

래트/인간 간 S9 분획을 사용한 시험관 내 GHB 방출 효율 분석은, 전구약물 화합물이 다양한 방출 효율로 GHB로

전환될 수 있음을 보여주었으며, 이는, 래트/인간에게 투여된 이후 전신 순환에서 상기 화합물이 GHB로 전환될 것임을 암시한다.

[0946] 래트/인간 간세포 대사 안정성 분석

래트/인간 간세포 대사 안정성 분석에 대한 프로토콜을 사용하여, 본원의 화합물의 반감기($T_{1/2}$), 및 시험관 내에서 전구약물로부터 GHB로 전환되는 상기 화합물의 방출 효율을 결정하였다.

하기는 간세포 분석에 대한 개요이다: 1) GHB 방출 효율 분석을 위해, 수컷 래트 간세포 및 혼합된 성별의 인간 간세포를 상업적 판매처(예컨대, 바이오리클라메이션 아이브이티(BioreclamationIVT))로부터 입수하고, 사용 이전에 -150°C 에 저장하였다. 2) 시험 화합물의 30 mM 모액을 DMSO 중에 제조하였다. 해동 매질 및 보충 배양 매질(무혈청)을 사용 이전에 37°C 의 수욕 내에 15분 이상 두었다. 295 μL 의 아세토나이트릴과 5 μL 의 30 mM 모액을 합침으로써, 상기 모액을 500 μM 로 희석하였다. 3) 극저온-보존된 간세포의 바이알을 저장으로부터 제거하여, 상기 바이알이 극저온 상태로 남아 있도록 하였다. 캡을 풀고 다시 조임으로써 압력을 제거하였다. 상기 바이알을 부드럽게 진탕하면서 37°C 의 수욕 내에서 해동시켰다. 얼음 결정이 용해되고 더이상 보이지 않을 때까지 상기 바이알을 수욕 내에 유지하였다. 상기 바이알을 70% 에탄올로 분무한 후, 생물안전 캐비넷으로 옮겼다. 이어서, 내용물을 50 mL의 해동 매질 원뿔형 튜브에 부었다. 상기 바이알을 실온에서 100 g로 10분 동안 원심분리시켰다. 해동 매질을 흡인하고, 간세포를 무혈청 배양 매질에 재현탁시켜, 약 1.5×10^6 세포/mL를 수득하였다. 4) 트립판 블루(Trypan Blue) 배제를 이용하여 세포 생존능 및 밀도를 카운팅하고, 이어서 무혈청 배양 매질로 세포를 1×10^6 가지적 세포/mL의 작업 세포 밀도로 희석하였다. 5) 1×10^6 가지적 세포/mL의 간세포 부분을 10분 동안 끊임 후, 음성 대조구로서 상기 플레이트에 가하여, 기질 전환(substrate turnover)이 약간 관찰되거나 전혀 관찰되지 않도록 효소 활성을 제거하였다. 불활성화된 간세포를 사용하여 음성 샘플을 제조하였으며, 이를 사용하여 화합물 자체의 불안전성으로부터 기인한 오해할만한 인자를 제거하였다. 6) 247.5 μL 의 간세포 분취량을 96-웰 비-코팅된 플레이트의 각각의 웰에 분배하였다. 상기 플레이트를 배양기 내에서 오비탈 500 rpm의 진탕기 상에 약 10분 동안 두었다. 7) 2.5 μL 의 500 μM 화합물 분취량을 상기 비-코팅된 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 가하여, 반응을 개시하였다. 상기 분석을 2회씩 수행하였다. 상기 플레이트를 배양기 내에서 500 rpm의 진탕기 상에서 지정된시간 동안 배양하였다. 8) 25 μL 의 내용물을 옮기고, 내부 표준물과 함께 6개의 부피(150 μL)의 차가운 아세토나이트릴과 혼합하여, 0, 5, 15, 30, 60, 90 및 120분의 시점에서 반응을 결정하였다. 샘플을 3220 g에서 25분 동안 원심분리시키고, 100 μL 의 상청액 분취량을, 시험 화합물 및 GHB의 측정을 위한 LC-MS/MS 분석에 사용하였다. 이어서, 측정 결과를, 시험 화합물의 반감기($T_{1/2}$), 및 간세포 내에서 상기 화합물의 GHB로의 전환 효율의 계산에 사용하였다. 데이터를 하기 표 2에 제시한다.

표 2. 인간 및 래트 간세포에서 시험 화합물의 대사 안정성

시험 화합물	종	$T_{1/2}$ (분)	120분 시점에서의 GHB 방출 효율(%)
(S)-4-(2-아미노-3-메틸부타노일옥시)부탄산	인간	159.97	73
	래트	46.66	46
화합물 66 4-(2-아세트아마이도아세톡시)부탄산	인간	24.95	46
	래트	16.68	35
화합물 67 (S)-4-(2-아세트아마이도-3-메틸부타노일옥시) 부탄산	인간	219.89	22
	래트	130.66	21

래트/인간 간세포를 사용한 시험관 내 GHB 방출 효율 분석은, 전구약물 화합물이 다양한 방출 효율로 GHB로 전환될 수 있음을 보여주었으며, 이는, 래트/인간에게 투여된 이후 전신 순환에서 상기 화합물이 GHB로 전환될 것임을 암시한다.

[0952] 래트/인간 전혈 대사 안정성 분석

래트/인간 전혈 대사 안정성 분석을 위한 프로토콜을 사용하여, 시험관 내에서 전구약물로부터 GHB로 전환되는 본원의 화합물의 방출 효율을 결정하였다.

[0954] 하기는 전혈 분석에 대한 연구 개요이다: 1) GHB 방출 효율 분석을 위해, 혼합된 성별의 래트 전혈을 상업적 판매처(예컨대, 시베이푸(SiBeiFu)(베이징) 래보러토리 앤니멀 사이언스 및 테크놀로지 캄파니 리미티드(Laboratory Animal Science and Technology Co Ltd))로부터 입수하고, 인간 전혈을 혼합된 성별로 건강한 자원자로부터 수득하고, 사용 이전에 4°C에 저장하였다. 2) 시험 화합물의 모액을 DMSO 중에서 제조하고, 500 μM의 최종 농도로 희석하였다. 3) 5 μL의 500 μM 작업 용액을 495 μL의 전혈에 섞어 5 μM의 최종 농도에 도달시켰다. 유기 용매의 최종 농도는 1%였다. 상기 분석을 2회씩 수행하였다. 반응 샘플을 수육 내에서 37°C에서 약 60 rpm으로 수행하였다. 4) 상기 반응 샘플로부터 50 μL 분취량을 0, 15, 30, 45, 60 및 120분에 취하였다. 내부 표준물을 함유하는 7개의 부피의 차가운 메탄올을 가하여, 반응을 종결시켰다. 5) 모든 샘플에 10분 동안 와류를 형성하고(vortex), 이어서 3220 g로 30분 동안 원심분리시켜 단백질을 침전시켰다. 100 μL의 상청액을 새로운 플레이트로 옮겼다. 상청액을 LC-MS 신호 반응 및 피크 형태에 따라 초순수 물로 희석하였다. 시험 화합물 및 GHB 측정을 위해 LC/MS/MS를 사용하여 샘플을 분석하였다. 이어서, 측정 결과를, 전혈 내에서 시험 화합물에서 GHB로의 전환 효율을 계산하는데 사용하였다. 데이터를 하기 표 3에 제시한다.

표 3. 인간 및 래트 전혈에서 시험 화합물의 대사 안정성

시험 화합물	종	120분 시점에서의 GHB 방출 효율(%)
화합물 58 (S)-4-(2-아미노-3-메틸부타노일옥시)부탄산	인간	42
	래트	85
화합물 66 4-(2-아세트아마이도아세톡시)부탄산	인간	76
	래트	100
화합물 67 (S)-4-(2-아세트아마이도-3-메틸- 부타노일옥시)부탄산	인간	45
	래트	83

[0956]

래트/인간 전혈을 사용한 시험관 내 GHB 방출 효율 분석은, 전구약물 화합물이 다양한 방출 효율로 GHB로 전환될 수 있음을 보여주었으며, 이는, 래트/인간에게 투여된 이후 전신 순환에서 상기 화합물이 GHB로 전환될 것임을 암시한다.

[0957]

실시예 3: 약물동태학적 연구

[0958]

래트의 약물동태학적 연구를 위해, 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트를 개별적으로 수용하고, 사용 이전에 밤새도록 금식시켰다. 동물 투여 실험은, 미국 국립 보건원의 실험 동물 관리 및 사용 및 동물 복지법에 대한 지침(National Institutes of Health Guide to the Care and Use of Laboratory Animals and the Animal Welfare Act)에 따라 수행하였다. GHB 나트륨 염의 경우, 50 mg/kg의 단일 투여량을 2개의 그룹의 각각의 래트(그룹 당 n = 3)에 각각 정맥내(IV) 및 경구(PO) 투여를 통해 투여하였다. GHB 나트륨 염에 사용된 비히클은 식염수였다. 다른 시험 화합물의 경우, 각각의 시험 화합물의 단일 투여량을 각각의 래트(그룹 당 n = 3)에 경구 투여하였다. 각각의 시험 화합물의 투여량을 하기 표 4에 열거한다. 시험 화합물 투여에 사용된 비히클은 식염수 중 0.5%(w/v) 나트륨 카복실 메틸 셀룰로스(CMC-Na)였다. IV 및 PO 그룹의 개별적인 래트에 대한 투여 이후, 혈액 샘플을 지정된 시점(사전 투여, 10분, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간)에 수집하였다. 혈액 샘플을 얼음 상에서 신속히 응고시켰으며, 이어서 원심분리에 의해 혈장 샘플을 단리하고, 추가의 분석 때까지 동결된 상태로 저장하였다(-80°C). GHB 및 모든 다른 시험 화합물의 농도를 LC/MS/MS 분석에 의해 개별적으로 결정하였다. 다양한 약물동태학적 매개변수를 피닉스(Phoenix, 상표명) 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 순환 시스템 내에서의 시험 화합물의 생전환(bioconversion) 효율을 정량화하기 위해, PO 투여 이후의 GHB 나트륨 염의 상대적 생물학적 이용가능성을 계산하였다. 상대적 생물학적 이용가능성 값은, 시험 화합물로부터 전환된 GHB의 AUC 대 IV를 통해 투여되어 투여량에 의해서만 조절되는 GHB 나트륨 염의 AUC의 비로서 표현된다. 데이터를 하기 표 4에 제시한다.

[0960]

표 4. GHB 나트륨 염 및 대표적인 화합물의 래트 약물동태학적 매개변수

		AUC _{최종} (h* µg/mL)	T _{최대} (분)	C _{최대} (µg/mL)	생물학적 이용가능성 F(%)
GHB 나트륨 염 @50 mg/kg	IV	25.9			100
	PO	6.7	17	7.6	26
화합물 32 4-(페놀시카보닐옥시)부탄산 @89 mg/kg	PO*	12.4	10	22.4	48**
화합물 58 (S)-4-(2-아미노-3-메틸- 부타노일옥시)부탄산 @81 mg/kg	PO*	14.3	17	18.5	55**
화합물 67 (S)-4-(2-아세트아마이도-3- 메틸부타노일옥시)부탄산 @97 mg/kg	PO*	7.4	10	11.1	29**
화합물 64 4-(2-이소부티르아마이도- 아세톡시)부탄산 @92 mg/kg	PO*	11.8	30	8.6	45**

(주): *: GHB에 기초하여 측정되고 계산됨,

**: 상대적 생물학적 이용가능성.

[0961]

[0962]

개 약물동태학적 연구를 위해, 수컷 비글견을 개별적으로 수용하였다. 경구 투여 그룹의 개를 사용 이전에 밤새도록 금식시켰지만, 급수에 대해서는 자유롭게 접근시켰다. IV 그룹의 개는 음식 및 물에 대해 자유롭게 접근하였다. 동물 투여 실험은, 미국 국립 보건원의 실험 동물 관리 및 사용 및 동물 복지법에 대한 지침에 따라 수행하였다. GHB 나트륨 염의 경우, 20 mg/kg의 단일 투여량을 2개의 그룹의 각각의 개(그룹 당 n=3)에게 정맥내(IV) 투여를 통해 투여하였다. GHB 나트륨 염을 위해 사용되는 비히클은 식염수였다. 다른 시험 화합물의 경우, 각각의 시험 화합물의 단일 투여량을 각각의 개에게 경구적으로 투여하였다(그룹 당 n=3). 각각의 시험 화합물의 투여량을 하기 표 5에 열거한다. 시험 화합물을 투여하는데 사용되는 비히클은 식염수 중 0.5%(w/v) 나트륨 카복실 메틸 셀룰로스(CMC-Na)였다. IV 및 PO 그룹 내의 개별적인 개에 대한 투여 이후, 혈액 샘플을 지정된 시점(사전 투여, 5분, 10분, 20분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 투여 후)에 수집하였다. 혈액 샘플을 얼음 상에서 신속히 응고시켰으며, 이어서 원심분리에 의해 혈장 샘플을 단리하고, 추가의 분석 때까지 동결된 상태로 저장하였다(-80°C). GHB 및 모든 다른 시험 화합물의 농도를 LC/MS/MS 분석에 의해 개별적으로 결정하였다.

[0963]

다양한 약물동태학적 매개변수를 피닉스(상표명) 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 순환 시스템 내에서의 시험 화합물의 생전환 효율을 정량화하기 위해, PO 투여 이후의 GHB 나트륨 염의 생물학적 이용가능성을 계산하였다. 데이터를 하기 표 5에 제시한다.

[0964]

표 5. GHB 나트륨 염 및 대표적 화합물의 개 약물동태학 매개변수

		AUC _{최종} (h* µg/mL)	T _{최대} (분)	C _{최대} (µg/mL)	생물학적 이용가능성 F(%)
GHB 나트륨 염 @20 mg/kg	IV	35.652			100
화합물 58 (S)-4-(2-아미노-3- 메틸부타노일옥시)부탄산 @32 mg/kg	PO*	17.866	13	32.4	51**

(주): *: GHB에 기초하여 측정되고 계산됨;

**: 상대적 생물학적 이용가능성.

[0965]

[0966] 실시예 4: 래트에서의 결장 흡수

결장 흡수 시도의 목적은, GHB의 결과적인 약물동태학 및 분포에 대한 전구약물의 개선된 수송 특성을 평가하기 위한 것이다. 상기 연구는 하기 일반 절차에 의해 수행될 수 있다: GHB 및 본 발명의 화합물을, 3 내지 7마리의 수컷 래트에게 각각, 볼러스 주입에 의해 내재식 캐뉼라를 통해 결장으로 직접 투여하였다. 투여 이후, 혈액 샘플을 24시간에 걸쳐 간격을 두고 수득하고, 즉시 처리하여, 4°C에서 혈장을 수득하였다. GHB 및 모든 다

른 시험 화합물의 농도를 HPLC-MS/MS 분석에 의해 개별적으로 결정하였다. 본원의 화합물은 GHB보다 더 효과적인 결장 흡수를 나타낸다.

[0968] 본원이 특정 실시양태를 참고로 하여 특별히 제시되고 기술되었지만, 본원에 개시된 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않고 당업자가 형태 및 세부사항에 있어서 다양한 변화를 수행할 수 있음을 이해해야 한다.