

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07C 235/66 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

C07C 233/81 (2006.01)

C07D 311/58 (2006.01)

(45) 공고일자

2006년04월21일

(11) 등록번호

10-0483442

(24) 등록일자

2005년04월06일

(21) 출원번호	10-1998-0703816	(65) 공개번호	10-1999-0071542
(22) 출원일자	1998년05월21일	(43) 공개일자	1999년09월27일
번역문 제출일자	1998년05월21일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1996/018580	(87) 국제공개번호	WO 1997/19052
국제출원일자	1996년11월18일	국제공개일자	1997년05월29일

(81) 지정국 국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 대한민국, 라트비아,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 카자흐스탄, 몰도바,

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

(30) 우선권주장 08/561,999 1995년11월22일 미국(US)

(73) 특허권자 알러간, 인코포레이티드
미합중국92612캘리포니아앨바인두폰트드라이브2525

(72) 발명자 텅 민
미합중국 92656 캘리포니아 앨리소 비에조 도브 스트리트 2

등 타인 티
미합중국 92714 캘리포니아, 엘바인 베어포13 아파트먼트 15씨

첸드라라트나 로산트하 에이
미합중국 92691 캘리포니아,미션 비에조, 엠프레사 25841

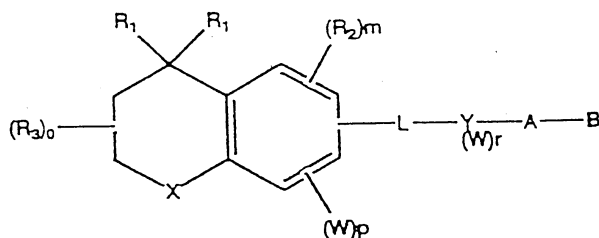
(74) 대리인 최경준

심사관 : 이충재

(54) 레티노이드형생리활성을갖는테트라히드로나프타렌,크로만,티오크로만및1,2,3,4-테트라히드퀴놀린 카르복실산의아릴또는헤테로아릴아미드

요약

하기 화학식 I의 화합물은 레티노이드형 생리활성을 갖는다.



[상기 식에서, X는 S, O, NR', 여기서 R'는 H 또는 1 내지 6 탄소의 알킬, 또는 X는 $[C(R_1)_2]_n$, 여기서 n은 0 내지 2의 정수; Y는 페닐 또는 나프틸기, 또는 헤테로아릴기; W는 F, Br, Cl, I, C_{1-6} 알킬, 플루오로 치환 C_{1-6} 알킬, NO_2 , N_3 , OH, OCH_2OCH_3 , OC_{1-10} 알킬, 테트라졸, CN, SO_2C_{1-6} 알킬, SO_2C_{1-6} 플루오로 치환 알킬, $SO-C_{1-6}$ 알킬, $CO-C_{1-6}$ 알킬, $COOR_8$, 페닐, 자체가 페닐 이외의 W기로 치환된 페닐 또는 치환된 페닐로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 치환체; L은 $-(C=Z)-NH-$ 또는 $-HN-(C=Z)-$; Z는 O 또는 S; A는 $(CH_2)_q$ 여기서 q는 0-5, 3-6 탄소를 갖는 저분자량 측쇄 알킬, 3-6 탄소를 갖는 시클로알킬, 2-6 탄소 및 1 또는 2 이중 결합을 갖는 알케닐, 2-6 탄소 및 1 또는 2 삼중 결합을 갖는 알키닐; 및 B는 $COOH$ 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO , $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$, 여기서 R_1-R_{10} 및 o, p, m, n, r은 청구 범위 제1항에서 정의된 바와 같음.]

명세서

기술분야

본 발명은 레티노이드형 생리활성을 갖는 신규한 화합물에 관한 것으로서, 특히 아미드의 방향족 또는 헤테로방향족 잔기 중의 적어도 하나가 전자 끄는 치환체를 지니고 있는 아릴 또는 헤테로아릴 아민과 테트라히드로나프탈렌, 크로만, 티오크로만 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 카르복실산간에 형성된 아미드에 관한 것이다. 이 화합물은 RAR 레티노이드 수용체의 아고니스트(agonist)이다.

배경기술

레티노이드형 활성을 갖는 화합물은 본 기술 분야에 공지되어 있으며, 미국을 비롯한 여러 나라들의 다수의 특허 및 과학 기술 간행물에 개시되어 있다. 본 기술 분야에서, 레티노이드형 활성은 인간을 비롯한 포유류의 동물을 치료하고 다수의 질병과 신체 이상의 증후 및 상태를 치료하거나 완화시키는데 유용하다고 알려져 있다. 즉, 활성 인자로서 레티노이드형 화합물(들)을 갖는 약제학적 조성물은 세포 증식 및 분화의 조절제로서 유용하며, 특히 화학선 각질증(actinic keratoses), 비소 각질증(arsenic keratoses), 염증성 및 비염증성 좌창, 건선, 비듬증 및 기타 각질증 및 표피 과증식 장애, 습진, 아토피 피부염, 다리에병, 편평태선(lichen planus)을 포함하는 피부 관련 질환을 치료하고 글루코코르티코이드 피부의 예방 및 회복을 위한 약제, 국부 항균제, 표피 색소 형성 방지제로서 유용하며, 피부에 대한 노화 및 빛으로 인한 손상을 치료하고 회복시키는데 유용하다. 또한, 레티노이드 화합물은 유방암, 피부암, 전립선암, 경부암, 자궁암, 결장암, 방광암, 식도암, 위암, 혀암, 후두암, 구강암, 혈액암 및 임파선 계통 암과 같은 전암 상태 및 악성 과증식성 질환, 점액질 막조직의 유두종, 백반, 디스플라시아 및 메타플라시아를 포함하는 암 증상 및 전암 증상을 예방 및 치료하는데 유용하고 카포시육종의 치료에 유용하다. 또한, 레티노이드 화합물은 PVR(Proliferative vitreoretinopathy), 레티날 분리증, 건안증 및 기타 각막증을 포함(제한적이지 않음)하는 눈의 질병을 치료하는 약제로서 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 디스리피데미어스(dyslipidemias)와 같은 지질 신진대사와 관련된 질환을 포함(제한적이지 않음)하는 다양한 심장 혈관 질환의 치료 및 예방과 후-혈관 형성술 레스테노시스(restenosis)의 예방에도 사용될 수 있으며, TPA(tissue plasminogen activator)를 순환시키는 레벨을 증가시키기 위한 약제로서 사용될 수 있다. 레티노이드 화합물은, 그 밖에도, 우체(wart) 및 생식기 우체를 포함하는 인간의 유두종 바이러스(HPV)와 관련된 증상 및 질환, 폐질환 섬유증, 회장염, 대장염 및 크론병(Krohn's disease)과 같은 각종 염증성 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 발작과 같은 신경퇴행성 질환을 예방 및 치료하고, 성장 호르몬의 불충분한 생

성을 포함하는 부적당한 뇌하수체 작용, 아폽토시스(apoptosis)의 유도 및 T 세포 활성 아폽토시스의 억제 둘 다를 포함하는 아폽토시스의 조절, 본 화합물과 Minoxidil^R과 같은 다른 약제의 혼합 치료를 포함하는 머리카락 성장 복원, 면역 억제제 및 면역 자극제로서 본 화합물을 사용하는 것을 포함하는 면역계와 관련된 질환, 장기 이식 거부 반응의 조절 및 켈로시스의 조절을 포함하는 상처 치유의 용이화를 개선시키는데 사용될 수 있다.

미국 특허 제4,740,519호(Shroot 등), 제4,826,969호(Maignan 등), 제4,326,055호(Loeliger 등), 제5,130,33호(Chandraratna 등), 제5,037,825호(Klaus 등), 제5,231,113호(Chandraratna 등), 제5,324,840호(Chandraratna), 제5,344,959호(Chandraratna), 제5,130,335호(Chandraratna 등), 유럽 특허 출원 제0 170 105호(Shudo), 제0 176 034 A호(Wuest 등), 제0 350 846 A호(Klaus 등), 제0 176 032 A호(Frickel 등), 제0 176 033 A호(Frickel 등), 제0 253 302 A호(Klaus 등), 제0 303 915 A호(Bryce 등), 영국 특허 출원 제GB 2190378 A호(Klaus 등), 독일 특허 출원 제DE 3715955 A1호(Klaus 등), 제 DE 3602473 A1호(Wuest 등)과, 기술 문헌 J. Amer. Acad. Derm. 15: 756-764(1986) (Sporn 등), Chem. Pharm. Bull. 33: 404-407(1985)(Shudo 등), J. Med Chem. 1988 31, 2182-2192(Kagechika 등), Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids CRC Press Inc. 1990 p. 334-335, 354(Dawson 등)은 테트라히드로나프틸 잔기를 포함하며 레티노이드형 또는 관련 생리활성을 갖는 화합물에 대하여 개시하고 있다. 미국 특허 제4,391,731호(Boller 등)는 액정 조성물에 유용한 테트라히드로나프탈렌 유도체를 개시하고 있다.

미국 특허 제4,980,369호, 제5,006,550호, 제5,015,658호, 제5,045,551호, 제5,089,509호, 제5,134,159호, 제5,162,546호, 제5,234,926호, 제5,248,777호, 제5,264,578호, 제5,272,156호, 제5,278,318호, 제5,324,744호, 제5,346,895호, 제5,346,915호, 제5,348,972호, 제5,348,975호, 제5,380,877호, 제5,399,561호, 제5,407,937호(본 출원과 동일한 양수인에게 양도되었음) 및 여기에 언급된 특허 및 공보는 레티노이드형 생리활성을 갖는 크로만, 티오크로만 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 유도체를 개시하고 있다. 또한, 본 출원의 양수인에게 양도되는 다수의 계류중인 출원 및 최근 허여된 특허들도 레티노이드형 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

현재, 본 기술 분야에서는, 두 개의 주형태의 레티노이드 수용체가 포유 동물(및 다른 유기체)에 존재한다는 내용이 널리 알려져 있다. 이 두 개의 주형태 또는 패밀리의 수용체는 각각 RAR과 RXR이다. 각각의 형태내에는 부형태들이 있는데, RAR 패밀리에 RAR $_{\alpha}$, RAR $_{\beta}$, RAR $_{\gamma}$ 의 부형태가 있고, RXR 패밀리에 RXR $_{\alpha}$, RXR $_{\beta}$ 및 RXR $_{\gamma}$ 의 부형태가 있다. 또한, 본 기술 분야에는, 두 개의 주 레티노이드 수용체 형태와 여러 개의 부형태의 분포가 포유류 유기체의 각종 조직과 기관에서 균일하지 않음이 기정 사실화되었다. 따라서, 레티노이드 수용체에서 어고니스트형 활성을 갖는 화합물 가운데, 주형태 또는 패밀리 중의 하나에 대한 특성 또는 선택성, 및 수용체의 패밀리내의 하나 또는 그 이상의 부형태에 대한 특성 또는 선택성을 고려함으로써 원하는 약학 특성을 얻을 수 있다.

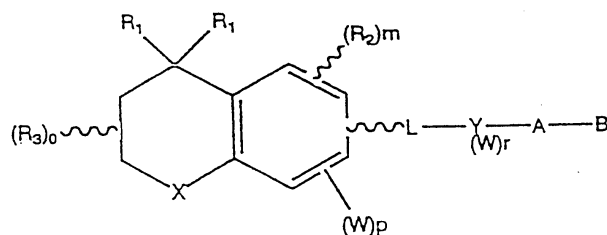
본 발명은 레티노이드형 생리활성을 갖는 화합물을 제공하며, 구체적으로는 하나 이상의 RAR 레티노이드 수용체 부형태의 어고니스트인 화합물을 제공한다.

발명의 상세한 설명

<발명의 요약>

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물을 포함한다.

[화학식 1]



상기 식에서, X는 S, O, NR', 여기서 R'는 H 또는 1 내지 6 탄소의 알킬, 또는

X는 $[C(R_1)_2]_n$, 여기서 n은 0 내지 2의 정수,

R_1 은 독립적으로 H 또는 1 내지 6 탄소의 알킬,

R_2 는 수소, 또는 1 내지 6 탄소의 저분자량(lower) 알킬,

R_3 는 수소, 1 내지 6 탄소의 저분자량 알킬 또는 F,

m은 0 내지 2의 정수,

o는 0 내지 4의 정수,

p는 0 내지 2의 정수,

r은 0 내지 2의 정수 - 단, Z는 0일 때 p와 r의 합은 적어도 1임 -,

Y는 페닐 또는 나프틸기, 또는 피리딜, 티에닐, 퓨릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티아졸일, 옥사졸일, 이미다졸일 및 피라졸일로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 헤테로아릴 - 상기 페닐, 나프틸 및 헤테로아릴기는 하나 또는 두개의 R_2 기로 선택적으로 치환됨 -,

W는 F, Br, Cl, I, C_{1-6} 알킬, 플루오로 치환 C_{1-6} 알킬, NO_2 , N_3 , OH, OCH_2OCH_3 , OC_{1-10} 알킬, 테트라졸, CN, SO_2C_{1-6} 알킬, SO_2C_{1-6} 알킬, SO_2C_{1-6} 플루오로 치환 알킬, $SO-C_{1-6}$ 알킬, $SO-C_{1-6}$ 알킬, $COOR_8$, 페닐, 자체가 페닐 이외의 W 기로 치환된 페닐 또는 치환된 페닐로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 치환체,

L은 $-(C=Z)-NH-$ 또는 $-HN-(C=Z)-$,

Z는 0 또는 S,

A는 $(CH_2)_q$ 여기서 q는 0-5, 3-6 탄소를 갖는 저분자량 측쇄 알킬, 3-6 탄소를 갖는 시클로알킬, 2-6 탄소 및 1 또는 2 이중 결합을 갖는 알케닐, 2-6 탄소 및 1 또는 2 삼중 결합을 갖는 알키닐,

B는 $COOH$ 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO , $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$, 여기서 R_7 은 1 내지 5 탄소를 포함하는 알킬, 시클로알킬 또는 알케닐기, R_8 은 1 내지 10 탄소의 알킬기 또는 알킬기가 1 내지 10 탄소를 갖고 있는 트리메틸실일알킬 또는 5 내지 10 탄소의 시클로알킬기, 또는 R_8 은 페닐 또는 저분자량 알킬페닐, R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, 1 내지 10 탄소의 알킬기, 또는 5 내지 10 탄소의 시클로알킬기, 또는 페닐 또는 저분자량 알킬페닐, R_{11} 은 저분자량 알킬, 페닐 또는 저분자량 알킬페닐, R_{12} 는 저분자량 알킬, R_{13} 은 2 내지 5 탄소의 2가 알킬 라디칼이다.

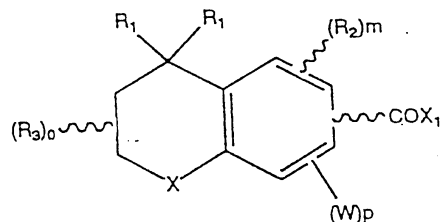
본 발명의 제2 특징에 따르면, 본 발명은 화학식 1의 화합물을, 화학선 각질증, 비소 각질증, 염증성 및 비염증성 좌창, 건선, 비듬증 및 기타 각질증 및 표피과증식 장애, 습진, 아토피 피부염, 다리에병, 편평태선을 포함(제한적이지 않음)하는 피부 관련 질환의 치료에 사용하고, 글루코르티코이드 피해의 예방 및 회복을 위한 약제, 국부 항균제, 표피 색소 형성 방지제로서 유용하게 사용하며, 피부에 대한 노화 및 빛으로 인한 손상을 치료하고 회복시키는데 사용한다. 또한, 본 화합물은 유방암, 피부암, 전립선암, 경부암, 자궁암, 결장암, 방광암, 식도암, 위암, 혀암, 후두암, 구강암, 혈액암 및 임파선 계통 암과 같은 전암 상태 및 악성 과증식성 질환, 점액질 막조직의 유두종, 백반, 디스플라지아 및 메타플라지아를 포함하는 암 증상 및 전암 증상을 예방 및 치료하는데 유용하고 카포시육종의 치료에 유용하다. 그리고, 본 화합물은 PVR (Proliferative vitreoretinopathy), 레티날 분리증, 건안증 및 기타 각막증을 포함(제한적이지 않음)하는 눈의 질병을 치료하는 약제로서 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 디스리피데미어스와 같은 지질 신진대사와 관련된 질환을 포함(제한적이지 않음)하는 다양한 심장 혈관 질환의 치료 및 예방과 후-혈관 형성술 레스테노시스의 예방에도 사용될 수 있으며, TPA (tissue plasminogen activator)를 순환시키는 레벨을 증가시키기 위한 약제로서 사용될 수 있다. 본 화합물은, 그 밖에도,

우체 및 생식기 우체를 포함하는 인간의 유두종바이러스(HPV)와 관련된 증상 및 질환, 폐질환 섬유증, 회장염, 대장염 및 크론병과 같은 각종 염증성 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 발작과 같은 신경 퇴행성 질환을 예방 및 치료하고, 성장 호르몬의 불충분한 생성을 포함하는 부적당한 뇌하수체 작용, 아폽토시스의 유도 및 T 세포 활성 아폽토시스의 억제 둘 다를 포함하는 아폽토시스의 조절, 본 화합물과 Minoxidil^R과 같은 다른 약제의 혼합 치료를 포함하는 머리카락 성장 복원, 면역 억제제 및 면역 자극제로서 본 화합물을 사용하는 것을 포함하는 면역계와 관련된 질환, 장기 이식 거부 반응의 조절 및 켈로시스의 조절을 포함하는 상처 치유의 용이화를 개선시키는데 사용될 수 있다.

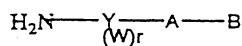
또, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 부형제(excipient)와 혼합되는 화학식 1의 화합물을 포함하는 약제학적 형성물에 관한 것이다.

다른 특징에 따르면, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 만드는 공정에 관한 것으로서, 산 수용체 또는 물 수용체의 존재하에, 화학식 2의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시키거나 화학식 2a의 화합물을 화학식 3a의 화합물과 반응시키는 공정을 포함하며, 여기서 X₁은 OH, 할로젠, 또는 -COX₁기가 아미드 형성을 위하여 반응적으로 되게 하는 다른 그룹이며, 여기서 나머지 기호들은 화학식 1과 관련하여 설명한 바와 같이 정의된다.

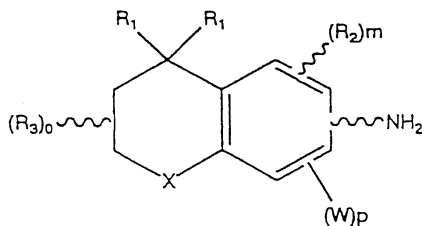
[화학식 2]



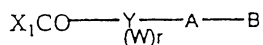
[화학식 3]



[화학식 2a]



[화학식 3a]



또한, 본 발명은 반응 생성물을 화학식 1의 범주내로 유지하면서 B기의 성분치환을 일으키는 화학식 1의 화합물 상에서 수행되는 반응들에 관한 것이다.

<일반적인 실시예 정의>

용어 '알킬'은 통상의 알킬, 측쇄 알킬 및 시클로알킬로서 알려지는 모든 그룹을 포함하여 지칭한다. 용어 '알케닐'은 하나 이상의 불포화 부위를 갖는 통상의 알케닐, 측쇄 알케닐 및 시클로알케닐기를 포함하여 지칭한다. 마찬가지로, 용어 '알킬닐'은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 통상의 알킬닐 및 측쇄 알킬닐 그룹을 포함하여 지칭한다.

저분자량 알킬은, 통상의 저분자량 알킬의 경우에는 1 내지 6 탄소를 갖는 알킬기의 위에서 정의된 넓은 정의를 의미하며, 마찬가지로 저분자량 측쇄 및 시클로알킬기에 대해서는 3 내지 6 탄소를 적용할 수 있다. 마찬가지로, 저분자량 알케닐은 통상의 저분자량 알케닐기의 경우 2 내지 6 탄소를 가지며, 측쇄 및 시클로 저분자량 알케닐기의 경우 3 내지 6 탄소를 갖는 것으로 정의된다. 또, 알킬닐기도 통상의 저분자량 알킬닐기의 경우 2 내지 6 탄소를 가지며 측쇄 저분자량 알킬닐기의 경우 4 내지 6 탄소를 갖는 것으로 정의된다.

본 명세서에서 사용된 용어 '에스테르'는 유기 화학에서 고전적으로 사용되는 바와 같은 용어의 정의 내에 있는 모든 화합물을 포함하여 지칭한다. 이것은 유기 및 무기 에스테르를 포함한다. 여기서, 화학식 1의 B는 $-COOH$ 이며, 이 용어는 알코올 또는 티오알코올, 바람직하게는 1 내지 6 탄소를 갖는 지방성 알코올과의 작용의 처리로부터 유도된 생성물을 포함한다. 여기서, B가 $-CH_2OH$ 인 화합물로부터 에스테르가 유도되는 경우, 이 용어는 인 염기성 및 황 염기성 산을 포함하는 에스테르를 형성할 수 있는 유기산으로부터 유도된 화합물, 또는 화학식 $-CH_2OCOR_{11}$ 의 화합물(여기서, R_{11} 은 소정의 치환 또는 비치환 지방족, 방향족, 헤테로방향족 또는 지방성 방향족이며, 바람직하게는 지방성 부분에 1 내지 6 탄소를 가짐)을 포함한다.

본 명세서 상에서 다른 언급이 없는 경우, 바람직한 에스테르는 10 또는 그 이하의 탄소 원자의 포화 지방족 알코올 또는 산 또는 5 내지 10 탄소 원자의 고리형(cyclic) 또는 포화 지방족 고리형 알코올 및 산으로부터 유도된다. 특히 바람직한 지방족 에스테르는 저분자량 알킬산 및 알코올로부터 유도된 것이다. 또, 페닐 또는 저분자량 알킬 페닐 에스테르도 바람직하다.

아미드는 유기 화학에서의 고전적인 용어에 따른 의미를 갖는다. 이 경우에, 이것은 비치환 아미드와 모든 지방족 및 방향족 모노(mono-) 및 디(di-) 치환 아미드를 포함한다. 본 명세서 상에서 다른 언급이 없는 경우, 바람직한 아미드는 10 또는 그 이하의 탄소 원자의 포화 지방족 라디칼 또는 5 내지 10 탄소 원자의 고리형 또는 포화 지방족 고리형 라디칼로부터 유도된 모노 및 디 치환 아미드이다. 특히 바람직한 아미드는 치환 및 비치환 저분자량 알킬 아미드로부터 유도된 것이다. 또, 치환 및 비치환 페닐 또는 저분자량 알킬페닐 아민으로부터 유도된 모노 및 디 치환 아미드도 바람직하다. 비치환 아미드도 바람직하다.

아세탈 및 케탈은 화학식-CK의 라디칼을 포함하며, 여기서, K는 $(-OR)_2$ 이다. 이때, R은 저분자량 알킬이다. 또한, K는 $-OR_7O-$ 이어도 좋고, 여기서 R_7 은 2-5 탄소 원자이며, 직쇄 또는 측쇄형이다.

의학적으로 허용가능한 염은 이러한 염을 형성할 수 있는 기능, 예를 들어 산 기능을 갖는 본 발명의 소정 화합물에 대하여 마련될 수 있다. 의학적으로 허용가능한 염은 모(parent) 화합물의 활성을 유지하고 투여되는 대상에게 해롭거나 부적절한 효과를 주지 않는 소정의 염이다. 의학적으로 허용가능한 염은 유기 또는 무기 염기로부터 유도될 수 있다. 염은 단일 또는 다원자의 이온일 수 있다. 특히 바람직한 것은 무기 이온, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘이다. 유기염은 아민, 특히 모노, 디 및 트리알킬 아민 또는 에탄올 아민과 같은 암모늄염일 수 있다. 또, 염은 카페인, 트로메타민 및 유사한 분자로 형성될 수 있다. 산 부가 염을 형성할 수 있는 질소 염기가 있는 경우, 이것은 소정의 무기 또는 유기산 또는 메틸 요오드화물과 같은 알킬레이팅제로 형성될 수 있다. 바람직한 염은 염화수소산, 황산 또는 인산과 같은 무기산으로 형성된 것이다. 모노, 디 또는 트리 산과 같은 다수의 간단한 유기산들 중 어떠한 것이라도 사용가능하다.

본 발명의 화합물의 일부는 트랜스(trans) 및 시스(cis)(E 및 Z) 이성체를 가질 수 있다. 그리고, 본 발명의 화합물은 하나 또는 그 이상의 키랄중심을 포함할 수 있으므로, 에난티오메릭(enantiomeric) 및 디아스테레오메릭(diastereomeric) 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 범주는 모든 이러한 이성체 자체 뿐만 아니라, 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물, 디아스테레오머들의 혼합물 및 에난티오머(광학적 이성체)들의 리세믹(recemic) 혼합물도 포함한다.

화학식 1의 기호 Y와 관련하여, 본 발명의 바람직한 화합물은 Y가 페닐, 피리딜, 2-티아졸일, 티에닐, 또는 퓨릴, 특히 바람직하게는 페닐인 것이다. Y(페닐) 및 Y(피리딜)기 상의 치환체를 살펴보면, 페닐기가 L 및 A-B기에 의해 1,4(para) 치환되고 피리딘 링이 L 및 A-B기에 의해 2,5 치환되는 화합물이 바람직하다. ("피리딘" 명칭의 2, 5 위치의 치환은 "니코틴산" 명칭의 6 위치의 치환에 대응한다.) 본 발명의 바람직한 화합물에서는, Y기 상의 선택적인 R_2 치환체는 없다.

분자의 두 고리형 부분을 결합하는 아미드 또는 카르바모일 기능 "L"을 살펴보면, L은 -CZ-NH-인 것이 바람직하며, 즉, 본 발명에 따르면, 아미드 또는 카르바모일 화합물은 카르보닐(CO-) 또는 티오키르보닐(CS-)기가 컨텐스트 고리형 잔기에 결합되어 있는 것이 바람직하다.

화학식 1의 기호 X와 관련하여, 본 발명에 따르면, X는 $[C(R_1)_2]_n$ 이고 n은 1인 경우, 및 X는 O 또는 S(크로만 및 티오크로만 유도체)인 경우의 화합물인 것이 바람직하다.

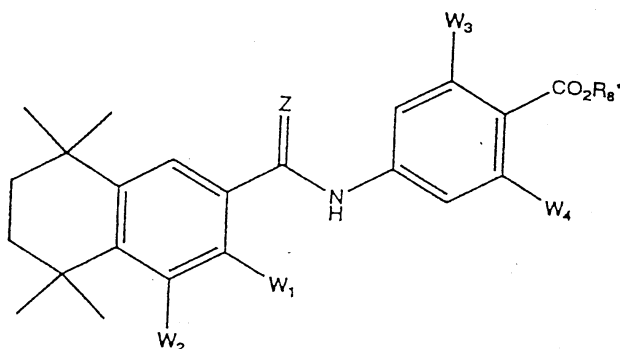
R_1 기는 H 또는 CH_3 인 것이 바람직하다. R_3 기는 수소인 것이 바람직하다.

바람직한 화합물의 A-B기는 $(CH_2)_q-COOH$ 또는 $(CH_2)_q-COOR_8$ 이며, 여기서 n 및 R_8 은 상기한 바와 같이 정의된다. 더욱 바람직하게는 n은 0이고, R_8 은 저분자량 알킬이며, 또는 n은 0이고, B는 COOH 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

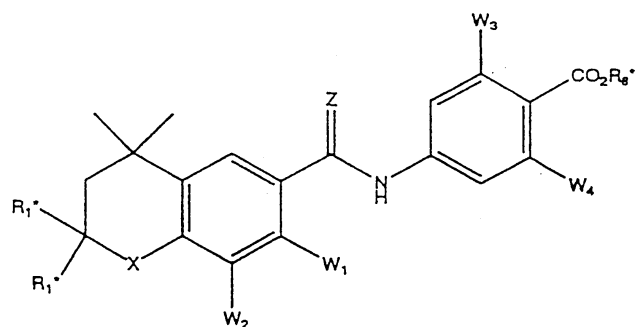
다음으로, 화학식 1의 W기를 살펴 보면, 이 기는 전자 끄는 기라고 지칭되며, 본 발명의 화합물에서 컨텐스트 링 시스템의 방향족 부분에 또는 아릴 또는 헤테로아릴기 Y의 치환체로서 제공된다. 바람직하게는, W기는 Y기에 제공되며, 또는 Y기와 컨텐스트 링 시스템의 방향족 부분 둘 다에 제공된다. 적어도 하나의 W기가 제공되는 것이 바람직하지만, Z기가 S(티오아미드)인 경우, W기는 본 발명의 화합물에 반드시 제공될 필요는 없다. 아릴 또는 헤테로아릴 Y 잔기에서, W기는 A-B기에 인접하는 위치에 배치되는 것이 바람직하며, A-B기는 "아미드" 잔기에 대해 페닐 링의 para 위치에 있는 것이 바람직하므로, W기는 아미드 잔기에 대해 메타 위치에 있는 것이 바람직하다. W기가 컨텐스트 링 시스템의 방향족 부분에 제공되는 경우, 크로만 또는 티오크로만 핵의 8 위치를 차지하고 $Z=C-NH-$ 기는 6 위치를 차지하는 것이 바람직하다. 본 발명의 테트라히드로나프탈렌 화합물에서, $Z=C-NH-$ 기는 2 위치에 있는 것이 바람직하며, W기는 3 또는 4 위치에 있는 것이 바람직하다. W기는 F, NO_2 , Br, I, CF_3 , N_3 , 및 OH인 것이 바람직하다. Y기에 하나 또는 둘의 플루오로 치환체가 존재하는 것이 특히 바람직하다. Y기가 페닐이면, 플루오로 치환체는 A-B기에 대해 오르토(ortho) 및 오르토' 위치인 것이 바람직하며, COOH 또는 $COOR_8$ 인 것이 바람직하다.

본 발명의 가장 바람직한 화합물은 화학식 4 및 화학식 5를 참조하여 표 1에 도시한 것이다.

[화학식 4]



[화학식 5]



[표 1]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
	Compound	No.	Formula	R ₁ *	X*	W ₁	W ₂	Z	W ₃	W ₄	R ₈ *																					
	1	4	--	--	H	H	O	F	H	Et																						
	2	4	--	--	H	H	O	F	H	H																						
	3	4	--	--	F	H	O	H	H	Et																						
	4	4	--	--	F	H	O	H	H	H																						
	5	4	--	--	H	Br	O	F	H	Et																						
	6	4	--	--	H	Br	O	F	H	H																						
	7	4	--	--	OH	H	O	F	H	Et																						
	8	4	--	--	OH	H	O	F	H	H																						
	9	5	H	O	H	Br	O	F	H	Et																						
	10	5	H	O	H	Br	O	F	H	H																						
	11	5	CH ₃	O	H	Br	O	F	H	Et																						
	12	5	CH ₃	O	H	Br	O	F	H	H																						
	13	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	H	Et																						
	14	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	H	H																						
	15	5	CH ₃	O	H	N ₃	O	F	H	Et																						
	16	5	CH ₃	O	H	N ₃	O	F	H	H																						
	17	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	F	CH ₃																						
	18	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	F	H																						
	19	5	CH ₃	O	H	I	O	F	H	Et																						
	20	5	CH ₃	O	H	I	O	F	H	H																						
	21	5	CH ₃	O	H	CH ₃	O	F	H	Et																						
	22	5	CH ₃	O	H	CH ₃	O	F	H	H																						
	23	5	CH ₃	S	H	H	O	F	H	Et																						
	24	5	CH ₃	S	H	H	O	F	H	H																						
	25	4	--	--	H	H	S	H	H	Et																						
	26	4	--	--	H	H	S	H	H	H																						
	27	4	--	--	H	H	S	F	H	Et																						
	28	4	--	--	H	H	S	F	H	H																						
	29	4	--	--	H	Br	O	NO ₂	H	CH ₃																						
	30	4	--	--	H	Br	O	NO ₂	H	H																						

31	5	CH ₃	O	H	H	O	F	H	Et
32	5	CH ₃	O	H	H	O	F	H	H
33	4	--	--	OH	Br	O	F	H	Et
34	4	--	--	OH	Br	O	F	H	H
35	4	--	--	OH	Br	O	F	F	CH ₃
36	4	--	--	OH	Br	O	F	F	H
37	4	--	--	H	H	O	F	F	CH ₃
38	4	--	--	H	H	O	F	F	H

<투여 모드>

치료될 증상, 특수 부위 치료에 대한 필요성, 투여될 약물의 양 및 수많은 기타 사항을 고려하여, 본 발명의 화합물을 전신에 또는 국부적으로 투여할 수 있다.

더마토시스(dermatoses)의 치료시, 통상 약물을 국부적으로 투여하는 것이 바람직하지만, 심각한 포낭성 좌창 또는 건선의 치료와 같은 특별한 경우에는 구강투여도 사용될 수 있다. 용해액, 현탁액, 겔, 연고 또는 고약 등의 통상의 국부적 포물레이션(formulation)을 사용할 수 있다. 이러한 국부적 포물레이션의 형성은 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Science, Edition 17, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania에 예시화된 바와 같이 약제학적 포물레이션 분야에 잘 개시되어 있다. 국부적으로 적용하는 경우, 이들 화합물은 가루 또는 스프레이, 특히 에어졸 형태로 투여될 수 있다. 만일 약물을 전신 투여해야 하는 경우, 가루, 알약, 타블렛 또는 구강 투여에 적합한 시럽 또는 연금약액(elixir) 등으로 조제할 수 있다. 정맥내 또는 인트라페리도니얼 투약을 위해서는, 주입으로 투여될 수 있는 솔루션이나 서스펜션으로도 제조될 수 있다. 특정한 경우에는, 이들 화합물을 주사에 의해 포물레이트하는 데에 유용하다. 특정한 경우, 좌약의 형태로 또는 피부나 근육내 주입시 침전을 위한 익스텐디드 릴리스(extended release)포물레이션으로 포물레이트하는 데에 유용하다.

피부 건선을 치료하고; 차광을 제공하는 것과 같은 2차적인 목적을 위한 다른 약제; 그 외 피부염을 치료하는 약제; 감염을 방지하고, 자극, 염증 등을 줄이기 위한 약제들이 이러한 국부적 포물레이션에 첨가될 수 있다.

레티노이드산형 화합물에 의한 치료에 민감한 것으로 알려진 피부염 또는 그외 다른 징후는 본 발명의 하나 이상의 화합물의 유효한 치료 복용량의 투여로 효과를 볼 수 있다. 치료적인 농도는 특정 병을 감소시키거나 그 악화를 지연시키는 농도가 될 것이다. 예를 들어, 이 화합물은 특정 병의 발병을 방지할 수 있는 예방 차원에서 사용될 수 있다.

유효한 치료나 예방 차원의 농도는 병에 따라 달라질 수 있으며 치료하고 있는 병의 심각도나 환자의 치료 반응도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 하나의 농도를 언제나 유효한 것이 아니지만, 치료하고 있는 질병의 특이성에 따라 변형을 필요로 한다. 이러한 농도는 정해 놓은 실험을 통해 얻을 수 있게 된다. 그러나, 예를 들어, 좌창 또는 그 유사한 피부염의 치료시에는, 포물레이션 밀리미터당 0.01과 1.0밀리그램 사이를 함유하는 포물레이션이 전체 도포시 치료적으로 유효한 농도를 포함하는 것으로 가정된다. 전신계적으로 투여되는 경우, 하루에 체중당 kg당 0.01과 5mg사이의 양이 이들 화합물이 유효한 많은 질병의 치료시 치료적인 결과를 얻는 것으로 기대된다.

레티노이드형 생리 활성의 에세이

본 발명의 레티노이드형 활성은 레티노이드 수용체에 혼합되는 화합물의 능력을 측정하는 에세이에서 확인될 수 있다. 본 출원의 도입부에서는 레티노이드산 수용체의 두 주요 형태(RAR 및 RXR)가 포유동물(및 그 외 유기체)에 존재한다고 했다. 각 형태 내에서는 부형태 (RAR_α, RAR_β, RAR_γ, RXR_α, RXR_β, RXR_γ)가 있으며, 이들의 분포는 포유 동물의 여러 조직과 기관에 따라 일정하지 않다. 하나의 레티노이드 수용체 패밀리에에는 오직 하나 또는 두 개의 레티노이드 수용체 부형태만의 선택적 결합이 몇 종류의 포유 동물의 조직과 기관에서의 부형태의 여러 분포 때문에 이로인 약제학적인 특성을 만들 수 있다. 상기 요약한 이유로 인해, 레티노이드 수용체중 임의의 것이나 모두의 결합 및 수용체 족의 특정 또는 선택적 활성이나, 수용체 부형태중 임의의 것의 선택적 또는 특정 활성은 바람직한 약제학적 특성이 모두 고려된다.

상술한 것에 비추어 종래 기술은 RAR_{α} , RAR_{β} , RAR_{γ} , RXR_{α} , RXR_{β} , RXR_{γ} 수용체 부형태에서 화합물의 어고니스트형 활성을 시험하기 위한 에세이 과정을 전개했다. 예를 들어, RAR_{α} , RAR_{β} , RAR_{γ} , RXR_{α} , 수용체 부형태에서의 어고니스트형 활성을 시험하며, Feigner P. L. 과 Holm M. (1989) Focus, 11 2에 의해 발가된 작업에 기초하는 키메릭 수용체 트랜스펙티베이션 에세이는 미국 특허 번호 5,455,265에서 상세히 기술되어 있다. 미국 특허 번호 5,455,265의 상세 설명은 참조로 여기에 언급되어 있다.

몇 가지의 레티노이드 수용체 부형태에 혼합하는 본 발명의 화합물의 능력을 특정하는 홀로수용체 트랜스펙티베이션 에세이 및 리간드 결합 에세이는 각각 1993년 6월 24일자로 공고된 PCT 출원 번호 WO WO93/11755(특히 페이지 30-33 및 37-41)에 기재되어 있으며, 그 상세 사항은 여기에서 참조로 언급되고 있다. 리간드 결합 에세이의 상세 설명이 이하 제공된다.

결합 에세이

모든 결합 에세이가 유사한 방식으로 실행된다. 모든 6개의 수용체 형태는 배큘로바이러스(Baculovirus)로 표시되는 수용체 형태(RAR_{α} , α, β, γ 및 α, β, γ)로부터 유도된다. 모든 화합물의 스톱 솔루션은 10mM 에탄올 솔루션 및 1:1 DMSO; 에탄올로 제조된 시리얼 희석물로서 만들어진다. 모든 여섯 개의 수용체 에세이에 대해서 다음과 같이 에세이 버퍼가 이루어진다: 8% 글리세롤, 120mM KCl, 8mM 트리스, 5mM CHPS, 4mM DTT 및 0.24mM PMSF, pH-7.4@ 실온.

모든 수용체 결합 에세이는 동일한 방법으로 실행된다. 최종 에세이 부피는 250 μ l이고 5nM의 [3 H] 올-트랜스 레티노이드산 또는 10nM [3 H] 9-시스 레티노이드산과 함께 에세이되고 있는 수용체와 0-10 $^{-5}$ M의 범위 내의 농도에서 경합 리간드의 다양한 농도에 따라 정제 단백질 10-4 μ g으로 함유되어 있다. 이 에세이는 96 웰 미니튜브 시스템에 포맷된다. 인큐베이션은 평형 상태가 성취될 때 까지 4 $^{\circ}$ C에서 실행된다. 비특정 결합은 적당히 라벨되지 않은 레티노이드산 이소머 1,000nM 존재시 남아 있는 결합으로서 정의된다. 인큐베이션 기간 말기시에, 6.25% 히드록시에 피타이트 50 μ l가 적당한 위치 버퍼에 첨가된다. 위치 버퍼는 100mM KCl, 10mM 트리스 및 에테르 5 mM CHAPS(RXR_{α} , α, β, γ) 또는 0.5% 트리톤 X-100(RAR_{α} , α, β, γ)로 이루어진다. 이 혼합물은 4 $^{\circ}$ C에서 10분간 휘저어지고 인큐베이트되고, 원심 분리되어 위에 뜬 것을 제거한다. 히드록시에피타이트는 적당한 위치 버퍼로 세 번 이상 세정된다. 수용체-리간드 콤플렉스는 히드록시아피타이트로 흡수된다. 수용체-리간드 콤플렉스의 양은 히드록시에피타이트 펠렛의 액체 신타레이션 회수로 결정된다.

비특정 결합의 정정 후에, IC₅₀ 값이 결정된다. IC₅₀ 값은 특정 결합을 50%로 감소시킬 필요가 있는 경합 리간드의 농도로서 정의된다. IC₅₀은 데이터의 로그 로짓 플롯으로부터 그래프상에서 결정된다. K_d 값은 IC₅₀ 값, 라벨된 리간드 농도 및 라벨된 리간드의 K_d에 Cheng-Prusoff (Cheng-Prusoff) 방정식을 적용하여 결정된다. 리간드 결합 에세이의 결과는 K_d 수로 표현된다. (Cheng 등의 Biochemical Pharmacology Vol. 22 pp3099-3108, 참조로 여기에 언급됨)

표 2는 본 발명의 특정 예시된 화합물에 대한 리간드 결합 에세이의 결과를 나타낸다.

[표 2]

리간드 결합 에세이

Compound #	K _d (nanomolar)					
	RAR α	RAR β	RAR γ	RXR α	RXR β	RXR γ
2	1.90	480.0	0.00	0.00	0.00	0.00
4	23.00	23.00	96.0	0.00	0.00	0.00
6	1.3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	3.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12	24.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14	14.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	52.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	51.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	16.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
22	57.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	126.0	584	0.00	0.00	0.00	0.00
26	15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
28	7.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	245.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
32	162.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
34	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
36	2.30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
38	9.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

0.00은 1,000nM(나노몰리) 화합물 15 보다 더 큰 값으로 J. Med Chem. 1988, 31,2182(Kagechika 등)에 기술되어 있는 종래 기술이다.

표 2에서 요약된 시험 결과로부터, 여기에서 나타낸 본 발명의 예시적 화합물이 RAR α 수용체에 특정하게 또는 선적으로 결합하는 것을 알 수 있다.

암 세포 라인 에세이

재료 및 방법

호르몬

모든 트랜스-레티노이드산(t-RA) (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO)은 -70℃에서 저장한다. 각 실험 이전에 화합물은 1mM에서 100% 에탄올에서 용해되어 사용 바로 전에 배양 매체에서 희석된다. 모든 실험은 빛을 억제된 중에 실행된다. 실험 플레이트에서는 본 발명과 동일한 농도의 에탄올을 사용한 대조물이 에세이되고 이 농도의 희석물은 에테르 에세이에서는 효과를 갖지 못했다.

세포 및 세포 배양

모든 세포 라인, RPMI 8226, ME-180 및 AML-193은 어메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC, Rockville, MD)으로부터 얻는다. RPMI 8226은 다중 미엘로마(myeloma)의 환자의 순환 혈액으로부터 얻은 인간의 hematopoietic 세포 라인이다. 이 세포는 다른 인간의 림프사이트 세포 라인의 림프블래스토이드 세포 및 면역글로불린의 α 형 광 체인과 유사하다. RPMI-8226 세포는 10% 태아 소과의 세럼, 글루타민 및 안티바이오틱스가 첨가된 RPMI 매체(Gibco)에서 성장된다. 세포는 공기중에서 5% CO₂의 습도 대기중에서 37℃에서 성장된 서스펜션 배양으로 유지된다. 세포는 일주에 두 번 1×10⁵/mL의 농도로 희석된다.

ME-180은 경부로부터 얻은 인간의 표피의 암 세포 라인이다. 튜머는 불규칙한 세포 집단과 중요한 케라틴화 없는 비늘 모양의 세포 암이다. ME-180 세포는 10% 태아의 소과 세럼, 글루타민 및 앤티바이오틱스가 첨가된 맥코이의 5a 매체 (Gibco)에서 성장 및 유지된다. 이 세포는 공기중에서 5% CO₂의 습도 대기 중에서 37℃에서 성장된 단일층의 배양물로 유지된다. 세포는 일주일에 두 번 1×10⁵/ml의 농도로 희석된다.

AML-193은 M5 어큐트 모노사이트 루케미어로서 분류된 브라스트 세포로부터 만들어진다. 성장 요소, 그라눌로사이트 콜로니-자극 요소(GM-CSF)는 이 세포 라인을 만드는데 필요하며 성장 요소는 화학적으로 정의된 매체에서 연속적인 증식에 필요하다. AML-193은 10% 태아의 소과 세럼, 글루타민 및 5μg/ml 인슐린(Sigma Chemical Co.) 및 2ng/ml의 GN-CSF(R 및 D 시스템)을 갖는 앤티바이오틱스가 첨가된 이스코브(Iscove)의 변형 돌베크코(Dulbecco)의 매체에서 성장 및 유지된다. 이 세포는 일주일에 두 번 3×10⁵/ml의 농도로 희석된다.

³H-티미딘의 제조

라디오라벨된 티미딘의 제조 결정에 사용되는 방법은 Shrivastav 등에 의해 설명된 공정에서 채용된다. RPMI-8266 세포는 1,000세포/웰의 밀도에서 96 웰 라운드 바텀 마이크로티터 플레이트(코스타)에서 플레이트된다. 적당한 웰에는, 레티노이드 시험 화합물이 150μl/웰의 최종 체적에 대해 표시된 최종 농도로 첨가된다. 플레이트는 공기중에서 5% CO₂의 습도 대기중에서 37℃에서 96시간 동안 인큐베이트된다. 뒤이어서, 25 μl 배양 매체의 [5'-³H]-티미딘(Amersham, U.K. 43Ci/mmol 특정 활성) 1μCi를 각 웰에 첨가하고 세포는 부가된 6시간동안 인큐베이트된다. 배양물은 이하에서 설명하는 바와 같이 더욱 처리된다.

트립신화에 의해 배양된 ME-180 웰은 2,000세포/웰의 밀도에서 96개의 웰 플랫폼 바텀 마이크로티터 플레이트(Costar)에서 플레이트된다. 배양물은 다음의 가정하에서 RPMI 8226에 대해 상술한 바와 같이 처리된다. 티미딘으로의 인큐베이션 후에 위에 뜬 것을 주의 깊게 제거하고, 세포를 인황 버퍼된 염수의 0.5mM 티미딘 용액으로 세정한다. ME180 세포는 2.5% 트립신 50μl로 간단히 처리하여 세포를 플레이트에서 분리한다. AML-193은 1,000세포/웰의 밀도에서 96개의 웰 라운드 바텀 마이크로티터 플레이트(Costar)에서 플레이트된다. 적당한 웰에는 레티노이드 시험 화합물을 150μl/웰의 최종 체적에 대해 표시된 최종 농도로 첨가된다. 플레이트는 공기중에서 5% CO₂의 습도 대기중에서 37℃에서 96시간 동안 인큐베이트된다. 뒤이어서, 25 μl 배양 매체의 [5'-³H]-티미딘(Amersham, U.K. 43Ci/mmol 특정 활성) 1μCi를 각 웰에 첨가하고 세포는 부가된 6시간동안 인큐베이트된다.

모든 세포 라인은 다음과 같이 처리된다: 셀룰러 DNA는 SKATRON 멀티-웰 세포 배양자 (Skatron Instruments, Sterling VA)를 사용하여 글래스 파이버 필터 매트 상으로 10% 트리클로로아세트산으로 침전된다. 세포 성장의 직접적인 측정으로서 DNA에 결합된 방사능은 액체 섬광 카운팅으로 측정된다. 이 회수는 삼중 웰±SEM으로부터 티미딘의 분당 평균 분해율을 나타낸다.

상술된 시험관 내의 세포 라인에서, 본 발명의 예시적인 화합물 6, 8, 12, 14 및 20은 각각의 시험 화합물의 10⁻¹¹ 내지 10⁻⁶의 몰 농도 범위에서 튜머 세포 라인(방사능 라벨된 티미딘의 혼합으로 측정됨)의 증식을 상당히 감소시키게 한다.

실시예

<구체적인 실시예>

본 발명의 화합물을 여기에 예시된 합성 화학적 경로에 의해 만들 수 있다. 여기서 설정된 조건들은 화학식 1에 의해 표현되는 임의의 모든 화합물에 대해 일반화될 수 있는 구체적인 실시예들임을 합성 분야의 화학자는 용이하게 인식할 수 있을 것이다. 대체로 본 발명의 화합물을 준비하는 공정은, 일반적인 화학식 2의 화합물과 일반적인 화학식 3의 화합물을 반응시키거나, 일반적인 화학식 2a의 화합물과 일반적인 화학식 3a의 화합물을 반응시킴에 의한 아미드의 형성을 수반한다(이들 화학식들은 본 특허 출원의 요약 부분에서 정의됨). 이에 의해, 상술한 바와 같이, 화학식 2의 화합물은 테트라히드로나프탈렌, (X=[C(R₁)₂]_n, n은 1), 디히드로인딘([C(R₁)₂]_n, n은 0), 크로만(X는 0), 티오크로만(X는 S), 또는 테트라히드로퀴놀린(X는 NR') 원자핵의 방향족 부분에 부착된 "활성화된 형태"의 카르복실산 또는 산이다. 카르복실산, 또는 그의 "활

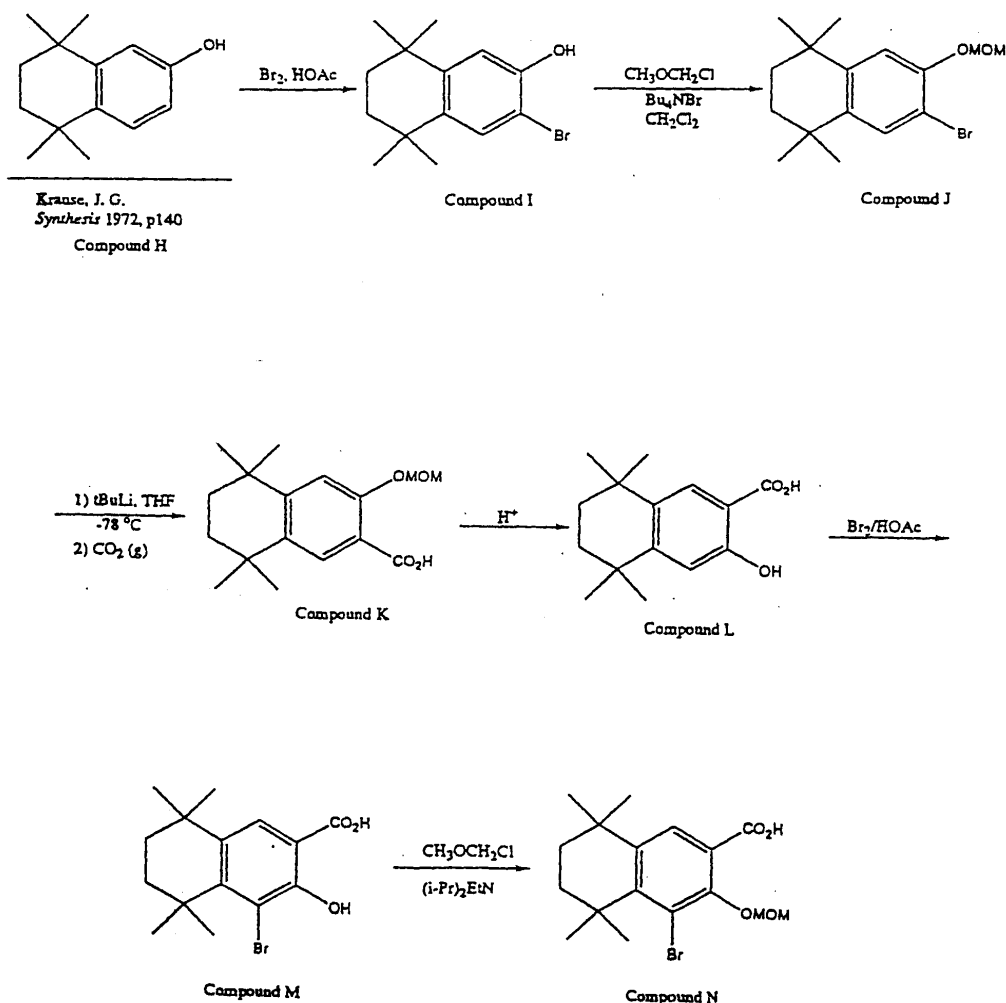
성화된 형태"는 테트라히드로나프탈렌의 2 또는 3 위치에, 그리고 크로만, 티오크로만 또는 테트라히드로퀴놀린 잔기의 6 또는 7 위치에 부착된다. 본 발명의 바람직한 화합물에서는, 테트라히드로나프탈렌의 2 위치 및 크로만, 티오크로만 또는 테트라히드로퀴놀린의 6 위치에 부착된다.

카르복실산의 "활성화된 형태"란 용어는 화학식 3의 일차(primary) 아민과 반응했을 때 아마이드를 형성할 수 있는 카르복실산의 유도체와 같은 것으로 이해되어야 한다. "역(reverse) 아마이드"의 경우, 카르복실산의 활성화된 형태는 화학식 2a의 일차 아민과 반응했을 때 아마이드를 형성할 수 있는 유도체(화학식 3a)이다. 이것은, 대체로, 아민과 아마이드 결합을 형성하기 위해 본 기술 분야에서 통상적으로 공지된 카르복실산의 유도체와 같은 것을 의미한다. 이러한 목적을 위한 적합한 형태 또는 유도체의 예는 산 클로라이드, 산 브로마이드, 및 카르복실산의 에스테르, 특히 활성 에스테르이며, 여기서 에스테르의 알코올 잔기는 양호한 잔여기(leaving group)를 형성한다. 화학식 2(또는 화학식 3a)에 따른 시약으로서 현재 가장 바람직한 것은 산 클로라이드(X_1 은 Cl)이다. 화학식 2(또는 화학식 3a)의 산클로라이드는 가수분해 및 티오닐 클로라이드($SOCl_2$)로의 처리에 의해 대응하는 에스테르(X_1 은 예를 들어 에틸)로부터 종래의 방법에 의해 마련될 수 있다. 또한, 화학식 2(또는 화학식 3a)의 산 클로라이드는 티오닐 클로라이드로 카르복실산을 직접 처리(카르복실산이 그의 에스테르에 비해 상업적으로 유용함), 또는 공지된 합성 절차에 의해 마련될 수 있다. 화학식 2(또는 화학식 3a)의 산 클로라이드는, 통상, 피리딘과 같은 산 수용체의 존재하에 메틸렌 클로라이드와 같은 비활성 용매에서 화학식 3의 아민(또는 화학식 2a의 아민)과 반응된다.

또, 화학식 2(또는 화학식 3a)에 따른 카르복실산 자체는, 디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 또는 더욱 바람직하게는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드히드로클로라이드(EDC)와 같은 탈수제의 존재하에 아민, 촉매(4-디메틸아미노피리딘)와 반응했을 때 아마이드 형성용으로 적합하다.

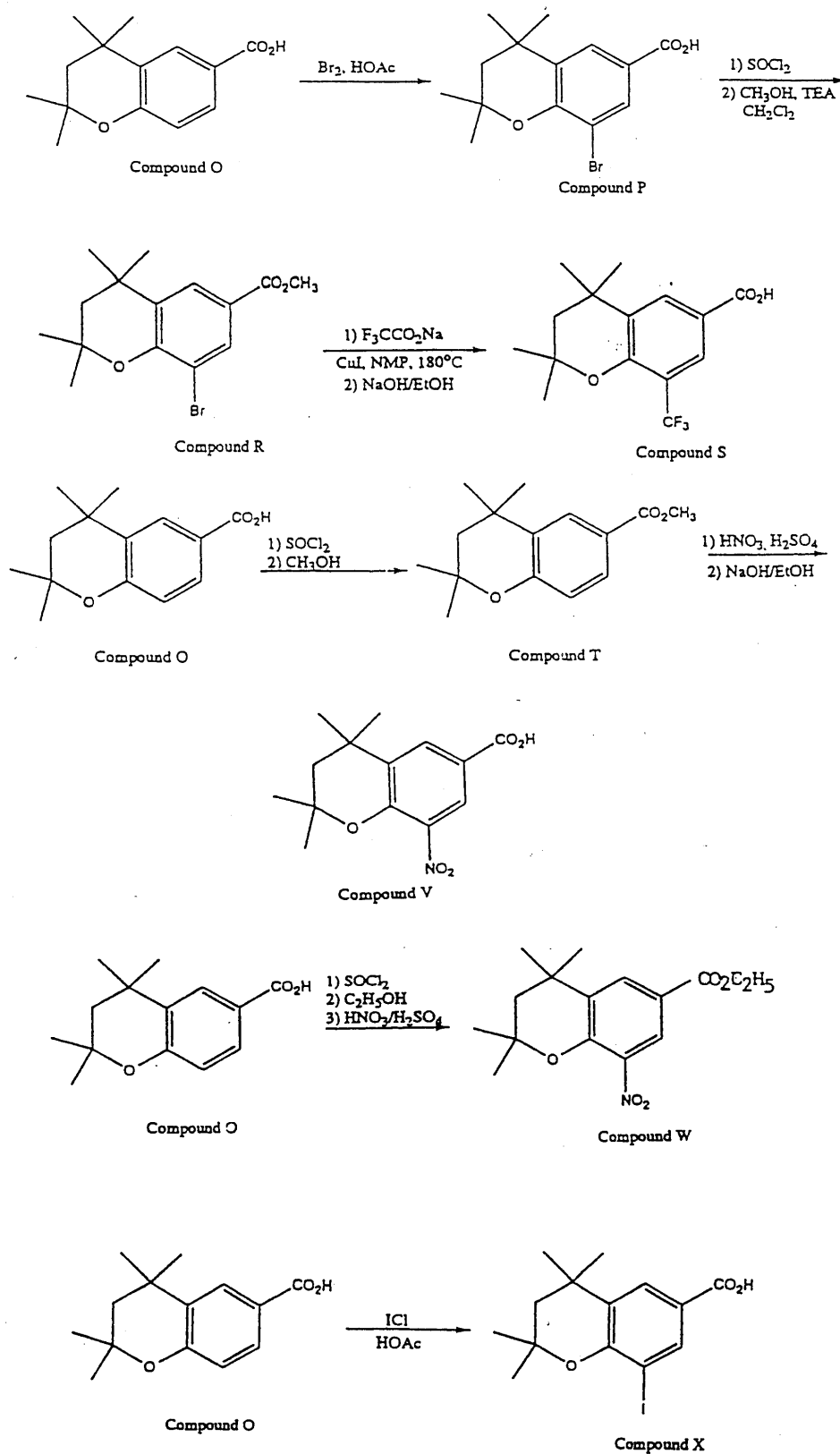
화학식 2의 카르복실산 또는 대응하는 에스테르는, 대체로, 화학 과학 또는 특허 문헌에 개시된 바와 같이 형성되며, 그러한 형성을 위한 문헌상의 절차는, 필요시, 그 자체가 공지되어 있는 화학적 반응 또는 공정에 의해 수정될 수 있다. 예를 들어, 대체로, 2,2, 4,4 및/또는 2,2,4,4,-치환 크로만 6-카르복실산 및 크로만 7-카르복실산이 미국 특허 제5,006,550호, 제5,314,159호, 제5,324,744호 및 제5,348,975호의 내용에 따라 이용가능하며, 그들의 명세서가 본 명세서 내에서 참조된다. 2,2, 4,4 및/또는 2,2,4,4-치환 티오크로만 6-카르복실산이 미국 특허 제5,015,658호의 내용에 따라 이용가능하며, 그 명세서가 본 명세서 내에서 참조된다. 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-카르복실산이 미국 특허 제5,130,335호의 내용에 따라 이용가능하며, 그 명세서가 본 명세서 내에서 참조된다.

<반응 스킴 1>

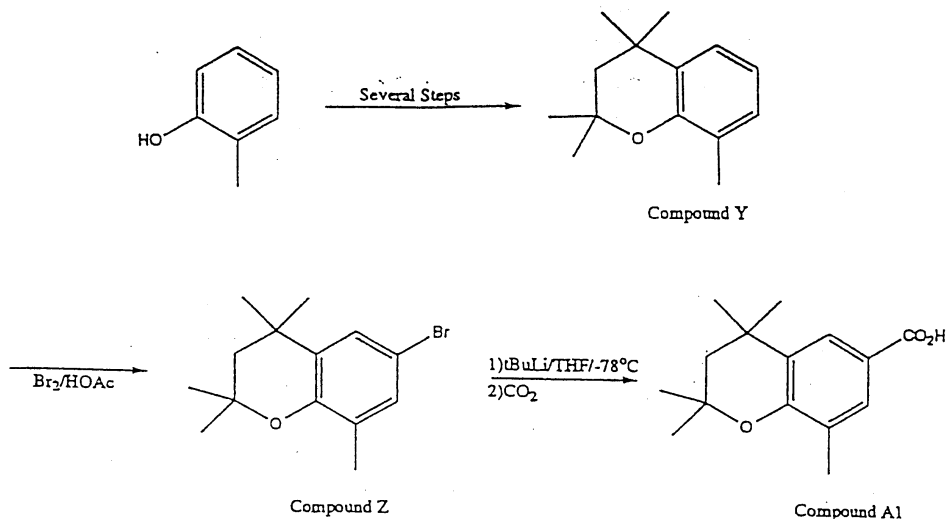


반응 스킴 1 및 2는 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸나프탈렌-2-카르복실산의 유도체의 합성에 대한 예를 제공하며, 이는 화학식 2의 범주에 속하고, 화학식 3의 아민과 반응하여 화학식 1의 범주에 속하는 (5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-나프탈렌-2-일)카르바모일 유도체를 제공한다. 이에 의해, 반응 스킴 1에 도시한 바와 같이, 에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸나프탈렌-2-카르복실레이트(화합물 A)가 질산화되어 대응하는 3-니트로 화합물(화합물 B)을 제공한다. 화합물 B의 니트로기는 환원되어 Lehmann 등의 Cancer Research, 1991, 51, 4804에 개시되어 있는 대응하는 3-아미노 화합물(화합물 C)을 제공한다. 에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-아미노 나프탈렌-2-카르복실레이트(화합물 C)는 브롬화되어 대응하는 4-브로모 유도체(화합물 D)를 산출하며, 이것은 이소아밀 나이트라이트로 처리되고 H_3PO_2 로 환원되어 에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-4-브로모나프탈렌-2-카르복실레이트(화합물 E)로 변환된다. 화합물 E를 비누화하여 화학식 2에 따른 시약으로서 사용되는 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-4-브로모나프탈렌-2-카르복실산(화합물 F)을 생성한다. 에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-아미노나프탈렌-2-카르복실레이트(화합물 C)는 또한 디아조화되고 HBF_4 와 반응하여, 그 자체로 작용하거나 또는 비누화 후에 화학식 2에 따른 시약으로서 작용하는 에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라-메틸-3-플루오로나프탈렌-2-카르복실레이트 (화합물 G)를 제공한다. 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-2-히드록시-나프탈렌(화합물 H, Krause의 Synthesis 1972 140에 따라 이용가능함)은 반응 스킴 2에 도시한 예에서 개시 물질(starting material)이다. 화합물 H는 브롬화되어 대응하는 3-브로모 화합물(화합물 I)을 제공하는데, 이 화합물 I은 그 후 메톡시메틸 클로라이드(MOMCl)로의 처리에 의해 수산기 작용(hydroxyl function)에서 보호되어, 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-메톡시메톡시-2-브로모나프탈렌(화합물 J)을 생성한다. 화합물 J는 t-부틸리튬 및 이산화탄소와 반응하여 대응하는 카르복실산(화합물 K)를 제공하는데, 이 화합물 K로부터 메톡시메틸 보호기가 산에 의해 제거되어 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-2-히드록시나프탈렌-3-카르복실산(화합물 L)을 제공한다. 화합물 L은 브롬화되어 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-1-브로모-2-히드록시나프탈렌-3-카르복실산(화합물 M)을 생성한다. 화합물 L 및 화합물 M은 화학식 2에 따른 시약으로서 작용한다. 화합물 M의 히드록시기는 염기의 존재하에 메톡시메틸 클로라이드(MOMCl)와의 다른 성분 치환에 대해 보호되어, 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-1-브로모-2-메톡시메톡시나프탈렌-3-카르복실산(화합물 N)을 생성한다.

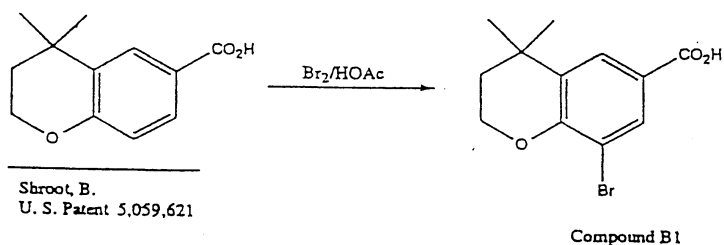
<반응 스킴 3>



<반응 스킴 4>



<반응 스킴 5>



반응 스킴 3, 4, 5는 본 발명의 범주에 속하는 카르바모일(아미드) 화합물의 합성을 위해 화학식 2에 따른 시약으로서 작용할 수 있는 2,2,4,4 및 4,4-치환 크로만-6-카르복실산의 유도체의 합성에 대한 예를 제공한다. 먼저 반응 스킴 3을 살펴보면, 2,2,4,4-테트라메틸크로만-6-카르복실산(화합물 O, 미국 특허 제 5,006,550호 참조)은 아세트산에서 브롬으로 브롬화되어 대응하는 8-브로모-유도체(화합물 P)를 생성한다. 화합물 P는 티오닐 클로라이드로의 처리에 의해 산 클로라이드로 변환되며, 최종 산 클로라이드는 화학식 3의 아민과의 반응에 적합하여 본 발명의 카르바모일(아미드) 화합물을 제공한다. 또한, 산 클로라이드는 염기의 존재하에 알코올(메탄올)과 반응하여 대응하는 에스테르, 메틸 2,2,4,4-테트라메틸-8-브로모크로만-6-카르복실레이트(화합물 R)를 생성한다. 화합물 R의 브로모 작용은 구리(I) 요오드화물 촉매 및 1-메틸-2-피롤리돈(NMP)의 존재하에 트리플루오로아세트산나트륨으로 처리함으로써 트리플루오로메틸로 변환되며, 카르복실레이트 에스테르기는 비누화되어 2,2,4,4-테트라메틸-8-트리플루오로메틸크로만-6-카르복실산(화합물 S)을 생성한다. 화합물 S는 화학식 2의 범주에 속하며 그 자체로 또는 산 클로라이드로서 적합하며 또는 다른 "활성화된" 형태로 화학식 3의 아민과 반응하여 본 발명의 카르바모일(아미드) 화합물을 생성한다. 또, 2,2, 4,4-테트라메틸크로만-6-카르복실산(화합물 O)은 메틸 에스테르(화합물 T)로 변환되며, 이 화합물 T는 그 후 질산화되어 2,2,4,4-테트라메틸-8-니트로크로만-6-카르복실산(화합물 V) 및 화학식 2의 범주에 속하는 또 다른 시약을 생성한다. 그리고, 반응 스킴 3에 더 도시한 예에서, 2,2,4,4-테트라메틸크로만-6-카르복실산(화합물 O)은 에틸에스테르로 변환된 후 질산화되어 에틸 2,2,4,4-테트라메틸-8-니트로크로만-6-카르복실레이트(화합물 W)를 생성한다. 또한, 화합물 O는 ICl과 반응하여 2,2,4,4-테트라메틸-8-요오드크로만-6-카르복실산(화합물 X)을 생성한다.

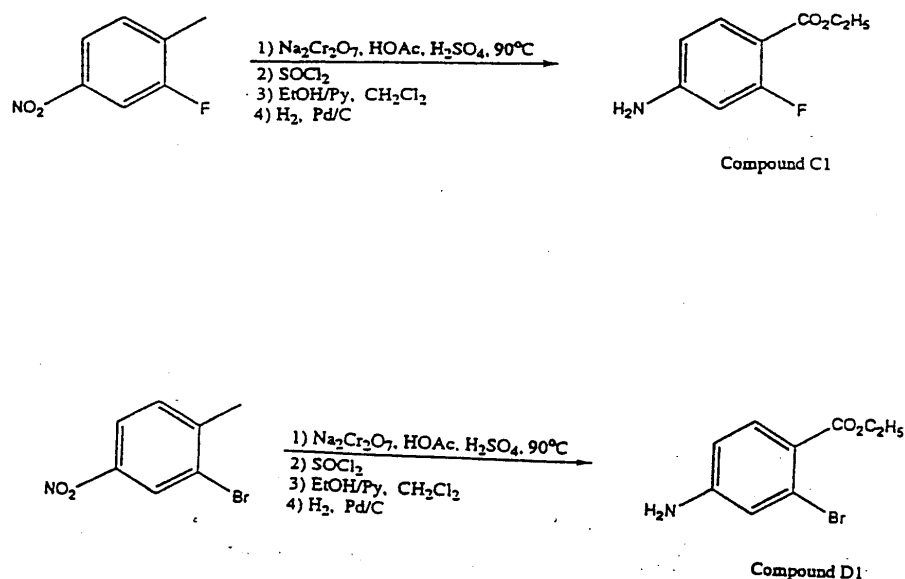
반응 스킴 4에 도시한 예에 따르면, 2-메틸페놀은 미국 특허 제5,045,551호(본 명세서 내에 참조됨)의 내용에 따른 일련의 반응을 받아 2,2,4,4,8-펜타메틸크로만(화합물 Y)을 생성한다. 화합물 Y는 아세트산에서 브롬으로 브롬화되어 2,2,4,4,8-펜타메틸-6-브로모크로만(화합물 Z)을 제공하며, 이 화합물 Z는 t-부틸 리튬과 반응한 후, 이산화탄소와 반응하여 2,2,4,4,8-펜타메틸크로만-6-카르복실산(화합물 A₁)을 제공한다.

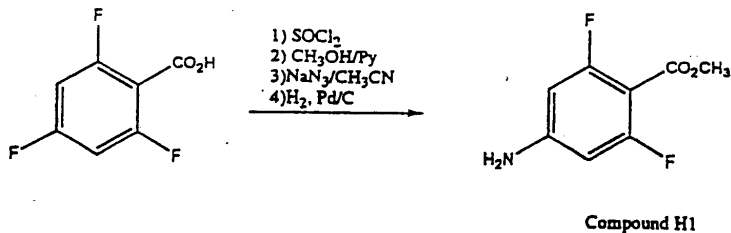
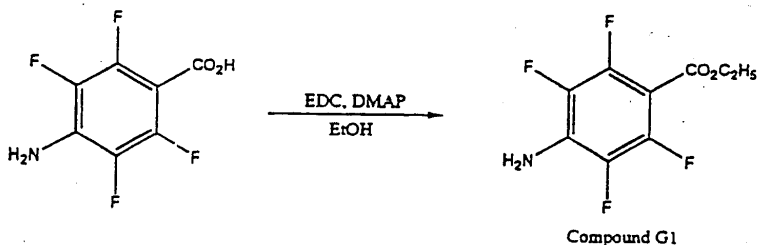
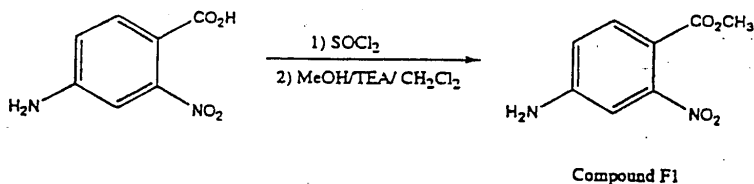
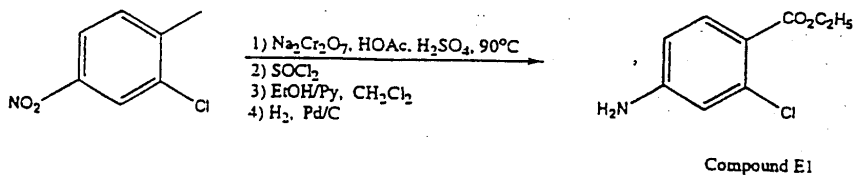
반응 스킴 5는 미국 특허 제5,059,621호(본 명세서 내에 참조됨)의 내용에 따라 이용가능한 4,4-디메틸-크로만-6-카르복실산의 브롬화에 의한 4,4-디메틸-8-브로모크로만-6-카르복실산(화합물 B₁)의 합성을 예시한다. 2,2,4,4,8-펜타메

틸크로만-6-카르복실산(화합물 A₁) 및 4,4-디메틸-8-브로모크로만-6-카르복실산(화합물 B₁)은, 본 발명의 카르바모일(아미드) 화합물의 합성에 대한 화학식 2에 따라, 그 자체로 또는 대응하는 산 클로라이드(또는 다른 "활성화된" 형태)로서 시약으로서 작용한다.

화학식 2의 시약과 화합물 3의 아민 화합물간의 반응을 다시 살펴보면, 아민 화합물은, 대체로, 과학 및 특허 문헌에 개시된 바와 같은 최신 기술에 따라 이용가능함을 알 수 있다. 보다 구체적으로는, 화학식 3의 아민 화합물은 과학 및 특허 문헌에 개시된 바와 같이 마련될 수 있으며, 또는 현재 활동 중인 화학자의 기술에 속하는 화학적 반응 또는 성분 치환에 의해 그 문헌의 공지된 화합물로부터 마련될 수 있다. 반응 스킴 6은 상업적으로 이용가능한 개시 재료(Aldrich Chemical Company, or Research Plus, Inc.)로부터 화학식 3의 아민 화합물(여기서 Y는 페닐)을 얻는 예를 예시한다. 화학식 3의 예시된 화합물은 본 발명의 몇 가지 바람직한 화합물의 합성용으로 사용된다.

<반응 스킴 6>



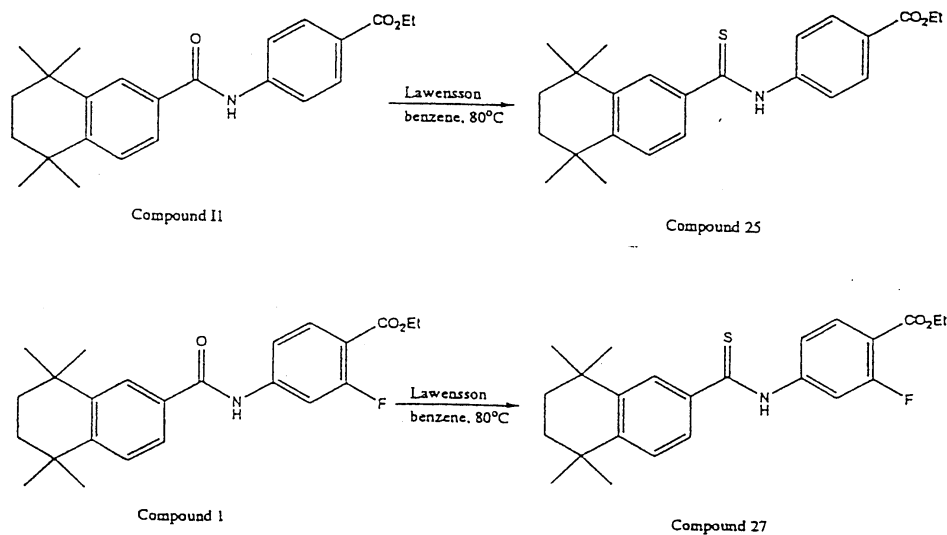


반응 스킴 6에 따르면, 3-니트로-6-메틸-플루오로벤젠(Aldrich)이 산화되고, 최종 카르복실산이 산 클로라이드로 변환되고 그 후 에틸 에스테르로 변환된 후, 니트로기의 환원이 이루어져 에틸 2-플루오로-4-아미노-벤조에이트(화합물 C1)를 생성한다. 3-니트로-6-메틸-브로모벤젠(Aldrich) 및 3-니트로-6-메틸-클로로벤젠(Aldrich)은 본질적으로 동일한 반응 절차를 거쳐 에틸 2-브로모-4-아미노-벤조에이트(화합물 D1) 및 에틸 2-클로로-4-아미노-벤조에이트(화합물 D1)를 각각 생성한다. 2-니트로-4-아미노벤조산(Research Plus)은 대응하는 산 클로라이드를 통해 그의 메틸 에스테르(화합물 F1)로 변환된다. 2,3,5,6-테트라플루오로-4-아미노-벤조산(Aldrich)은 CH_2Cl_2 의 4-디메틸아미노피리딘 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드히드로클로라이드(EDC)의 존재하에 에탄올로 처리되어 에스테르화됨으로써 에틸 2,3,5,6-테트라플루오로-4-아미노-벤조에이트(화합물 G1)를 제공한다. 2,4,6-트리플루오로벤조산(Aldrich)은 산 클로라이드를 통해 메틸 에스테르로 변환되며, 4-플루오로 원자는 아지드화나트륨과 반응함으로써 치환되고, 수소화되어, 메틸 2,6-디플루오로-4-아미노 벤조에이트(화합물 H1)를 생성한다. 화합물 C1, D1, E1, F1, G1 및 H1은 화학식 3에 따른 아민 시약으로서 작용한다. 화학식 3에 따른 또 다른 예는 아미노 치환 헤테로아릴 카르복실산의 니트로, 플루오로, 클로로, 브로모 및 트리플루오로메틸 유도체, 또는 에틸 2-아미노-4-클로로피리딘 2-카르복실레이트, 에틸 5-아미노-3-클로로피리딘 5-카르복실레이트, 및 3,4-디브로모-5-아미노티오펜-2-카르복실산과 같은 그의 저분자량 알킬 에스테르이다. 후자의 예는 2-아미노피리딘-5-카르복실산 또는 그의 에스테르, 3-아미노피리딘-6-카르복실산 또는 그의 에스테르(WO 93/06086에 개시됨), 및 2-아미노티오펜-5-카르복실산(PCT/US92/06485에 개시됨)의 각각의 염소화 및 브로마화에 의해 마련될 수 있다.

화학식 2와 화학식 3의 화합물들간의 반응 및 화학식 2a와 화학식 3a의 화합물들간의 반응은, 상술한 바와 같이, 본 발명의 카르바모일(아미드) 화합물의 실제 합성을 포함한다. 이러한 반응의 많은 예가 아래의 실험 부분에 상세히 개시된다. 본

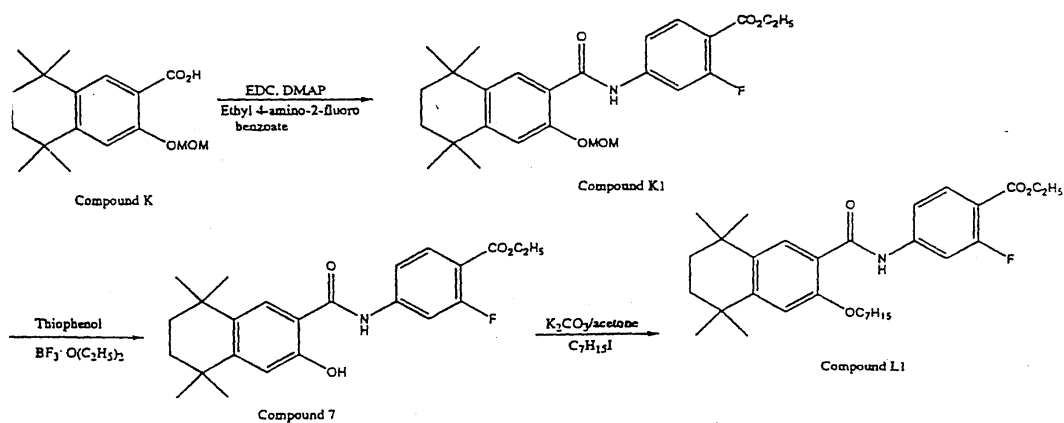
발명의 카르바모일(아미드) 화합물은 2-4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-이황화물[로웨슨 (Lawesson's) 시약]과 반응하여, 본 발명의 티오키타모일(티오아미드) 화합물로 변환될 수 있다[화학식 1 참조, Z는 S]. 이 반응은 본 발명의 화합물에 대한 두 개의 구체적인 예에 대한 반응 스킴 7에 예시된다.

<반응 스킴 7>

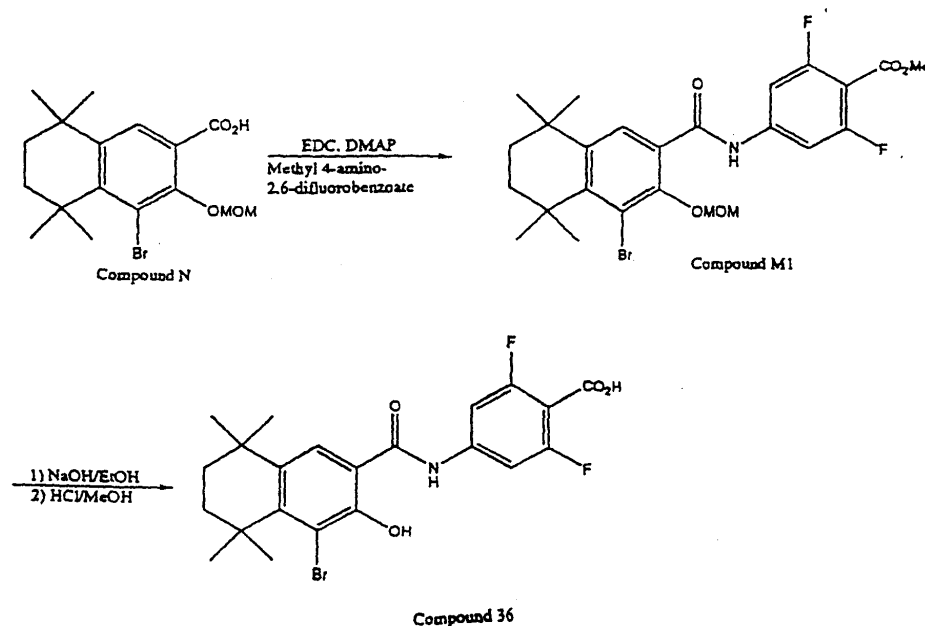


반응 스킴 7에서, 하나의 개시 물질, 에틸 4-[5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2-일]카르바모일]벤조에이트(화합물 I₁)가 Kagechika 등의 J. Med Chem. 1988 31, 2182-2192의 내용에 따라 얻어진다. 다른 개시 물질, 에틸 2-플루오로-4-[5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2-일]카르바모일]벤조에이트(화합물 I)은 본 발명에 따라 얻어진다.

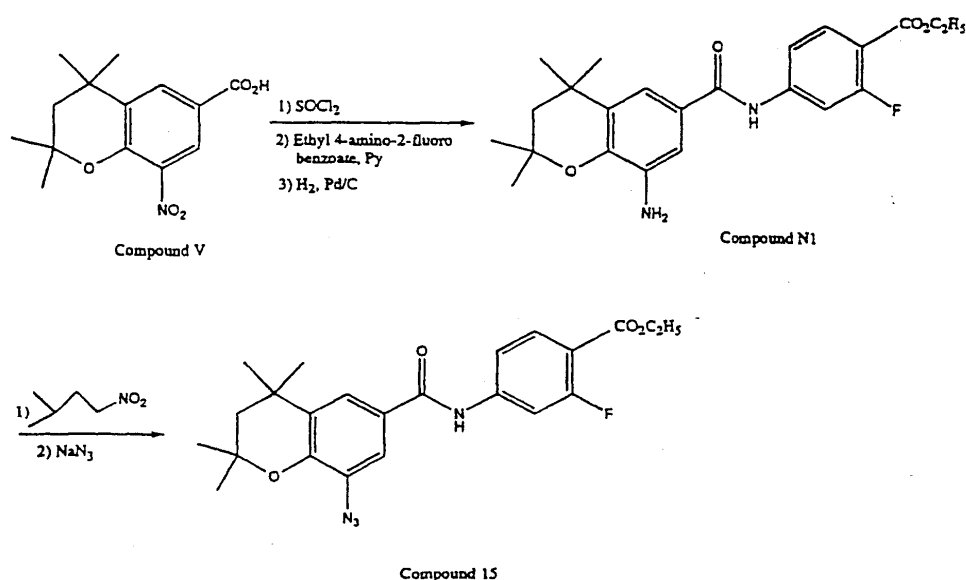
<반응 스킴 8>



<반응 스킴 9>



<반응 스킴 10>



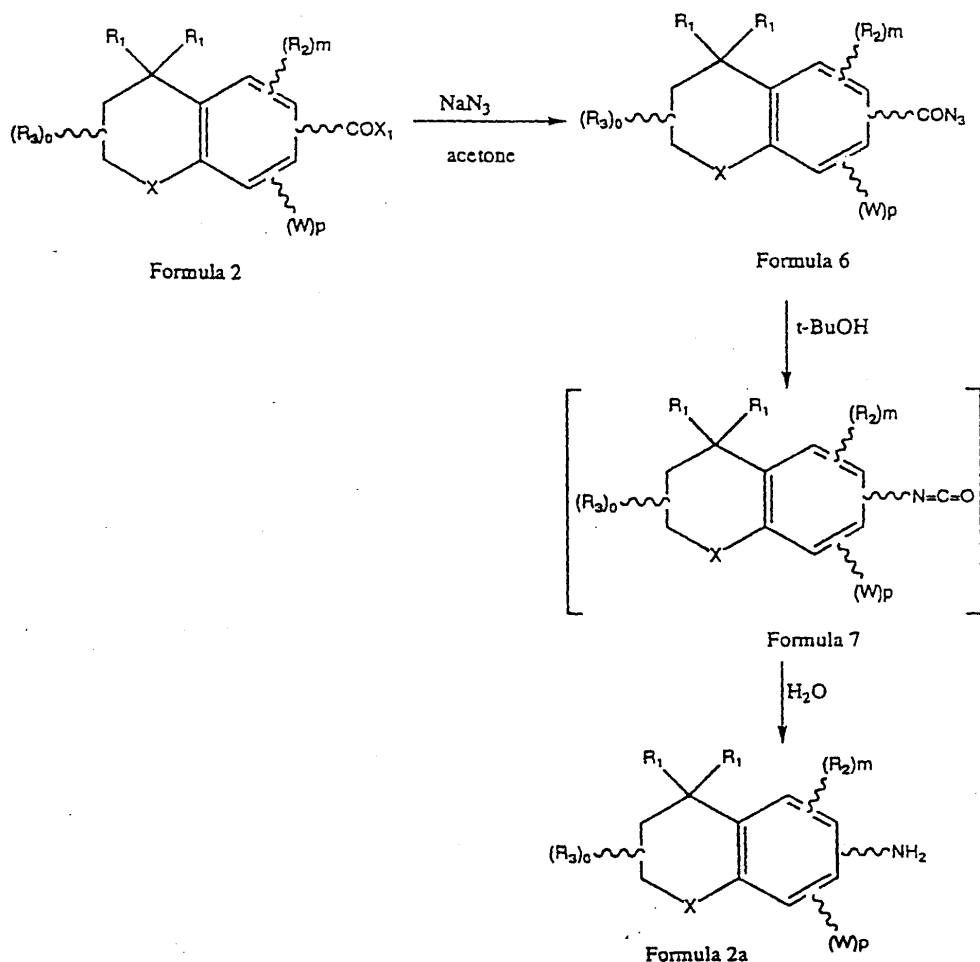
반응 스킴 8, 9, 10은 먼저 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물의 결합 반응, 및 그 후 결합 반응에서 처음으로 직접 얻어진 카르바모일(아미드) 화합물 상에서 이루어지는 하나 또는 그 이상의 반응들에 의해 본 발명의 카르바모일(아미드) 화합물을 형성하는 예를 개시한다. 반응 스킴 8에 도시한 바와 같이, 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-메톡시메톡시나프탈렌-2-카르복실산(화합물 K)은 1(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드히드로클로라이드(EDC) 및 디메틸아미노피리딘(DMAP)의 존재하에 CH₂Cl₂의 에틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C1)와 결합되어, 에틸 2-플루오로-4-[5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸-2'-메톡시메톡시-나프탈렌-3'-일]카르바모일]벤조에이트(화합물 K1)를 제공한다. 메톡시메틸 보호기는 티오펜올 및 삼플루오르화붕소 에테리에이트(etherate)로의 처리에 의해 화합물 K₁으로부터 제거되어 에틸 2-플루오로-4-[5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸-2'-히드록시-나프탈렌-3'-일]카르바모일]벤조에이트(화합물 7)을 제공한다. 화합물 7의 히드록시 기능은 가벼운 염기의 존재 하에 핵실 요오드화물로의 처리에 의해 H-핵실 에테르로 변환된다.

반응 스킴 9에 따르면, 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-1-브로모-2-메톡시메톡시나프탈렌-3-카르복실산(화합물 N)은 에틸카르보디이미드히드로클로라이드(EDC) 및 DMAP의 존재하에 CH₂Cl₂ 용매의 메틸 4-아미노-2,6-디

플루오로벤조에이트(화합물 H₁)와 결합되어 메틸 2,6-디플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸-1'-브로모-2'-메톡시메톡시-나프탈렌-3'-일)카르바모일] 벤조에이트(화합물 M₁)를 제공하고, 이로부터 에스테르화 메틸기 및 메톡시메틸 보호기는 각각 염기와 산으로 처리되어 제거된다.

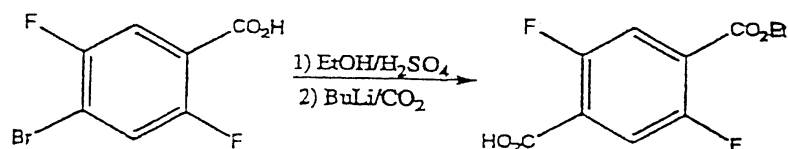
반응 스킴 10은 2,2,4,4-테트라메틸-8-니트로크로만-6-카르복실산(화합물 V)을 티오닐 클로라이드로 처리하여 대응하는 산 클로라이드로 변환시킨 후, 에틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C₁)와 결합하고 수소화하여 에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-아미노-6'-크로만일)카르바모일] 벤조에이트(화합물 N₁)를 생성하는 예를 개시한다. 화합물 N₁은 이소아밀 나이트라이트 및 NaN₃로 처리되어 대응하는 8-아지도 화합물, 에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-아지도-6'-크로만일)카르바모일] 벤조에이트(화합물 15)로 변환된다.

<반응 스킴 11>



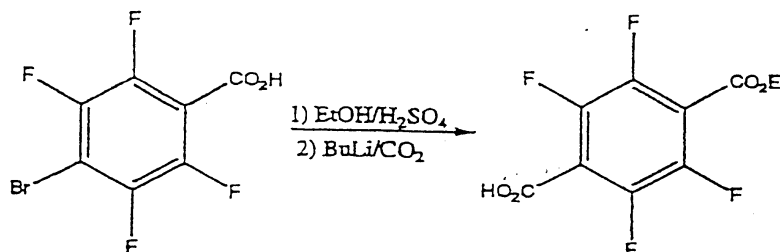
반응 스킴 11은 화학식 2의 산 클로라이드(X₁=Cl) 또는 다른 형태의 활성화된 산으로부터 화학식 2a의 일차 아민 화합물을 합성하는 예를 예시하며, 여기서 화학식 2a의 일차 아민은 공개된 문헌 내의 절차에 의해서는 얻을 수 없다. 이에 의해, 대체로 커티어스(Curtius) 전위 단계에 따르면, 화학식 2의 산 클로라이드는 아세톤의 아지드화나트륨과 반응하여 화학식 6의 아지드 화합물을 생성한다. 화학식 6의 아지드는 t-부탄올과 같은 극성 고 끓는점 용매에서 가열되어, 화학식 7의 중간 이소시아나이드를 제공하며, 이것은 가수분해되어 화학식 2a의 화합물을 생성한다.

<반응 스킴 12>



Sugawara, S; Ishikawa, N.
Kogyo Kagaku Zasshi
1970, 73, 972-979

Compound T1



Michael Reuman et al
J. Med. Chem.
1995, 38, 2531-2540

반응 스킴 12는 화학식 3a의 화합물을 형성하는 예를 예시하며, 이러한 화합물은 상업적으로 또는 공개된 문헌 절차에 의해 얻을 수 없다. 예를 들면, 2,5-디플루오로-4-브로모벤조산(Sugawara 등의 Kogyo Kagaku Zasshi 1970, 73, 972-979의 문헌 절차에 의해 얻을 수 있음)이 먼저 에틸 알코올 및 산으로 처리되어 에스테르화된 후, 부틸 리튬과 반응하고 나서 이산화탄소와 반응하여 2,5-디플루오로 테레프탈릭산(화합물 T₁)의 모노에스테르를 제공한다. 2,3,5,6-디플루오로-4-브로모벤조산(Reuman 등의 J. Med. Chem. 1995, 38, 2531-2540의 문헌 절차에 의해 얻을 수 있음) 상에 마찬가지로의 반응 절차가 수행되어, 2,3,5,6-테트라플루오로테레프탈릭산의 모노에스테르를 생성한다. 대체로, 이러한 반응 절차는 당업자에게 있어서 자명한 정도의 수정을 거쳐 화학식 3a의 모든 화합물을 합성하는데 이용될 수 있으며, 이러한 화합물은 공지된 문헌 절차에 의해 얻을 수 없다.

본 발명의 화합물을 형성하고, 본 발명의 범주에 속하는 화학식 1의 화합물을 본 발명의 또 다른 화합물로 변환시키며, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 2a 및 화학식 3a의 시약을 형성하는데 적합한 많은 다른 반응들은 본 명세서 내의 내용에 비추어 당업자들에게 자명해질 것이다. 이러한 점에서, 다음의 일반적인 합성 방법론은 화학식 1의 화합물을 다른 동족체 및/또는 유도체로 변환시키고 화학식 2 및 3(화학식 2a 및 3a도 마찬가지로)의 시약을 만드는데 적용할 수 있음을 알 수 있다. 카르복실산은 통상 염화수소 또는 염화티오닐과 같은 산 촉매의 존재하에 적당한 알코올 용액의 산을 환류시킴으로써 에스테르화된다. 또한, 카르복실산은 디시클로헥실카르보디이미드 및 디메틸아미노피리딘의 존재하에 적당한 알코올로 응축될 수 있다. 에스테르는 종래의 수단에 의해 회분되어 정화된다. 아세탈 및 케탈은 March, "Advanced Organic Chemistry", 2nd Edition, McGraw-Hill Book Company, P 810에 개시된 방법에 의해 용이하게 만들어진다. 알코올, 알데히드 및 케톤 모두는 McOmie, Plenum Publishing Press, 1973 및 Protection Groups, Ed. Greene, John Wiley & Sons, 1981에 개시된 바와 같은 공지된 방법에 의해 각각 에테르 및 에스테르, 아세탈 또는 케탈을 형성함으로써 보호될 수 있다.

A가 (CH₂)_q(q는 1-5)인 화합물을 만드는 수단은, 공지된 Arndt-Eistert 호몰로게이션(homologation) 방법 또는 다른 공지된 호몰로게이션 절차를 사용하여 화학식 1(여기서 B는 산 또는 다른 작용임)의 화합물을 얻게 한다. 유사한 호몰로게이션(및 여기서 언급된 다른 합성 변형)이 화학식 3의 시약 상에서 변형될 수 있다. A가 하나 또는 그 이상의 이중 결합을 갖는 알케닐기인 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 필요한 수의 이중 결합을 화학식 3의 시약에 포함시킴으로써 만들어질 수 있다. 대체로, A가 불포화 탄소 원자 사슬인 화합물은 활동 중인 유기 화학자에게 공지된 합성 스킴, 예를 들어 Wittig 및 유사한 반응, 또는 알파-할로-카르복실산, 에스테르 또는 유사한 카르복시알데히드로부터 할로젠을 제거하여 이중 결합을 도입함으로써 얻어질 수 있다. A가 삼중(아세틸레네) 결합을 갖는 본 발명의 화합물은 대응하는 아릴 또는 헤테로아릴 알데히드 중간체를 사용하여 만들어질 수 있다. 이러한 중간체는 종래 공지된 반응, 예를 들어 리튬 디이소프로필아미드와 같은 강한 염기 및 대응하는 메틸 케톤의 반응에 의해 얻어질 수 있다.

화학식 1의 화합물로부터 유도된 산 및 염은 대응하는 에스테르로부터 용이하게 얻을 수 있다. 알칼리 금속과의 염기성 비누화에 의해 산을 제공할 수 있다. 예를 들어, 화학식 1의 에스테르는 예를 들어 칼륨 또는 리튬 수산화물 등의 약 3몰 초과를 갖는 알카놀과 같은 극성 용매에서 바람직하게는 실온의 비활성 분위기 하에서 용해될 수 있다. 이 용액은 15 내지 20 시간에 걸쳐 섞이고 냉각, 산화되며 종래의 수단에 의해 가수분해된다.

아미드(화학식 1, B는 $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$)는 대응하는 에스테르 또는 카르복실산으로부터 공지된 적당한 아미드화 수단에 의해 형성될 수 있다. 이러한 화합물을 형성하는 한 방법은 산을 산 클로라이드로 변환시킨 후 이 화합물을 암모늄 수산화물 또는 적당한 아민으로 처리하는 것이다.

알코올은, 대응하는 산을 티오닐 클로라이드 또는 다른 수단(J. March, "Advanced Organic Chemistry", 2nd Edition, McGraw-Hill Book Company)에 의해 산 클로라이드로 변환시킨 후, 수소화붕소나트륨(March, Ibid, pg. 1124)으로 산 클로라이드를 환원시켜 대응하는 알코올을 제공함으로써 만들어진다. 또한, 에스테르는 감온하에서 리튬 알루미늄 수소화물에 의해 환원될 수 있다. 윌리엄슨 반응 조건(March, Ibid, pg. 357) 하에 적당한 알킬 할로젠화물로 이들 알코올을 알킬 화합물으로써 대응하는 에테르를 제공한다. 이들 알코올은 산 촉매 또는 디시클로헥실카르보디이미드 및 디메틸아미노피리딘의 존재하에 적당한 산과 반응하여 에스테르로 변환될 수 있다.

메틸렌 클로라이드의 피리디늄 디크로메이트(Corey, E. J., Schmidt, G. Tet. Lett., 399, 1979) 또는 메틸렌 클로라이드의 디메틸 설폭사이드(sulfoxide)/옥사릴(oxalyl) 클로라이드(Omura, K. Swern, D., Tetrahedron, 1978, 34, 1651)와 같은 가벼운 산화제를 사용하여 대응하는 일차 알코올로부터 알데히드를 얻을 수 있다.

알킬 그리냐르시약 또는 유사한 시약으로 알데히드를 처리한 후 산화시킴으로써 적당한 알데히드로부터 케톤을 얻을 수 있다.

March, Ibid, p 810에 개시된 방법에 의해 대응하는 알데히드 또는 케톤으로부터 아세탈 또는 케탈을 얻을 수 있다.

대응하는 할로젠화 방향족 화합물로부터 B가 H인 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있으며, 이때 할로젠은 I인 것이 바람직하다.

구체적인 예

에틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C1)

HOAc의 13.7 ml의 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (2.74 mg, 8.4 mmol) 및 2-플루오로-4-니트로톨루엔(1.0 g, 6.4 mmol, Aldrich)의 혼합물에 6.83 ml의 H_2SO_4 를 천천히 첨가하였다. 이 혼합물을 90°C로 1 시간 동안 천천히 가열하여 초록빛이 도는 불균일(heterogeneous) 용액을 제공하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 용액의 pH를 NaOH(aq.)에 의해 4로 조정하였다. 더 많은 에틸 아세테이트로 혼합물을 추출하였다. 유기층을 NaHCO_3 (sat.), 함수(brine)로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 처리 후, 용액을 농축시켜 건조 상태가 되게 한 후 6 ml의 SOCl_2 에 용해시키고 80°C에서 1 시간 동안 가열하였다. SOCl_2 의 초과분을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 5 ml의 CH_2Cl_2 , 2 ml의 EtOH 및 2 ml의 피리딘에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 섞고 건조 상태로 농축시켰다. 에틸 아세테이트/헥산(1/9)에 의한 잔류물의 칼럼 크로마토그래피 후에 백색 고체로서 에틸 2-플루오로-4-니트로벤조에이트를 얻었다. 이어서, 이 고체를 10 ml의 에틸 아세테이트에 용해시키고, Pd/C(50 mg)를 첨가하였다. 수소 별론을 사용하여 수소화시켜 에틸 2-플루오로-4-니트로벤조에이트를 타이틀 화합물로 변환시켰다.

^1H NMR δ 7.77(t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41(dd, J_1 = 8.6, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 6.33(dd, J_1 = 13.0, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 4.33(q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.3(b, 2H), 1.37(t, J = 7.1 Hz, 3H).

메틸 4-아미노-2,6-디플루오로벤조에이트(화합물 H₁)

0.5 ml의 SOCl_2 의 트리플루오로벤조산(150 mg, 0.85 mmol, Aldrich)의 용액을 2 시간 동안 환류 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, SOCl_2 의 초과분을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 1 ml의 피리딘 및 0.2 ml의 메탄올에 용해시켰다. 실온에서 30 분간 섞은 후, 용매를 제거하고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/10)에 의해 정화시켜 무색 오일로서 메틸 트리플루오로벤조에이트를 얻었다. 이어서, 이 오일을 1 ml의 CH_3CN 에 용해시킨 후, 0.5 ml의 물의 NaN_3 (100 mg, 1.54 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이틀간 환류시켰다. 염을 여과 처리하고 잔여 용액을 오일로 농축시켰다. 이어서, 이 오일을 1 ml의 메탄올에 용해시키고, Pd/C(10%, w/w)의 촉매를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 수소 별론 하에서 수소화시켰다. 촉매를 제거하고 용액을 오일로 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/3) 후, 무색 결정으로서 타이틀 생성물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ δ 6.17(d, J = 10.44 Hz, 2H), 4.2(b, 2H), 3.87(s, 3H).

8-브로모-2,2,4,4-테트라메틸-6-크로만산(chromanoic acid)(화합물 P)

0.5 ml의 AcOH의 2,2,4,4-테트라메틸-6-크로만산(200 mg, 0.85 mmol)의 용액에 Br_2 (0.07 ml, 1.28 mmol)를 첨가하였다. 최종 다크 오렌지색 용액을 실온에서 밤새도록 섞었다. 초과 브롬을 감압 하에서 제거하였다. 이어서, 이 용액을 5 ml의 물에 붓고 에틸 아세테이트(3x3 ml)로 추출하였다. 결합된 에틸 아세테이트층을 NaHCO_3 (sat.), 함수로 세정하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 농축 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/3)에 의해 정화시켜 원하는 생성물(백색 고체로서, 170 mg)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ δ 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00(d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.90(s, 2H), 1.43(s, 6H), 1.39(s, 6H).

8-요오드-2,2,4,4-테트라메틸-6-크로만산(화합물 X)

0.8 ml AcOH의 2,2,4,4-테트라메틸-6-크로만산(66 mg, 0.28 mmol)의 용액에 ICl(0.07 ml, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 최종 유색 용액을 실온에서 밤새도록 섞었다. 8-브로모-2,2,4,4-테트라메틸-6-크로만산(화합물 P)의 합성과 동일한 절차를 거쳐, 백색 고체로서 타이틀 화합물(107 mg)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ δ 8.35(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03(d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.87(s, 2H), 1.43(s, 6H), 1.38(s, 6H).

2,2,4,4-테트라메틸-8-트리플루오로메틸크로만-6-산(화합물 S)

1 ml의 SOCl_2 의 8-브로모-2,2,4,4-테트라메틸-6-크로만산(화합물 R, 150 mg, 0.48 mmol)의 용액을 2 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, SOCl_2 의 초과분을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 1 ml의 피리딘 및 0.2 ml의 메탄올에 용해시켰다. 이 혼합물을 실온에서 30 분간 섞었다. 용매를 제거하고 잔류물을 칼럼(실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/10)을 통과시켜 무색 오일로서 메틸 8-브로모-2,2,4,4-테트라메틸크로마노에이트(158 mg)을 얻었다. 3 ml의 N-메틸피롤리돈(NMP)의 이러한 메틸 에스테르의 용액에 NaCO_2CF_3 (502 mg, 3.7 mmol) 및 CuI(350 mg, 1.84 mmol)을 첨가하였다. 최종 혼합물을 175°C(bath temp)로 2 시간 동안 가열하였다. 최종 혼합물을 실온으로 냉각하고 냉수에 부었다. 생성물이 에틸 아세테이트(3x3 ml)로 추출되었다. 결합된 유기층을 건조시키고 농축시켜 건조한 상태가 되게 하였다. 원료가 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/10)에 의해 정화되어 무색 오일(120 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다. 이것을 표준 조건 하에서 가수분해하여 타이틀 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ δ 8.21(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17(d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.90(s, 2H), 1.41(s, 12H).

에틸 8-니트로-2,2,4,4-테트라메틸-6-크로마노에이트(화합물 W)

에틸 2,2,4,4-테트라메틸-6-크로마노에이트(150 mg, 0.57 mmol)를 0.3 ml의 진한 H₂SO₄에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 이 혼합물에 0.03 ml의 HNO₃를 매우 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분간 섞고 냉수에 부었다. 생성물이 5ml의 에틸 아세테이트로 추출되고, NaHCO₃(sat.), 함수로 세정되고, MgSO₄ 상에서 건조되었다. 농축 후, 이 생성물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/10)로 정화시켜 74 mg의 밝은 황색 오일을 얻었다.

¹H NMR δ 8.24(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.38(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95(s, 2H), 1.43(s, 6H), 1.42(s, 6H), 1.40(t, J = 7.1 Hz, 3H).

2-옥소-4,4,8-트리메틸크로만(화합물 P₁)

500 ml의 바닥이 둥근 플라스크에서, NaH(오일의 60% 서스펜션, 1.66 g, 0.036 mol)를 건조 헥산으로 세정하였다. 이어서, 건조 THF(22 ml)를 첨가하고 10 ml 건조 THF의 α -크레졸(5 g, 0.046 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분간 섞고 10 ml THF의 3,3-디메틸 아크릴로일(acryloyl) 클로라이드를 첨가하였다. 최종 백색 슬러리를 실온에서 12 시간 동안 섞은 후, 천천히 물로 퀀칭하였다. 이어서, 이 혼합물이 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층을 함수, 물로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 여과 처리하여 제거한 후, 황색 오일을 얻었다(10.44 g). 이어서, 이 오일은 50 ml의 건조 CH₂Cl₂에 용해되고, 10 ml CH₂Cl₂의 AlCl₃(10.8 g, 0.069 mmol)의 용액 내로 캐눌레이트(canulate)되었다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 섞었다. 이어서, 냉수를 주위깊게 첨가하여 유기층들을 분리하고, NaHCO₃(sat.), 함수, 물로 세정한 후, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매를 제거한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/9)로 정화시켜 오일로서 타이틀 화합물(4.408 g)을 얻었다.

¹H NMR δ 7.1(m, 3H), 2.62(s, 2H), 2.33(s, 3H), 1.36(s, 6H).

2,4-디메틸-4-(2'-히드록시-3'-메틸페닐)펜탄-2-올(화합물 R₁)

40 ml 건조 에틸 에테르의 2-옥소-4,4,8-트리메틸크로만(화합물 P₁, 2.20 g, 11.5 mmol)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드(12.67 ml, 38 mmol, THF의 3 M 용액)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 섞은 후, 모든 침전물이 용해될 때 까지 NH₄Cl(sat.)로 퀀칭하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하고 결합된 유기층들을 분리하고 함수, 물로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 여과 처리하여 제거한 후, 황갈색 고체(2.215 g)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 7.16(d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.00(d, J = 6.72 Hz, 1H), 6.81(t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.89(b, 1H), 2.21(s, 3H), 2.17(s, 2H), 1.48(s, 6H), 1.10(s, 6H).

2,2,4,4,8-펜타메틸-6-브로모크로만(화합물 Z)

30 ml의 15 % H₂SO₄의 2,4-디메틸-4-(2'-히드록시-3'-메틸페닐)펜탄-2-올(화합물 R₁, 2.215 g, 9.98 mmol)의 용액을 110℃로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 NaHCO₃(sat.), 함수 및 물로 세정하였다. 용매를 여과 처리하여 제거한 후, 잔류물을 칼럼(실리카 겔, 순수 헥산)을 통과시켜 맑은 오일(1.636 g)로서 타이틀 화합물을 얻었다. 이어서, 이 오일을 1.5 ml의 HOAc에 용해시킨 후, Br₂(0.4113 ml, 7.98 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 섞었다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 최종 혼합물을 NaHCO₃(sat.), 함수, 물로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 여과 처리하여 제거한 후, 잔류물을 칼럼(실리카겔, 순수 헥산)을 통과시켜 백색 고체(2.227 g)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 7.21(s, 1H), 7.06(s, 1H), 2.14(s, 3H), 1.79(s, 2H), 1.32(s, 6H), 1.31(s, 6H).

2,2,4,4,8-펜타메틸-6-크로만산(화합물 A₁)

18 ml 건조 THF의 2,2,4,4,8-펜타메틸-6-브로모크로만(화합물 Z)(1.2 g, 4.24 mmol)의 용액에 아르곤 가스 하의 -78℃에서 5.48 ml의 t-BuLi(헥산의 1.7 M, 9.33 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 -78℃에서 섞었다. 이어서, CO₂이 1 시간 동안 이 용액을 통해 거품일었다. CO₂ 스트림을 제거한 후, 반응 혼합물을 -78℃에서 한 시간 더 추가적으로 섞었다. 이어서, 10%의 HCl을 첨가하였다. 실온으로 데운 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 함수로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 농축 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 5/95)에 의해 정화시켜 백색 고체(774 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 7.96(s, 1H), 7.75(s, 1H), 2.23(s, 3H), 1.88(s, 2H), 1.39(s, 6H).

8-브로모-4,4-디메틸-6-크로만산(화합물 B₁)

8-브로모-2,2,4,4-테트라메틸크로만산(화합물 P)의 합성과 동일한 절차를 사용하고, 4,4-디메틸크로만산(100 mg, 0.49 mmol)을 사용하여, 백색 고체로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 8.10(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98(d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.39(t, J = 5.44 Hz, 2H), 1.89(t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.38(s, 6H).

에틸 2-아미노-1-브로모-5,5,8,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸나프탈렌-3-카르복실레이트(화합물 D)

2 ml HOAc의 에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-아미노나프탈렌-2-카르복실레이트(화합물 C, 58 mg, 0.21 mmol)의 용액에 Br₂(0.02 ml, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 오렌지색 용액을 실온에서 이틀간 섞었다. 초과 Br₂ 및 HOAc를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 칼럼(실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/10)을 통과시켜 밝은 오렌지색 오일(59 mg, 79.5%)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 7.90(s, 1H), 6.41(b, 2H), 4.36(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70(m, 4H), 1.58(s, 6H), 1.40(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28(s, 6H).

에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-4-브로모나프탈렌-2-카르복실레이트(화합물 E)

에틸 2-아미노-1-브로모-5,5,8,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸나프탈렌-3-카르복실레이트(화합물 D, 59 mg, 0.17 mmol)을 0℃에서 2 ml의 EtOH에 용해시켰다. 이 용액에 1 ml의 트리플루오로아세트산 및 1 ml의 이소아밀나이트라이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분간 섞은 후 H₃PO₂(0.325 ml, 3.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데우고 12 시간 동안 섞었다. NaHCO₃(sat.0)를 첨가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 여과 처리 및 농축하여 오일을 얻었다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/10)에 의해 정화시켜 무색 오일로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 8.02(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.35(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.71(m, 4H), 1.56(s, 6H), 1.38(t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31(s, 6H).

에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-플루오로나프탈렌-2-일-카르복실레이트(화합물 G)

냉조(ice bath)에서, 에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-아미노나프탈렌-2-카르복실레이트(화합물 C, 150 mg, 0.55 mmol)를 0.24 ml의 HBK₄(48% 수용액)에 첨가하고, 1 ml의 물에 NaNO₂(81 mg, 1.16 mmol)를 첨가하였다. 이 슬러리를 3일간 냉장고에 두었다. 이어서, TLC가 베이스라인의 UV 가시점(visible spot)을 보이지 않을 때 까지 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 세정하였다. 에틸 아세테이트층을 MgSO₄로 건조시키고 이 용액을 오일로 농축시켰다. 이 오일을 다시 1 ml의 톨루엔에 용해하고 2 시간 동안 환류 하에서 혼합물을 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 칼럼(실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/10)을 통과시켜 오일로서 타이틀 화합물을 제공한다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.85(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04(d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.38(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.69(s, 4H), 1.38(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30(s, 6H), 1.28(s, 6H).

2-브로모-3-히드록시-5,5,8,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸나프탈렌(화합물 I)

8-브로모-2,2,4,4-테트라메틸-6-크로만산(화합물 P)의 합성과 동일한 과정을 사용하고, 1.5 mL HOAc의 Br_2 (0.177 mL, 3.43 mmol) 및 2-히드록시-5,5,8,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸테트라린(700 mg, 3.43 mmol)을 사용하여, 백색 고체(747 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.36(s, 1H), 6.96(s, 2H), 5.32(b, 1H), 1.66(s, 4H), 1.25(s, 12H).

5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-메톡시메톡시-2-브로모나프탈렌(화합물 J)

0°C 의 20 mL의 건조 CH_2Cl_2 의 Bu_4NBr 의 촉매 및 2-브로모-3-히드록시-5,5,8,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸나프탈렌(화합물 I)의 용액에 디이소프로필에틸아민(1.138 mL, 12.75 mmol)을 첨가한 후, 메톡시메틸 클로라이드(0.484 mg, 6.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 45°C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 10%의 시트르산, NaHCO_3 (sat.), 함수로 세정하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 여과 처리하여 제거한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/9)에 의해 정화시켜 백색 고체로서 타이틀 화합물(722 mg)을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.43(s, 1H), 7.06(s, 1H), 5.21(s, 2H), 3.54(s, 3H), 1.66(s, 4H), 1.26(s, 6H), 1.25(s, 6H).

3-메톡시메톡시-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일 카르복실산(화합물 K)

2,2,4,4,8-펜타메틸-6-크로만산(화합물 A₁)의 합성과 동일한 과정을 사용하고, 2.86 mL의 $t\text{-BuLi}$ (4.87 mmol, 헥산 내 1.7 M) 및 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-메톡시메톡시-2-브로모나프탈렌(화합물 J, 722 mg, 2.21 mmol)을 사용하여, 백색 고체(143 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 8.12(s, 1H), 7.19(s, 1H), 5.40(s, 2H), 3.58(s, 3H), 1.70(s, 4H), 1.30(s, 12H).

에틸 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 1)

5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2-나프토산(46 mg, 0.2 mmol)에 1 mL 티오닐 클로라이드를 첨가하였다. 이 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 감압 하에서 과잉 티오닐 클로라이드를 제거하고 잔류물을 2 mL의 CH_2Cl_2 에 용해하였다. 이 용액에 에틸-4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C₁, 37 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 섞고 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/10)에 의해 정화시켜 백색 고체로서 타이틀 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 8.06(b, 1H), 7.93(t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78(dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 12.9$ Hz, 1H), 7.55(dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, 1H), 7.40(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.32(dd, $J_1 = 2.02$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 4.38(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.71(s, 4H), 1.40(t, $J = 7.2$ Hz), 1.32(s, 6H), 1.30(s, 6H).

에틸 4-[(3'-플루오로-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 3)

에틸 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-3-플루오로나프탈렌-2-카르복실레이트(화합물 G, 75 mg, 0.27 mmol)을 3 mL의 EtOH와 1 mL의 NaOH(1 M 수용액)의 혼합물에 용해하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 두었다. 반응물을 5%의 HCl로 중화시켰다. 물(2 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3x3 mL)로 추출하였다. 결합된 층들을

3 ml의 함수로 1 회 세정한 후 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 여과 처리 후, 맑은 유기 용액을 농축하여 3-플루오로-5,5,8,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸나프탈렌-2-일 카르복실산을 얻었다. 에틸 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 1)의 합성과 동일한 과정을 사용하고, 에틸 4-아미노 벤조에이트(45 mg, 0.27 mmol)를 사용하여, 카르복실산을 타이틀 화합물(백색 고체)로 변환시켰다.

^1H NMR δ 8.66(b, 1H), 8.13(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07(d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.36(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.70(s, 4H), 1.49(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32(s, 6H), 1.30(s, 6H).

에틸 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-4'-브로모-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 5)

에틸 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 1)의 합성과 동일한 과정을 사용하고, 5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-4-브로모나프탈렌-2-카르복실산(화합물 F)을 사용하여, 백색 고체로서 타이틀 화합물을 얻었다.

^1H NMR δ 8.30(b, 1H), 7.92(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74(dd, J_1 = 2.1 Hz, J_2 = 12.8 Hz, 1H), 7.35(dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 4.36(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67(m, 4H), 1.55(s, 6H), 1.39(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.31(s, 6H).

에틸 2-플루오로-4-[(3'-메톡시메톡시-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 K₁)

에틸 2-플루오로-4-[(3'-메톡시메톡시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 S₁)의 합성과 동일한 과정을 사용하고, 3-메톡시메톡시-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일 카르복실산(화합물 K, 143 mg, 0.49 mmol) 및 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C₁, 98.5 mg, 0.54 mmol)을 사용하여, 타이틀 화합물로서 백색 고체를 얻었다.

^1H NMR δ 10.0(b, 1H), 8.20(s, 1H), 7.93(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83(d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.29(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 4.39(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 1.70(s, 4H), 1.31(s, 12H), 1.26(t, J = 7.1 Hz, 3H).

에틸 2-플루오로-4-[(3'-히드록시-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸-2-나프탈렌일)-카르바모일]벤조에이트(화합물 7)

2 ml의 CH_2Cl_2 의 에틸 2-플루오로-4-[(3'-메톡시메톡시-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 K₁, 50.7 mg, 0.11 mmol)의 용액에 티오펜올(0.061 ml, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5 분간 섞은 후, $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0.027 ml, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 섞은 후, NaHCO_3 (sat.)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 함수와 물로 세정하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 여과 처리하여 제거한 후, 잔류물을 칼럼(실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/3)을 통과시켜 백색 고체(44.2 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

^1H NMR δ 8.61(b, 1H), 7.94(t, J = 8.42 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.35(dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 4.39(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.69(s, 4H), 1.40(t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29(s, 6H), 1.27(s, 6H).

에틸 2-플루오로-4-[(4',4'-디메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 9)

10 ml의 바닥이 둥근 플라스크에, 4,4-디메틸-8-브로모-6-크로만산(화합물 B₁, 139 mg, 0.485 mmol)을 SOCl_2 (1 ml, 다량 과잉)에 첨가하였다. 최종 용액을 90°C에서 2 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. SOCl_2 의 과잉분을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 CH_3Cl_2 (3 ml)에 용해시켰다. 에틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C₁, 90 mg, 0.49

mmol)을 첨가한 후 피리딘(0.5 ml, 다량 과잉)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새도록 섞은 후 농축시켜 건조한 상태가 되게 하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/5)로 정화시켜 백색 고체(190 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.95(t, $J = 8.31$ Hz, 1H), 7.88(b, 1H), 7.83(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.75(dd, $J = 12.89$, 2.9 Hz, 1H), 7.30(dd, $J = 8.55$, 2.0 Hz, 1H), 4.37(m, 5H), 1.89(t, $J = 5.49$ Hz, 2H), 1.40(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39(s, 6H).

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-브로모-크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 11)

에틸 2-플루오로-4-[(4',4'-디메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 9)와 동일한 과정을 사용하고, 2,2,4,4-테트라메틸-8-브로모-6-크로만산(화합물 P, 70 mg, 0.22 mmol) 및 에틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C₁, 38 mg, 0.22 mmol)을 사용하여, 백색 고체(80 mg, 76%)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 8.25(b, 1H), 7.92(t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83(s, 2H), 7.74(dd, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 13.0$ Hz, 1H), 7.34(dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 4.37(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.88(s, 2H), 1.41(s, 6H), 1.39(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.37(s, 6H).

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-트리플루오로메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 13)

에틸 2-플루오로-4-[(4',4'-디메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 9)와 동일한 과정을 사용하고, 2,2,4,4-테트라메틸-8-트리플루오로메틸-6-크로만산(화합물 S, 57 mg, 0.19 mmol) 및 에틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C₁, 35 mg, 0.19 mmol)을 사용하여, 백색 고체로서 타이틀 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 8.06(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.99(b, 1H), 7.95(t, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.81(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.76(dd, $J = 12.8$, 2.1 Hz, 1H), 7.33(dd, $J = 8.55$, 1.9 Hz, 1H), 4.37(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.93(s, 2H), 1.41(s, 12H), 1.40(t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-아미노-크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 N₁)

8-니트로-2,2,4,4-테트라메틸크로만-6-카르복실산(화합물 V)를 사용하고, 에틸 2-플루오로-4-[(4',4'-디메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 9)의 합성과 동일한 과정을 사용하여, 에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-니트로크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트를 백색 고체로서 얻었다. 이 화합물(50 mg, 0.12 mmol)을 2 ml의 메탄올에 용해하였다. 이 용액에 촉매 Pd/C를 첨가하고, 이 용액을 H₂ 분위기(수소 별론) 하에 밤새도록 두었다. 여과에 의해 촉매를 제거하고 용매를 증발시켜 백색 고체로서 타이틀 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 9.93(t, $J = 8.43$ Hz, 1H), 7.90(b, 1H), 7.73(dd, $J = 12.9$, 2.0 Hz, 1H), 7.29(dd, $J = 8.43$, 1.96 Hz, 1H), 7.23(d, $J = 2.14$ Hz, 1H), 7.01(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.35(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.88(s, 2H), 1.39(s, 6H), 1.38(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.37(s, 6H).

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-아지도-크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 15)

3 ml의 EtOH의 에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-아미노-크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 N₁, 32 mg, 0.077 mmol)에 대해 0.5 ml의 트리플루오로아세트산(TFA) 및 0.5 ml의 이소아밀나이트라이트를 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 섞은 후, 0.2 ml 물의 NaN₃(5 mg) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데우고 밤새도록 섞었다. 용매를 제거하고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/10)으로 정화시켜 무색 오일로서 타이틀 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 8.0(b, 1H), 7.94(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73(d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.31(dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.21(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.37(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.90(s, 2H), 1.38(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45(s, 6H), 1.40(s, 6H).

메틸 2,6-디플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-트리플루오로메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 17)

에틸 2-플루오로-4-[(4',4'-디메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 9)와 동일한 과정을 사용하고, 2,2,4,4-테트라메틸-8-트리플루오로메틸크로만산(화합물 S, 11.2 mg, 0.037 mmol) 및 메틸-4-아미노-2,6-디플루오로벤조에이트(화합물 H₁, 6.6 mg, 0.035 mmol)을 사용하여, 백색 결정으로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 8.21(b, 1H), 8.05(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.36(d, J = 10.20 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 1.92(s, 2H), 1.40(s, 12H).

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-요오드-크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 19)

에틸 2-플루오로-4-[(4',4'-디메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 9)와 동일한 과정을 사용하고, 2,2,4,4-테트라메틸-8-요오드크로만산(화합물 X, 81 mg, 0.25 mmol) 및 에틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C₁, 55 mg, 0.30 mmol)을 사용하여, 백색 고체로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 8.05(s, 1H), 8.01(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 12.88, 2.1 Hz, 1H), 7.33(dd, J = 8.55, 2.1 Hz, 1H), 4.37(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.89(s, 2H), 1.42(s, 6H), 1.38(s, 6H).

2-플루오로-4-[(2',2',4',4',8'-펜타메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 21)

에틸 2-플루오로-4-[(4',4'-디메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 9)와 동일한 과정을 사용하고, 2,2,4,4,8-펜타메틸-6-크로만산(화합물 A₁, 92 mg, 0.37 mmol) 및 에틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(화합물 C₁, 75 mg, 0.41 mmol)를 사용하여, 백색 고체(100 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 8.31(b, 1H), 7.90(t, J = 8.24 Hz, 1H), 7.76(dd, J = 14.29, 1.7 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.35(dd, J = 8.67, 1.7 Hz, 1H), 4.32(q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18(s, 2H), 1.84(s, 2H), 1.38(t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35(s, 6H), 1.34(s, 6H).

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸티오크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 23)

에틸 2-플루오로-4-[(4',4'-디메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 9)와 동일한 과정을 사용하고, 2,2,4,4-테트라메틸-6-티오크로만산(15 mg, 0.06 mmol) 및 에틸 2-플루오로-4-아미노벤조에이트(화합물 C₁, 11.2 mg, 0.06 mmol)를 사용하여, 무색 오일로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 7.95(m, 2H), 7.75(d, J = 12.75 Hz, 1H), 7.58(m, 2H), 7.50(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28(dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.38(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.99(s, 2H), 1.41(s, 6H), 1.42(s, 6H), 1.40(t, J = 7.2 Hz, 3H).

에틸 4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸-2-나프탈렌일)티오키아르바모일]벤조에이트(화합물 25)

2 ml의 무수물 벤젠의 에틸 4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 I₁, 61 mg, 0.16 mmol) 용액에 대해 로웬슨 시약(45 mg, 0.112 mmol)을 첨가하였다. 최종 황색 용액을 2 시간 동안 N₂ 하에서 환류시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/5)으로 정화시켜 황색 고체(55 mg, 87%)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR δ 9.04(b, 1H), 8.11(d, J = 8.70 Hz, 2H), 7.85(b, 2H), 7.75(b, 1H), 7.55(dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.38(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.71(s, 4H), 1.40(t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30(s, 12H).

에틸 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)티오키아르바모일]벤조에이트(화합물 27)

에틸 4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸-2-나프탈렌일)티오카르바모일]벤조에이트(화합물 25)의 합성과 동일한 과정을 사용하고, 8 ml 벤젠의 에틸 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 1, 167 mg, 0.42 mmol)와 로웨슨 시약(220 mg, 0.544 mmol)을 사용하여, 밝은 황색 고체(127.5 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

^1H NMR δ 9.30(b, 1H), 8.05(b, 1H), 7.95(t, J = 8.37 Hz, 1H), 7.77(d, J = 1.89 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.24, 2.1 Hz, 1H), 7.49(b, 1H), 7.35(d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.33(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.71(s, 4H), 1.32(s, 6H), 1.30(s, 6H).

3-히드록시-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일 카르복실산(화합물 L)

아르곤 하의 -78°C 에서 10 ml 건조 THF의 2-브로모-3-메톡시메톡시-5,5,8,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸나프탈렌(화합물 J, 722 mg, 2.2 mmol)에 대해 2.86 ml의 t-BuLi(헥산 내 1.7 M, 4.8 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 1 시간 동안 섞었다. CO_2 류를 제거한 후, 반응 혼합물을 -78°C 에서 한 시간 더 추가적으로 섞었다. 그 후, 10%의 HCl을 첨가하였다. 실온으로 데운 후, 반응 혼합물을 밤새도록 둔 뒤 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 함수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/3)으로 정화시켜 백색 고체로서 타이틀 화합물을 얻었다.

^1H NMR d 7.85(s, 1H), 6.93(s, 1H), 1.68(s, 4H), 1.28(s, 12H).

4-브로모-3-히드록시-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일 카르복실산(화합물 M)

3-히드록시-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일 산(화합물 L, 155 mg, 0.62 mmol)을 1 ml의 HOAc에 용해하였다. 이 용액에 Br_2 (0.033 ml, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 두었다. 기류를 반응 혼합물에 통과시켜 미반응 Br_2 를 제거하였다. 잔여 고체를 소량의 THF에 용해하고 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/1)로 정화시켜 크림색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다.

^1H NMR d 7.91(s, 1H), 1.75(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.62(s, 6H), 1.30(s, 6H).

4-브로모-3-메톡시메톡시-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일 카르복실산(화합물 N)

6 ml의 CH_2Cl_2 의 4-브로모-3-히드록시-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일 산(화합물 M, 233 mg, 0.71 mmol)에 클로로메틸 메틸 에테르(0.162 ml, 2.1 mmol), 디이소프로필에틸 아민(0.764 ml, 4.2 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드의 촉매를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C 로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/9)로 정화시켜 백색 고체(200 mg)로서 타이틀 화합물의 메톡시메틸 에스테르를 얻었다. 이 백색 고체를 다시 20 ml의 EtOH에 용해하였다. NaOH(0.5 ml, 1 M)의 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 섞었다. EtOH를 제거하고 잔류물에 2 ml의 에틸 아세테이트와 3 ml의 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 10% HCl로 PH = 7까지 대단히 천천히 산성화시켰다. 에틸 아세테이트층을 분리하고 함수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과시키고 용매를 제거한 후, 백색 고체(155 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

^1H NMR d 7.99(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.66(s, 3H), 1.74(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.60(s, 6H), 1.32(s, 6H).

에틸 2-플루오로-4-[(3'-메톡시메톡시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 S₁)

4 ml의 CH_2Cl_2 의 4-브로모-3-메톡시메톡시-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일 산(화합물 N, 80 mg, 0.22 mmol)의 용액에 DMAP(60 mg, 0.26 mmol), 에틸 2-플루오로-4-아미노벤조에이트(화합물 C₁, 43 mg, 0.24 몰) 및 EDC(50 mg, 0.26 몰)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 섞은 후 농축시켜 건조 상태가 되게 하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/3)로 정화시켜 맑은 오일(45 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

^1H NMR d 9.92(b, 1H), 8.10(s, 1H), 7.94(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81(dd, J = 12.9; 1.9 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 8.5; 1.8 Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.39(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 1.74(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.60(s, 6H), 1.40(t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34(s, 6H).

메틸 2,6-디플루오로-4-[(3'-메톡시메톡시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 M₁)

에틸 2-플루오로-4-[(3'-메톡시메톡시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 S₁)와 동일한 과정을 사용하고, 4-브로모-3-메톡시메톡시-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일 산(화합물 N, 80 mg, 0.22 mmol), DMAP(60 mg, 0.26 mmol), 메틸 2,6-디플루오로-4-아미노벤조에이트(화합물 H₁, 52 mg, 0.24 mmol) 및 EDC(50 mg, 0.26 몰)을 사용하여, 맑은 오일로서 타이틀 화합물을 얻었다.

^1H NMR d 10.01(b, 1H), 8.11(s, 1H), 7.42(d, J = 10.0 Hz, 2H), 5.2(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.63(s, 3H), 1.75(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.61(s, 6H), 1.35(s, 6H).

대응하는 메틸 또는 에틸 에스테르를 가수분해함으로써 벤조산 유도체를 합성하는 일반적인 과정

20 ml EtOH의 에스테르(3.0 mmol) 용액에 5 ml의 1 N NaOH 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 섞고 10% HCl로 PH = 5까지 중화시켰다. 알코올을 증발에 의해 제거하고 수성층을 에틸 아세테이트(3x10 ml)로 추출하였다. 결합된 에틸 아세테이트층들을 NaHCO₃(sat.), 함수로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 농축 후, 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴에서 재결정화될 수 있는 원하는 산을 얻었다.

2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산(화합물 2)

^1H NMR δ (아세톤-D₆) 9.86(b, 1H), 7.95(m, 3H), 7.75(dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.62(dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.50(d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.73(s, 4H), 1.32(2, 6H), 1.30(s, 6H).

4-[(3'-플루오로-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산(화합물 4)

^1H NMR δ (아세톤-D₆) 9.50(b, 1H), 8.04(b, 2H), 7.90(b, 2H), 7.78(d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.19(d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.72(s, 4H), 1.30(s, 12H).

2-플루오로-4-[(4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산(화합물 6)

^1H NMR δ (아세톤-D₆) 9.97(b, 1H), 8.04(d, J = 1.89 Hz, 1H), 8.01(d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.95(t, J = 8.55 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 12.28, 2.0 Hz, 1H), 7.59(dd, J = 8.67, 1.50 Hz, 1H), 1.76(m, 4H), 1.58(s, 6H), 1.35(s, 6H).

2-플루오로-4-[(3'-히드록시-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산(화합물 8)

^1H NMR (아세톤-D₆) δ 11.3(b, 1H), 10.2(b, 1H), 7.94(m, 2H), 7.85(dd, J = 11.4, 1.95 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 6.59, 2.08 Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 2.85(b, 1H), 1.70(s, 4H), 1.29(s, 6H), 1.28(s, 12H).

2-플루오로-4-[(8'-브로모-4',4'-디메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조산(화합물 10)

^1H NMR (아세톤- D_6) δ 9.87(b, 1H), 8.04(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94(t, J = 8.66 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 13.8, 2.0 Hz, 1H), 7.57(dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.37(t, J = 5.44 Hz, 2H), 1.92(t, J = 5.44 Hz, 2H), 1.40(s, 6H).

2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조산(화합물 12)

^1H NMR δ (아세톤- D_6) 9.87(b, 1H), 8.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94(t, J = 8.54 Hz, 1H), 7.91(d, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59(dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 1.96(s, 2H), 1.42(s, 6H), 1.41(s, 6H).

2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-트리플루오로-메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조산(화합물 14)

^1H NMR (아세톤- D_6) δ 10.02(b, 1H), 8.31(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.92(m, 2H), 7.56(d, J = 7.69 Hz, 1H), 2.00(s, 2H), 1.44(s, 6H), 1.41(s, 6H).

2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-아지도크로만-6'-일)카르바모일]벤조산(화합물 16)

^1H NMR δ 8.03(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87(b, 1H), 7.79(dd, J = 13, 2.0 Hz, 1H), 7.64(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.66, 1.9 Hz, 1H), 7.22(d, J = 2.1 Hz, 1H), 1.91(s, 2H), 1.45(s, 6H), 1.41(s, 6H).

2,6-디플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-트리플루오로메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조산(화합물 18)

^1H NMR (아세톤- D_6) δ 8.30(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59(dd, J = 10.32 Hz, 2H), 1.954(s, 2H), 1.44(s, 6H), 1.41(s, 6H).

2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-요오드크로만-6'-일)카르바모일]벤조산(화합물 20)

^1H NMR δ (아세톤- D_6) 10.0(b, 1H), 8.24(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.94(m, 2H), 7.57(d, J = 8.67 Hz, 1H), 1.95(s, 2H), 1.41(s, 12H).

2-플루오로-4-[(2',2',4',4',8'-펜타메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조산(화합물 22)

^1H NMR δ (아세톤- D_6) 9.77(b, 1H), 7.90(m, 3H), 7.65(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56(dd, J = 8.61, 2.0 Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 1.90(s, 2H), 1.38(s, 6H), 1.37(s, 6H).

2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸티오크로만-6'-일)카르바모일]벤조산(화합물 24)

^1H NMR δ 7.95(m, 2H), 7.75(d, J = 12.75 Hz, 1H), 7.58(m, 2H), 7.50(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28(dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 1.99(s, 2H), 1.44(s, 6H), 1.42(s, 6H).

4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)티오키아르바모일]벤조산(화합물 26)

^1H NMR δ 9.08(b, 1H), 8.17(d, J = 8.61, 2H), 7.95(b, 2H), 7.77(b, 1H), 7.57(dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.72(s, 4H), 1.32(s, 6H), 1.31(s, 6H).

2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)티오키아르바모일]벤조산(화합물 28)

^1H NMR δ (아세톤- D_6) 11.1(b, 1H), 8.27(d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.02(t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.86(d, J = 10 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.37 Hz, 1H), 1.72(s, 4H), 1.30(s, 12H).

2-플루오로-4-[(3'-히드록시-4'-브로모-5',6',7',8',-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산(화합물 34)

1 ml EtOH의 에틸 2-플루오로-4-[(3'-메톡시메톡시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 S₁, 45 mg, 0.084 mmol)에 1 ml의 NaOH(1M) 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 섞고 10% HCL로 PH = 1로 산화시켰다. EtOH를 제거하고 에틸아세테이트와 다량의 물을 이 용액에 첨가하였다. 유기층을 분리하고 NaHCO₃, 함수로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 처리와 농축 후, 백색 고체로서 2-플루오로-4-[(3'-메톡시메톡시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산을 얻었다. 백색 고체를 2 ml의 MeOH와 3 방울의 HCl(con.)를 용해시켜 메톡시메틸기를 제거하였다. 밤새도록 섞은 후, 반응 혼합물을 농축시켜 건조 상태가 되게 하였다. 잔여물이 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할되었다. 유기층을 분리하고 NaHCO₃, 함수로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류 고체를 미니(피켓) 칼럼(에틸 아세테이트/헥산 1/1)에서 정화시켜 백색 고체(5.0 mg)로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR d (아세톤-D₆) 10.19(b, 1H), 8.01(s, 1H), 7.96(t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.65(m, 2H), 1.61(s, 6H), 1.32(s, 6H).

2,6-디플루오로-4-[(3'-히드록시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산(화합물 36)

2-플루오로-4-[(3'-히드록시-4'-브로모-5',6',7',8',-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산(화합물 34)과 동일한 과정을 사용하여 백색 고체로서 타이틀 화합물을 얻었다.

¹H NMR d (아세톤-D₆) 10.23(b, 1H), 8.01(s, 1H), 7.52(d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.8(b, 1H), 1.75(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.60(s, 6H), 1.31(s, 6H).

2,6-디플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산(화합물 38)

5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2-나프토산(43 mg, 0.19 몰)에 1 ml의 티오닐 클로라이드를 첨가하였다. 이 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 과잉 티오닐 클로라이드를 감압하에서 제거하고 잔류물을 2 ml의 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 이 용액에 메틸 4-아미노-2,6-디플루오로벤조에이트(화합물 N₁, 7 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고 이어서 0.5 ml의 피리딘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 섞고 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1/5)에 의해 정화시켜 무색 오일로서 원하는 생성물인 메틸 에스테르를 얻었다.

¹H NMR d 8.11(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05(b, 1H), 7.86(dd, J = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41(m, 3H), 3.93(s, 3H), 1.69(s, 4H), 1.29(s, 6H), 1.28(s, 6H). 이 무색 오일을 일반적인 과정에 따라 NaOH/H₂O/EtOH로 원하는 생성물로 가수분해하였다.

¹H NMR d (아세톤-D₆) 9.74(b, 1H), 7.95(s, 1H), 7.70(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43(d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.71(s, 4H), 1.29(s, 6H), 1.28(s, 6H).

메틸 2-니트로-4-[(4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트(화합물 29)

화합물 1의 합성과 동일한 과정을 사용하고, 화합물 F와 화합물 F₁을 사용하여, 백색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다.

¹H NMR δ 9.24(b, 1H), 9.23(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92(dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.87(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84(d, 3 = 2.1 Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.9(s, 3H), 1.75(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.58(s, 3H), 1.33(s, 3H).

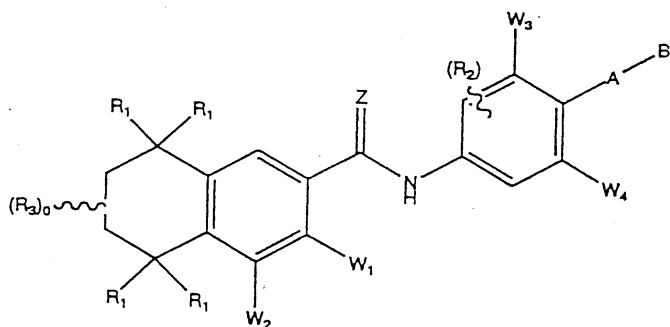
2-니트로-4-[(4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산(화합물 30)

^1H NMR d (아세톤- D_6) 10.16(b, 1H), 8.42(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09(dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 8.06(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.04(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.93(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.75(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.57(s, 3H), 1.34(s, 3H).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식의 화합물.



(상기 식에서, R_1 은 독립적으로 H 또는 1 내지 6 탄소의 알킬,

R_2 는 수소, 또는 1 내지 6 탄소의 저분자량 알킬,

R_3 는 수소, 1 내지 6 탄소의 저분자량 알킬 또는 F,

o 는 0 내지 4의 정수,

W_1, W_2, W_3 및 W_4 각각은 H, F, Br, Cl, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , OH, OCH_2OCH_3 , OC_{1-10} 알킬 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택됨 - 단, Z 가 0일 때 W_1, W_2 기의 적어도 하나는 H도 아니고 알킬도 아니며, W_3, W_4 기의 적어도 하나는 H가 아님 -,

Z 는 0 또는 S,

A는 $(\text{CH}_2)_q$ 여기서 q 는 0-5, 3-6 탄소를 갖는 저분자량 측쇄 알킬, 3-6 탄소를 갖는 시클로알킬, 2-6 탄소 및 1 또는 2 이중 결합을 갖는 알케닐, 2-6 탄소 및 1 또는 2 삼중 결합을 갖는 알키닐,

B는 COOH 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{OR}_{11}$, $\text{CH}_2\text{OCOR}_{11}$, CHO , $\text{CH}(\text{OR}_{12})_2$, CHOR_{13}O , $-\text{COR}_7$, $\text{CR}_7(\text{OR}_{12})_2$, $\text{CR}_7\text{OR}_{13}\text{O}$, 여기서 R_7 은 1 내지 5 탄소를 포함하는 알킬, 시클로알킬 또는 알케닐기, R_8 은 1 내지 10 탄소의 알킬기 또는 알킬기가 1 내지 10 탄소를 갖고 있는 트리메틸실일알킬 또는 5 내지 10 탄소의 시클로알킬기, 또는 R_8 은 페닐 또는 저분자량 알킬페닐, R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, 1 내지 10 탄소의 알킬기, 또는 5 내지 10 탄소의 시클로알킬기, 또는 페닐 또는 저분자량 알킬페닐, R_{11} 은 저분자량 알킬, 페닐 또는 저분자량 알킬페닐, R_{12} 는 저분자량 알킬, R_{13} 은 2 내지 5 탄소의 2가 알킬 라디칼.)

청구항 2.

제1항에 있어서, A는 $(CH_2)_q$ 이고 q는 0이며, 여기서 B는 COOH 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, COOR₈, 또는 CONR₉R₁₀인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R₁은 CH₃, R₂는 H, R₃는 H인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, Z는 0인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, B는 COOR₈인 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 에틸 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 4-[(3'-플루오로-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2-플루오로-4-[(4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2-플루오로-4-[(3'-히드록시-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2-플루오로-4-[(3'-히드록시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2,6-디플루오로-4-[(3'-히드록시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트, 또는

에틸 2,6-디플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조에이트인 화합물

청구항 7.

제4항에 있어서, B는 COOH 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 8.

제7항에 있어서, 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산,

4-[(3'-플루오로-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산,
 2-플루오로-4-[(4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산,
 2-플루오로-4-[(3'-히드록시-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산,
 2-플루오로-4-[(3'-히드록시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산,
 2,6-디플루오로-4-[(3'-히드록시-4'-브로모-5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산, 또는
 2,6-디플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)카르바모일]벤조산인 화합물.

청구항 9.

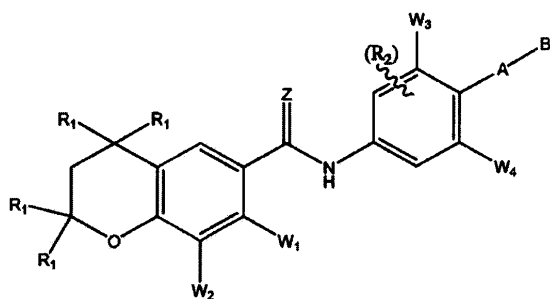
제3항에 있어서, Z는 S인 화합물.

청구항 10.

제9항에 있어서, 에틸 4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)티오카르바모일]벤조에이트,
 에틸 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)티오카르바모일]벤조에이트,
 4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)티오카르바모일]벤조산, 또는
 2-플루오로-4-[(5',6',7',8'-테트라히드로-5',5',8',8'-테트라메틸나프탈렌-2'-일)티오카르바모일]벤조산인 화합물.

청구항 11.

상기 화학식의 화합물.



(상기 식에서, R₁은 독립적으로 H 또는 1 내지 6 탄소의 알킬,

R₂는 수소, 또는 1 내지 6 탄소의 저분자량 알킬,

W₁, W₂, W₃ 및 W₄ 각각은 H, F, Br, Cl, I, CF₃, NO₂, N₃, OH, OCH₂OCH₃, OC₁₋₁₀ 알킬 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택됨 - 단, Z가 0일 때 W₃ 및 W₄기의 적어도 하나는 H가 아니며,

Z가 O 또는 S,

A는 $(CH_2)_q$ 여기서 q는 0-5, 3-6 탄소를 갖는 저분자량 측쇄 알킬, 3-6 탄소를 갖는 시클로알킬, 2-6 탄소 및 1 또는 2 이중 결합을 갖는 알케닐, 2-6 탄소 및 1 또는 2 삼중 결합을 갖는 알키닐,

B는 COOH 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO, CH $(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$, 여기서 R_7 은 1 내지 5 탄소를 포함하는 알킬, 시클로알킬 또는 알케닐기, R_8 은 1 내지 10 탄소의 알킬기 또는 알킬기가 1 내지 10 탄소를 갖고 있는 트리메틸실일알킬 또는 5 내지 10 탄소의 시클로알킬기, 또는 R_8 은 페닐 또는 저분자량 알킬페닐, R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, 1 내지 10 탄소의 알킬기, 또는 5 내지 10 탄소의 시클로알킬기, 또는 페닐 또는 저분자량 알킬페닐, R_{11} 은 저분자량 알킬, 페닐 또는 저분자량 알킬페닐, R_{12} 는 저분자량 알킬, R_{13} 은 2 내지 5 탄소의 2가 알킬 라디칼.)

청구항 12.

제11항에 있어서, A는 $(CH_2)_q$ 이고 q는 0이며, 여기서 B는 COOH 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, $COOR_8$, 또는 $CONR_9R_{10}$ 인 화합물.

청구항 13.

제12항에 있어서, R_1 은 독립적으로 H 또는 CH_3 이며, R_2 는 H인 화합물.

청구항 14.

제13항에 있어서, Z는 O인 화합물.

청구항 15.

제14항에 있어서, B는 $COOR_8$ 인 화합물.

청구항 16.

제15항에 있어서, 에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-트리플루오로-메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-아지도-크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2,6-디플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-트리플루오로메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-이오도크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4',8'-펜타메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트,

에틸 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸티오크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트, 또는

에틸 2-플루오로-4-[(8'-브로모-4',4'-디메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조에이트인 화합물.

청구항 17.

제14항에 있어서, B는 COOH 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 18.

제17항에 있어서, 2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-브로모크로만-6'-일)카르바모일]벤조산,

2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-트리플루오로-메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조산,

2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-아지도크로만-6'-일)카르바모일]벤조산,

2,6-디플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-트리플루오로메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조산,

2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸-8'-이오도크로만-6'-일)카르바모일]벤조산,

2-플루오로-4-[(2',2',4',4',8'-펜타메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조산,

2-플루오로-4-[(2',2',4',4'-테트라메틸티오크로만-6'-일)카르바모일]벤조산, 또는

2-플루오로-4-[(8'-브로모-4',4'-디메틸크로만-6'-일)카르바모일]벤조산인 화합물.