



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.
C07D 209/38 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년02월28일
(11) 등록번호 10-0680085
(24) 등록일자 2007년02월01일

(21) 출원번호	10-2001-7002123	(65) 공개번호	10-2001-0085413
(22) 출원일자	2001년02월19일	(43) 공개일자	2001년09월07일
심사청구일자	2004년07월27일		
번역문 제출일자	2001년02월19일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1999/004443	(87) 국제공개번호	WO 2000/10975
국제출원일자	1999년08월18일	국제공개일자	2000년03월02일

(81) 지정국
국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 남아프리카, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 98-234643 1998년08월20일 일본(JP)

(73) 특허권자 다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부시끼가이샤
일본 오사카후 오사카시 줌오꾸 도쇼마찌 2쵸메 6방 8고

(72) 발명자 도쿠나가,테루히사
일본662-0831효고쥬니시노미야시마루하시쵸4-15-209

우메조메,다카시
일본662-0831효고쥬니시노미야시마루하시쵸4-15-411

흙,더블유.,이완
일본662-0085효고쥬니시노미야시오이마쓰쵸15-14-102

나가따,류
일본662-0945효고쎄니시노미야시가와히가시쵸6-12

오까자끼,가즈히코
일본662-0831효고쎄니시노미야시마루하시쵸4-15-416

우에끼,야스유키
일본669-1544효고쎄산다시무코가오까5-쵸메1-제이-406

구마가이,가즈오
일본669-1321효고쎄산다시게야끼다이3-쵸메53-6

(74) 대리인 주성민
 위혜숙

심사관 : 강태현

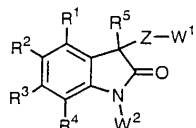
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 성장호르몬 방출촉진제로서 옥신돌 유도체

(57) 요약

하기 화학식 1의 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 성장호르몬 방출촉진제로서 유용하다.

<화학식 1>



R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 등이고; R^5 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고; Z는 -O- 또는 -NH-이고; W^1 및 W^2 중 하나는 수소, 알킬 또는 $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ 이고; W^1 및 W^2 중 다른 하나

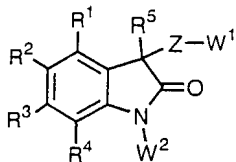
는
$$-(CH_2)_n-\overset{\overset{R^8}{|}}{\underset{\underset{R^9}{|}}{C}}-(CH_2)_m-N\overset{\overset{R^6}{|}}{\underset{\underset{R^7}{|}}{}} \text{ 이고; } n \text{ 은 } 1, 2 \text{ 또는 } 3 \text{ 이고; } m \text{ 은 } 0, 1, 2 \text{ 또는 } 3 \text{ 이고; } Y \text{ 는 단일 결합 또는 } C_1-C_3 \text{ 알킬렌이고; } R^6 \text{ 및 } R^7 \text{ 은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 등이고; } R^8 \text{ 및 } R^9 \text{ 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 알킬 등이고; } R^{10} \text{ 및 } R^{11} \text{ 은 독립적으로 수소 또는 알킬 등이다.}$$

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1의 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

<화학식 1>

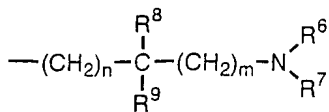


R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_2 - C_6 알케닐, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_2 - C_6 알키닐, 치환되지 않거나 치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 5 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 치환되지 않거나 치환된 아미노, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알카노일, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시카르보닐, 치환되지 않거나 치환된 술파모일, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬티오, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬술피닐, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬술폰닐, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬술폰닐아미노 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알카노일아미노이되, 단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 모두는 동시에 수소가 아니고;

R^5 는 치환되지 않거나 치환된 C_6 - C_{10} 아릴 또는 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 5 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴이고;

Z는 -O- 또는 -NH-이고;

W^1 및 W^2 중 하나는 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬 또는 $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ 이고;



W^1 및 W^2 중 다른 하나는 이고;

n은 1, 2 또는 3이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 단일 결합 또는 C_2 - C_3 알킬렌이고;

R^6 및 R^7 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬 또는 치환되지 않거나 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; R^6 및 R^7 는 인접한 질소 원자와 함께 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 고리를 형성하고;

R^8 및 R^9 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬이거나; R^8 및 R^9 는 인접한 탄소 원자와 함께 치환되지 않거나 치환된 C_3 - C_8 시클로알칸 또는 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 고리를 형성하고;

R^7 이 수소, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬 또는 치환되지 않거나 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이고, R^9 가 수소 또는 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬인 경우에 R^8 및 R^9 는 함께 C_2 - C_5 알킬렌을 형성할 수 있고;

R^{10} 및 R^{11} 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬이거나; R^{10} 및 R^{11} 은 인접한 질소 원자와 함께 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 고리를 형성하며,

(여기서,

"치환된 알킬"의 치환체는 할로젠, 치환되지 않거나 치환된 아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_6-C_{10} 아릴, 히드록시, 카르복시, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, C_1-C_6 알카노일, C_6-C_{10} 아릴카르보닐, 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴카르보닐, 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 기-카르보닐, C_1-C_6 알카노일아미노, C_1-C_6 알킬술폰아미노, 치환되지 않거나 치환된 우레이도, C_1-C_6 알콕시카르보닐아미노, 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 기 또는 치환되지 않거나 치환된 술파모일이고,

"치환된 알케닐" 및 "치환된 알키닐"의 치환체는 할로젠, 치환되지 않거나 치환된 아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_6-C_{10} 아릴, 히드록시, 카르복시, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, C_1-C_6 알카노일, C_6-C_{10} 아릴카르보닐, 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴카르보닐, 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 기-카르보닐, C_1-C_6 알카노일아미노, C_1-C_6 알킬술폰아미노, 치환되지 않거나 치환된 우레이도, C_1-C_6 알콕시카르보닐아미노, 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 기 또는 치환되지 않거나 치환된 술파모일이고,

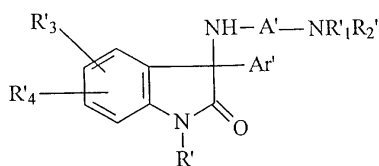
"치환된 아릴", "치환된 헤테로아릴", "치환된 시클로알킬", "치환된 시클로알칸", "치환된 포화 헤테로시클 고리" 및 "치환된 포화 헤테로시클 기"의 치환체는 할로젠, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴, 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 치환되지 않거나 치환된 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알콕시카르보닐, 카르복시, 치환되지 않거나 치환된 술파모일, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, C_1-C_6 알킬술파모일아미노, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰, C_1-C_6 알킬술폰아미노 또는 C_1-C_6 알카노일아미노이고,

"치환된 포화 헤테로시클 고리" 및 "치환된 포화 헤테로시클 기"의 치환체는 옥소도 포함하며,

"치환된 아미노"의 치환체는 C_1-C_6 알킬, 또는 히드록시 또는 C_1-C_6 알콕시에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 아미노는 2개의 치환체로 치환될 수 있으며,

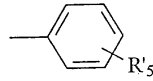
"치환된 술파모일", "치환된 카르바모일" 및 "치환된 우레이도"의 치환체는 C_1-C_6 알킬, 또는 히드록시 또는 C_1-C_6 알콕시에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 술파모일, 카르바모일 및 우레이도는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 술파모일, 카르바모일 또는 우레이도가 2개의 치환체에 의해 치환되는 경우, 2개의 치환체는 인접한 질소 원자와 함께 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 고리를 형성할 수 있다.)

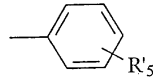
단, 하기 화학식으로 나타내는 GB-1,125,671의 화합물은 제외한다.



R' 는 수소, C_1-C_4 알킬, 또는 디- (C_1-C_4) 알킬아미노를 나타내고; A' 는 2개 이상의 탄소 원자에 의해 부착되어 있는 질소 원자들을 분리하는, 2, 3, 4 또는 5개의 탄소 원자의 저급 알킬렌을 나타내고; R_1 및 R_2 각각은 C_1-C_4 알킬을 나타내거

나, R'₁ 및 R'₂는 합하여 함께 3-옥사-펜타메틸렌 또는 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자의 저급 알킬렌 (여기서, 탄소 원자 중 4 또는 5개는 여기에 부착되어 있는 질소 원자와 환상을 이룸)을 나타내고; R'₃ 및 R'₄ 각각은 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄



알콕시 또는 할로젠을 나타내고; Ar'는 벤질 또는 화학식  (여기서, R'₅는 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시 또는 염소를 나타냄)의 기를 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R¹, R², R³ 및 R⁴가 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환되지 않거나 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환되지 않거나 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, 할로젠, 시아노, 니트로, C₁-C₆ 알카노일, C₁-C₆ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알킬술폰일 또는 C₁-C₆ 알킬술폰일이되, 단, R¹, R², R³ 및 R⁴ 모두는 동시에 수소가 아니며, 상기 각각의 기의 치환체는 제1항에서 정의한 바와 같은 것인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 3.

제1항에 있어서, R¹, R², R³ 및 R⁴가 독립적으로 수소, 트리플루오로메틸, 카르바모일, 할로젠, 4-카르바모일-1-부티닐, 4-C₁-C₆ 알킬카르바모일-1-부티닐, 4-디C₁-C₆ 알킬카르바모일-1-부티닐, 4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐, -C≡C-(CH₂)_k-Q (여기서, k는 1 또는 2이고; Q는 히드록시, C₁-C₆ 알킬술폰일, C₁-C₆ 알카노일아미노, C₁-C₆ 알킬우레이도, 2-옥소-1-이미다졸리디닐 또는 2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일임)이되, 단, R¹, R², R³ 및 R⁴ 모두는 동시에 수소가 아닌 것인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 4.

제3항에 있어서, R² 및 R⁴ 모두가 수소인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 5.

제1항에 있어서, R² 및 R⁴ 모두가 수소이고; R¹이 트리플루오로메틸, 염소 또는 브롬이고; R³이 카르바모일, 할로젠, 4-카르바모일-1-부티닐, 4-C₁-C₆ 알킬카르바모일-1-부티닐, 4-디C₁-C₆ 알킬카르바모일-1-부티닐, 4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐, -C≡C-(CH₂)_k-Q (여기서, k 및 Q는 제3항에서 정의한 바와 같음)인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 6.

제1항에 있어서, R² 및 R⁴ 모두가 수소이고; R¹이 트리플루오로메틸, 염소 또는 브롬이고; R³이 카르바모일인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 7.

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 치환되지 않거나 치환된 페닐 또는 치환되지 않거나 치환된 2-나프틸이며, 상기 "치환된 페닐" 및 "치환된 2-나프틸"의 치환체는 할로젠, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴, 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 치환되지 않거나 치환된 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알콕시카르보닐, 카르복시, 치환되지 않거나 치환된 술과 모일, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, C_1-C_6 알킬술과모일아미노, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬술포닐아미노 또는 C_1-C_6 알카노일아미노이며, 상기 각각의 기의 치환체는 제1항에서 정의한 바와 같은 것인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 8.

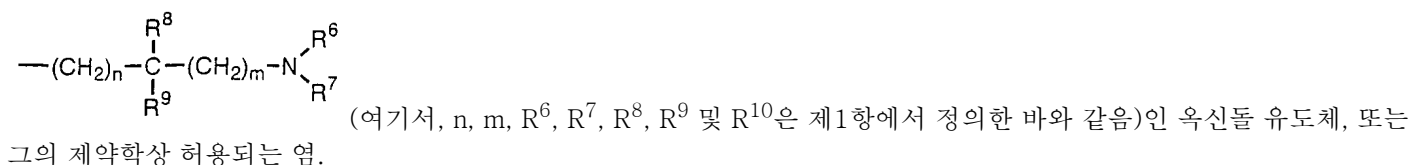
제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 페닐, 할로젠(들) 또는 트리플루오로메틸(들) 또는 이들 둘다에 의해 치환된 페닐, 또는 2-나프틸 또는 할로젠(들) 또는 트리플루오로메틸(들) 또는 이들 둘다에 의해 치환된 2-나프틸인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 9.

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 이 독립적으로 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 치환되지 않거나 치환된 C_3-C_8 시클로알킬이거나; R^6 및 R^7 이 인접한 질소 원자와 함께 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 고리를 형성하며, 상기 각각의 기의 치환체는 제1항에서 정의한 바와 같은 것인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 10.

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, W^1 및 W^2 중 하나가 수소 또는 $-CONHR^{10}$ 이고; W^1 및 W^2 중 다른 하나가



청구항 11.

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, W^1 및 W^2 중 하나가 수소이고; W^1 및 W^2 중 다른 하나가 $\text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---}\overset{\overset{\text{R}^{12}}{|}}{\underset{\underset{\text{R}^{13}}{|}}{\text{N}}}$ (여기서, p 는 2 내지 7의 정수이고; R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 상기 치환된 알킬의 치환체는 제1항에서 정의한 바와 같음)인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 12.

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서,

(1) W¹이 수소이고; W²가
$$\text{---}(\text{CH}_2)_{p1}\text{---N}\begin{matrix} \nearrow \text{R}^{12} \\ \searrow \text{R}^{13} \end{matrix}$$
 이거나, 또는

(2) W²가 수소이고; W¹이
$$\text{---}(\text{CH}_2)_{p2}\text{---N}\begin{matrix} \nearrow \text{R}^{12} \\ \searrow \text{R}^{13} \end{matrix}$$

(여기서, p1은 2 내지 7의 정수이고; p2는 3 내지 7의 정수이고; R¹² 및 R¹³은 독립적으로 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₆ 알킬이며, 상기 치환된 알킬의 치환체는 제1항에서 정의한 바와 같음)인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 13.

제11항에 있어서, R¹² 및 R¹³이 독립적으로 메틸 또는 에틸인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 14.

C-3 위치의 배열이 (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐) 옥신돌의 배열과 동일한, 제1 내지 6항 중 어느 한 항에 따른 옥신돌 유도체의 광학 이성질체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 15.

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 따른 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 제약학상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 노년층의 성장호르몬 방출 자극; 성장호르몬 결핍 성인의 치료; 골다공증의 예방 및 치료; 면역계의 자극; 창상 재생의 촉진; 골절상 회복의 촉진; 성장 지체의 치료; 성장호르몬 결핍 아동 및 만성 질병과 연관된 단신을 포함하는 생리학적 단신의 치료; 비만 및 비만과 연관된 성장 지체의 치료; 프라더-윌리증후군 및 터너 증후군과 연관된 성장 지체의 치료; 화상 환자 또는 위장관 수술과 같은 대수술을 받은 환자의 회복 촉진 및 입원 기간 단축; 자궁내 성장 지체, 골격 이형성증 (skeletal dysplasia)의 치료; 박동성 성장호르몬 방출의 유도; 스트레스 받은 환자에서 성장호르몬의 보충; 골연골이형성증, Noonan's syndrome, 지연된 창상 재생의 치료; 대수술 후 단백질 이화작용의 감약; 암 또는 에이즈와 같은 만성 질병에 의한 악액질 (cachexia) 및 단백질 손실의 감소; 전비경구적 영양 (TPN, total parenteral nutrition)인 환자에서 체중 증가 및 단백질 유착의 촉진; 흉선 발달 자극; 연령 관련 흉선 기능 저하의 예방; 면역억제 환자의 치료; 예방접종후 항체 반응의 촉진; 허약한 노년층의 근력 및 운동성 개선; 허약한 노년층의 골모세포, 뼈 재생형 및 연골 성장의 자극; 애완 동물의 면역계 자극; 애완 동물의 노화 질환의 치료; 가축류의 성장 촉진; 또는 양모 성장 자극을 위한 의약.

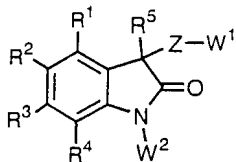
청구항 16.

삭제

청구항 17.

하기 화학식 1의 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염; 및 제약학상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 성장호르몬 방출촉진제인 의약.

<화학식 1>

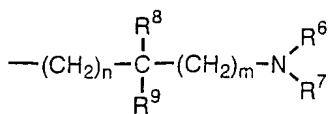


R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_2 - C_6 알케닐, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_2 - C_6 알키닐, 치환되지 않거나 치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 5 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 치환되지 않거나 치환된 아미노, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알카노일, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시카르보닐, 치환되지 않거나 치환된 술파모일, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬티오, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬술피닐, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬술폰닐, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬술폰닐아미노 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알카노일아미노이되, 단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 모두는 동시에 수소가 아니고;

R^5 는 치환되지 않거나 치환된 C_6 - C_{10} 아릴 또는 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 5 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴이고;

Z는 -O- 또는 -NH-이고;

W^1 및 W^2 중 하나는 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬 또는 $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ 이고;



W^1 및 W^2 중 다른 하나는 이고;

n은 1, 2 또는 3이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 단일 결합 또는 C_2 - C_3 알킬렌이고;

R^6 및 R^7 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬 또는 치환되지 않거나 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이거나; R^6 및 R^7 는 인접한 질소 원자와 함께 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 고리를 형성하고;

R^8 및 R^9 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬이거나; R^8 및 R^9 는 인접한 탄소 원자와 함께 치환되지 않거나 치환된 C_3 - C_8 시클로알칸 또는 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 고리를 형성하고;

R^7 이 수소, 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬 또는 치환되지 않거나 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이고, R^9 가 수소 또는 치환되지 않거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬인 경우에 R^8 및 R^6 은 함께 C_2 - C_5 알킬렌을 형성할 수 있고;

R^{10} 및 R^{11} 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬이거나; R^{10} 및 R^{11} 은 인접한 질소 원자와 함께 질소, 황 또는 산소 원자 1 내지 3개의 원자를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 고리를 형성한다

(여기서,

"치환된 알킬"의 치환체는 할로젠, 치환되지 않거나 치환된 아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_6-C_{10} 아릴, 히드록시, 카르복시, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, C_1-C_6 알카노일, C_6-C_{10} 아릴카르보닐, 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴카르보닐, 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 기-카르보닐, C_1-C_6 알카노일아미노, C_1-C_6 알킬술폰아미노, 치환되지 않거나 치환된 우레이도, C_1-C_6 알콕시카르보닐아미노, 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 기 또는 치환되지 않거나 치환된 술파모일이고,

"치환된 알케닐" 및 "치환된 알키닐"의 치환체는 할로젠, 치환되지 않거나 치환된 아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_6-C_{10} 아릴, 히드록시, 카르복시, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, C_1-C_6 알카노일, C_6-C_{10} 아릴카르보닐, 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴카르보닐, 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 기-카르보닐, C_1-C_6 알카노일아미노, C_1-C_6 알킬술폰아미노, 치환되지 않거나 치환된 우레이도, C_1-C_6 알콕시카르보닐아미노, 치환되지 않거나 치환된 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 기 또는 치환되지 않거나 치환된 술파모일이고,

"치환된 아릴", "치환된 헤테로아릴", "치환된 시클로알킬", "치환된 시클로알칸", "치환된 포화 헤테로시클 고리" 및 "치환된 포화 헤테로시클 기"의 치환체는 할로젠, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로아릴, 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 치환되지 않거나 치환된 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알콕시카르보닐, 카르복시, 치환되지 않거나 치환된 술파모일, 치환되지 않거나 치환된 카르바모일, C_1-C_6 알킬술파모일아미노, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술폰, C_1-C_6 알킬술폰아미노 또는 C_1-C_6 알카노일아미노이고,

"치환된 포화 헤테로시클 고리" 및 "치환된 포화 헤테로시클 기"의 치환체는 옥소도 포함하며,

"치환된 아미노"의 치환체는 C_1-C_6 알킬, 또는 히드록시 또는 C_1-C_6 알콕시에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 아미노는 2개의 치환체로 치환될 수 있으며,

"치환된 술파모일", "치환된 카르바모일" 및 "치환된 우레이도"의 치환체는 C_1-C_6 알킬, 또는 히드록시 또는 C_1-C_6 알콕시에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 술파모일, 카르바모일 및 우레이도는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 술파모일, 카르바모일 또는 우레이도가 2개의 치환체에 의해 치환되는 경우, 2개의 치환체는 인접한 질소 원자와 함께 포화 5- 내지 7-원 모노- 또는 바이-시클릭 헤테로시클 고리를 형성할 수 있다).

청구항 18.

삭제

청구항 19.

제17항에 정의된 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 사람이 아닌 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 성장호르몬의 방출 방법.

청구항 20.

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 O인 옥신돌 유도체, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

명세서

기술분야

본 발명은 성장호르몬 방출촉진제 등으로 유용한 옥신돌 유도체에 관한 것이다.

배경기술

다양한 인자들이 개체들의 성장에 관련되어 있다. 그러나, 성장호르몬의 과다 분비는 거인증 또는 말단거대증을 일으킬 수 있으며, 성장호르몬의 결핍은 소인증을 일으킬 수 있으므로, 성장호르몬은 명백하게 가장 중요한 성장을 위한 인자이다. 성장호르몬은 체내 기초 대사 과정에 영향 (단백질의 합성 속도를 증가시키고, 탄수화물의 이용률을 감소시키고, 유리 지방산의 이동 및 에너지를 위한 지방산의 사용을 증가시킴)을 미치는 것으로 공지되어 있다.

아르기닌, L-3,4-디하이드록시페닐알라닌 (L-DOPA), 글루카곤, 바소프레신, 및 저혈당증을 유발하는 인슐린과 같은 다양한 화합물이 성장호르몬의 방출을 촉진하는 것으로 공지되어 있다. 수면 및 운동과 같은 활동은 또한 성장호르몬을 방출시키는 것으로 공지되어 있다. 이들 화합물 및 활동은 소마토스타틴의 분비를 감소시키고, 공지된 분비성 성장호르몬 방출인자(GRF) 또는 공지되지 않은 내인성 성장호르몬-방출 호르몬의 분비를 증가시키는 것과 같은 다양한 방법으로 시상하부에 작용함으로써 간접적으로 뇌하수체로부터 성장호르몬이 방출되는 것을 촉진한다.

외인성 성장호르몬을 공급하는 것은 성장호르몬의 수준을 증가시키는 하나의 방법으로 이용되고 있다. 사용되는 성장호르몬의 원천은 사체로부터의 뇌하수체 적출물 또는 재조합 성장호르몬이다. 그러나, 얻은 성장호르몬은 매우 고가이며, 뇌하수체로부터 얻은 추출물은 뇌하수체의 원천과 연관된 질병이 성장호르몬의 수용자에게 전달될 수 있는 위험을 갖고 있다. 성장호르몬은 경구로 투여되는 것이 어렵기 때문에 주사되거나 비강 분무로 투여되어야 한다.

성장호르몬의 수준을 증가시키는 다른 방법은 GRF 또는 그의 유도체와 같은 내인성 성장호르몬의 방출을 자극하는 화합물 [Schoen W. R. et. al., "Growth hormone secretagogues" in Annual Reports in Medicinal Chemistry: Academic Press, Vol. 28, Chapter 19, 1993] 및 펩티드 화합물(미국 특허 제4,411,890호)을 투여하는 것이다. 이들 펩티드는 성장호르몬보다 상당히 작지만 여러 프로테아제에 여전히 민감하다. 그러므로, 이들을 경구 투여시 생체이용률은 낮다.

국제 특허 출원 공개 제WO 94/01369호에 성장호르몬 방출촉진제로서 유용한 비펩티드 화합물이 개시되어 있다. 이들 화합물은 다양한 생리학적 환경하에서 안정하며 비경구, 비강내 또는 경구로 사용가능함에도 불구하고, 약물로서 승인되지 않았다.

문헌 [J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975-1979(1991)]에 산 촉매의 존재하에서 옥신돌 유도체를 가열함으로써 벤조디아조신 유도체를 형성시키는 것이 기재되어 있다.

문헌 [Chem. Pharm. Bull., 21, 960-971(1973)]에 벤젠 고리상에 어떠한 치환체도 갖고 있지 않은 옥신돌 유도체가 진통 및 소염 효과가 있다고 기재되어 있다.

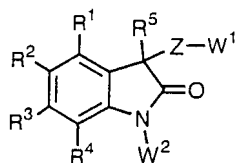
발명의 상세한 설명

본 발명의 발명자들은 성장호르몬 방출촉진제에 대해 집중적으로 연구해 왔으며, 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그(prodrug), 및 그의 제약학상 허용되는 염이 의약품으로서 사용될 수 있는 성장호르몬 방출촉진제라는 것을 밝혀내었고, 그에 따라, 본 발명을 달성하였다.

즉, 본 발명은 아래와 같다.

[1] 하기 화학식 1의 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

화학식 1

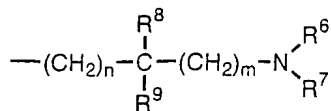


R¹, R², R³ 및 R⁴는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 임의로 치환된 아미노, 알콕시, 알카노일, 알콕시카르보닐, 임의로 치환된 술폰아미드, 임의로 치환된 카르바모일, 알킬티오, 알킬설파닐, 알킬설폰닐, 알킬설폰닐아미노 또는 알카노일아미노이되, 단, R¹, R², R³ 및 R⁴ 모두는 동시에 수소가 아니고;

R⁵는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

Z는 -O- 또는 -NH-이고;

W¹ 및 W² 중 하나는 수소, 알킬 또는 -Y-CON(R¹⁰)R¹¹이고;



W¹ 및 W² 중 다른 하나는 이고;

n은 1, 2 또는 3이고; m은 0, 1, 2 또는 3이고;

Y는 단일 결합 또는 C₁-C₃ 알킬렌이고;

R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 시클로알킬이거나; R⁶ 및 R⁷은 인접한 질소 원자와 함께 임의로 치환된 포화 헤테로시클 고리를 형성하고;

R⁸ 및 R⁹는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 알킬이거나; R⁸ 및 R⁹는 인접한 탄소 원자와 함께 임의로 치환된 시클로알칸 또는 임의로 치환된 포화 헤테로시클 고리를 형성하고;

R⁸ 및 R⁶은 R⁷이 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 시클로알킬인 경우, 함께 C₁-C₅ 알킬렌을 형성하고; R⁹는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고;

R¹⁰ 및 R¹¹은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; R¹⁰ 및 R¹¹은 인접한 질소 원자와 함께 임의로 치환된 포화 헤테로시클 고리를 형성한다.

[2] R¹, R², R³ 및 R⁴가 독립적으로 수소, 할로젠에 의해 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르바모일, 할로젠, 시아노, 니트로, 알카노일, 알콕시카르보닐, 알킬설파닐 또는 알킬설폰닐이되, 단, R¹, R², R³ 및 R⁴ 모두는 동시에 수소가 아닌 [1]에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[3] R¹, R², R³ 및 R⁴가 독립적으로 수소, 트리플루오로메틸, 카르바모일, 할로젠, 4-카르바모일-1-부티닐, 4-알킬카르바모일-1-부티닐, 4-디알킬카르바모일-1-부티닐, 4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐, -C≡C-(CH₂)_k-Q (여기서, k는 1

또는 2이고; Q는 히드록시, 알킬술포닐, 알카노일아미노, 알킬우레이도, 2-옥소-1-이미다졸리디닐 또는 2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일임)이되, 단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 모두는 동시에 수소가 아닌 [1]에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[4] R^2 및 R^4 모두가 수소인 [3]에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

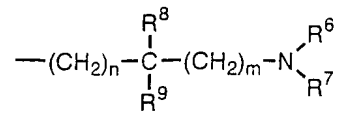
[5] R^2 및 R^4 모두가 수소이고; R^1 이 트리플루오로메틸, 염소 또는 브롬이고; R^3 이 카르바모일, 할로젠, 4-카르바모일-1-부티닐, 4-알킬카르바모일-1-부티닐, 4-디알킬카르바모일-1-부티닐, 4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐, $-C\equiv C-(CH_2)_k-Q$ (여기서, k 및 Q는 상기 정의한 바와 같음)인 [1]에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[6] R^2 및 R^4 모두가 수소이고; R^1 이 트리플루오로메틸, 염소 또는 브롬이고; R^3 이 카르바모일인 [1]에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

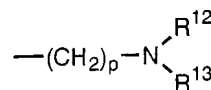
[7] R^5 가 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 2-나프틸인 [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[8] R^5 가 할로젠(들) 및(또는) 트리플루오로메틸(들)에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 할로젠(들) 및(또는) 트리플루오로메틸(들)에 의해 임의로 치환된 2-나프틸인 [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

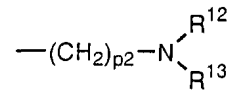
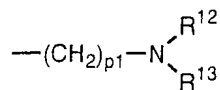
[9] R^6 및 R^7 이 독립적으로 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 시클로알킬이거나; R^6 및 R^7 이 인접한 질소 원자와 함께 임의로 치환된 포화 헤테로시클 고리를 형성하는 [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[10] W^1 및 W^2 중 하나가 수소 또는 $-CONHR^{10}$ 이고; W^1 및 W^2 중 다른 하나가 $-(CH_2)_p-N\begin{matrix} R^{12} \\ R^{13} \end{matrix}$ (여기서, n, m, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 [1]에서 정의한 바와 같음)인 [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[11] W^1 및 W^2 중 하나가 수소이고; W^1 및 W^2 중 다른 하나가 $-(CH_2)_p-N\begin{matrix} R^{12} \\ R^{13} \end{matrix}$ (여기서, p는 2 내지 7의 정수이고; R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬임)인 [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.



[12] (1) W^1 이 수소이고; W^2 가 $-(CH_2)_{p1}-N\begin{matrix} R^{12} \\ R^{13} \end{matrix}$ 이거나, 또는 (2) W^2 가 수소이고; W^1 이 $-(CH_2)_{p2}-N\begin{matrix} R^{12} \\ R^{13} \end{matrix}$ (여기서, p1은 2 내지 7의 정수이고; p2는 3 내지 7의 정수이고; R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 임의로 치환된 알킬임)인 [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[13] R^{12} 및 R^{13} 이 독립적으로 메틸 또는 에틸인 [11] 또는 [12]에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[14] C-3 위치의 배열이 (+)-1-디에틸아미노에틸-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌의 배열과 동일한, [1] 내지 [13] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체의 광학 이성질체, 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[15] [1] 내지 [14] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 제약학상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 의약.

[16] 성장호르몬 방출촉진제인 [15]에 따른 의약.

[17] 치료에 사용하기 위한 [1] 내지 [14] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

[18] 성장호르몬 방출촉진제의 생산을 위한 [1] 내지 [14] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.

[19] [1] 내지 [14] 중 어느 하나에 따른 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 이를 필요로하는 사람 또는 사람이 아닌 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 성장호르몬을 방출시키는 방법.

"알킬"에는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬이 포함된다. 대표적인 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 1-에틸프로필, 헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 1-에틸부틸 등이 있다. "알킬티오", "알킬술피닐", "알킬술포닐 및 "알킬술포닐아미노"의 알킬에는 상기 동일한 것이 포함된다.

"알케닐"에는 직쇄 또는 분지쇄 C_2-C_6 알케닐이 포함된다. 대표적인 예로는 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 3-펜테닐 등이 있다.

"알키닐"에는 직쇄 또는 분지쇄 C_2-C_6 알키닐이 포함된다. 대표적인 예로는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-펜티닐 등이 있다.

"알콕시"에는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콕시가 포함된다. 대표적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 1-메틸에톡시, 부톡시, 1-메틸프로폭시, 2-메틸프로폭시, 펜톡시, 1-메틸부톡시, 2-메틸부톡시, 1-에틸프로폭시, 헥스옥시, 1-메틸펜톡시, 2-메틸펜톡시, 1-에틸부톡시 등이 있다. "알콕시카르보닐"의 알콕시에는 상기 동일한 것이 포함된다.

"알카노일"에는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알카노일이 포함된다. 대표적인 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 부타노일 등이 있다. "알카노일아미노"의 알카노일에는 상기 동일한 것이 포함된다.

" C_1-C_5 알킬렌"에는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_5 알킬렌이 포함된다. 대표적인 예로는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 1-메틸트리메틸렌, 2-메틸트리메틸렌, 펜타메틸렌, 1-메틸테트라메틸렌, 2-메틸테트라메틸렌 등이 있다. Y의 " C_1-C_3 알킬렌"에는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_3 알킬렌이 포함된다. 대표적인 예로는 메틸렌, 에틸렌 및 트리메틸렌, 바람직하게는 메틸렌 및 에틸렌이 있다.

"치환된 알킬"의 치환체에는 할로젠, 임의로 치환된 아미노, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴, 히드록시, 카르복시, 임의로 치환된 카르바모일, 알카노일, 아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 포화 헤테로시클 기-카르보닐, 알카노일아미노, 알킬술포닐아미노, 임의로 치환된 우레이도, 알콕시카르보닐아미노, 임의로 치환된 포화 헤테로시클 기, 임의로 치환된 술파모일 등이 있다.

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 의 치환된 알킬의 바람직한 예는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 2-클로로에틸 등과 같은, 할로젠(들)에 의해 치환된 알킬이다.

"치환된 알케닐" 및 "치환된 알키닐"의 치환체에는 할로젠, 임의로 치환된 아미노, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴, 히드록시, 카르복시, 임의로 치환된 카르바모일, 알카노일, 아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 포화 헤테로시클 기-카르보닐, 알카노일아미노, 알킬술포닐아미노, 임의로 치환된 우레이도, 알콕시카르보닐아미노, 임의로 치환된 포화 헤테로시클 기, 임의로 치환된 술파모일 등이 있다.

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 의 치환된 알킬닐의 바람직한 예로는 히드록시, 알킬술폰닐아미노, 알카노일아미노, 알킬우레이도, 옥소-포화 헤테로시클 기 (예, 2-옥소-1-이미다졸로디닐, 2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일)와 같은 극성 치환체(들)에 의해 치환된 C_3 - C_6 1-알킬닐, 임의로 치환된 카르바모일 등이 있다. 그 예로는 4-카르바모일-1-부티닐, 4-알킬카르바모일-1-부티닐, 4-디알킬카르바모일-1-부티닐, 4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐, $-C\equiv C-(CH_2)_k-Q$ (여기서, k 및 Q 는 상기 정의한 바와 같음)가 있다.

"아릴"에는 C_6 - C_{10} 아릴이 포함된다. 대표적인 예로는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등이 있다. "아릴카르보닐"의 아릴에는 상기 동일한 것이 포함된다.

"헤테로아릴"에는 1 내지 3개의 질소 원자, 황 원자 및(또는) 산소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노- 또는 비-시클릭 헤테로아릴이 포함된다. 대표적인 예로는 피리딜, 피리다지닐, 이소티아졸릴, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피리미디닐, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피라지닐, 이소티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 이미다졸리디닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴 등과 같은, 1 내지 3개의 질소 원자, 황 원자 및(또는) 산소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노-시클릭 헤테로아릴; 인돌릴, 크로메닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤지미다졸릴 등과 같은, 1 내지 3개의 질소 원자, 황 원자 및(또는) 산소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 비-시클릭 헤테로아릴 등이 있다. "헤테로아릴 카르보닐"의 헤테로아릴에는 상기 동일한 것이 포함된다.

"시클로알킬"에는 C_3 - C_8 시클로알킬이 포함된다. 대표적인 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등이 있다.

"시클로알칸"에는 C_3 - C_8 시클로알칸이 포함된다. 대표적인 예로는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄 등이 있다.

"포화 헤테로시클 고리"에는 1 내지 3개의 질소 원자, 황 원자 및(또는) 산소 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노-시클릭 포화 헤테로시클 고리가 포함된다. 대표적인 예로는 테트라히드로푸란, 피롤리딘, 피라졸린, 티아졸리딘, 옥사졸리딘 등과 같은, 1 내지 3개의 질소 원자, 황 원자 및(또는) 산소 원자를 함유하는 5-원 모노-시클릭 포화 헤테로시클 고리; 피페리딘, 모르폴린, 티아모르폴린, 피페라진 등과 같은, 1 내지 3개의 질소 원자, 황 원자 및(또는) 산소 원자를 함유하는 6-원 모노-시클릭 포화 헤테로시클 고리; 퍼히드로아제핀 등과 같은, 1 내지 3개의 질소 원자, 황 원자 및(또는) 산소 원자를 함유하는 7-원 모노-시클릭 포화 헤테로시클 고리 등이 있다.

"포화 헤테로시클 기"는 포화 헤테로시클 고리로부터 수소를 제거함으로써 형성된 라디칼이다. "포화 헤테로시클 기-카르보닐"의 포화 헤테로시클 기에는 상기 동일한 것이 포함된다.

"치환된 아릴", "치환된 페닐", "치환된 2-나프틸", "치환된 헤테로아릴", "치환된 시클로알킬", "치환된 시클로알칸", "치환된 포화 헤테로시클 고리" 및 "치환된 포화 헤테로시클 기"의 치환체에는 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐, 임의로 치환된 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 알콕시, 알카노일, 알콕시카르보닐, 카르복시, 임의로 치환된 술포모일, 임의로 치환된 카르바모일, 알킬술폰과모일아미노, 알킬술폰피닐, 알킬술폰닐, 알킬술폰닐아미노, 알카노일아미노 등이 있다. "치환된 포화 헤테로시클 고리" 및 "치환된 포화 헤테로시클 기"의 치환체에는 또한 옥소가 포함된다. "옥소-포화 헤테로시클 고리" 및 "옥소-포화 헤테로시클 기"의 예로는 피롤리디논(일), 티아졸리디논(일), 2-옥소-1,3-옥사졸린(일), 2-옥소-이미다졸리딘(일) 등과 같은 옥소-5-원 포화 헤테로시클 고리 또는 기; 피페리디논(일) 등과 같은 옥소-6-원 포화 헤테로시클 고리 또는 기가 있다.

R^5 의 "치환된 아릴" 및 "치환된 헤테로아릴"의 치환체의 바람직한 예로는 할로젠, 알콕시, 할로젠(들) 등, 특히 염소, 불소에 의해 치환된 알킬, 메톡시, 트리플루오로메틸 등이 있다.

"할로젠"에는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드가 있다.

"치환된 아미노"의 치환체에는 히드록시 또는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬 등이 있다. 아미노는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.

"치환된 술폰모일", "치환된 카르바모일" 및 "치환된 우레이도"의 치환체에는 히드록시 또는 알콕시에 의해 임의로 치환된 알킬 등이 있다. 술폰모일, 카르바모일 및 우레이도는 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 술폰모일, 카르바모일 또는 우레이도가 2개의 치환체에 의해 치환되는 경우, 2개의 치환체는 인접한 질소 원자와 함께 모르폴린 등과 같은 포화 헤테로 시클 고리를 형성할 수 있다.

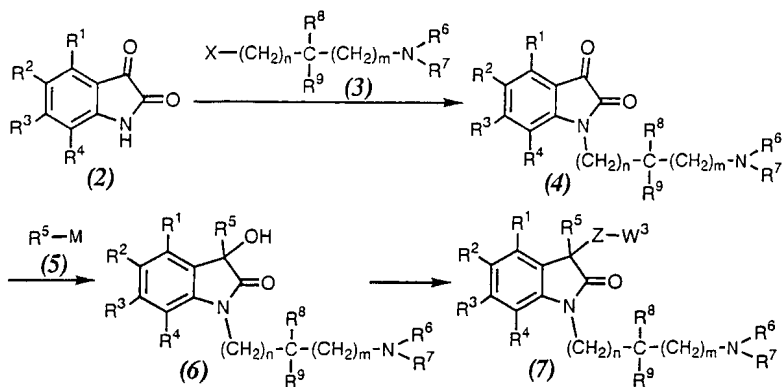
"프로드러그"에는 문헌 [Chemistry and Industry, 1980, 435; Advanced Drug Discovery Reviews 3, 39(1989)]에 기재되어 있는 프로드러그가 포함된다. 대표적인 예는 아실옥시메틸 에스테르, 글리콜레이트, 락테이트 및 카르복실기의 모르폴리노에틸 에스테르와 같은 생가수분해성 에스테르; 페놀성 히드록실기의 헤미글루타레이트; N-모르폴리노메틸 아마이드; N-아실옥시메틸 아민; N-아실옥시알콕시카르보닐아민이다.

옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그는 순수 광학 이성질체, 부분적으로 순수한 광학 이성질체, 라세미체 또는 디아스테레 오머의 혼합물 등의 형태일 수 있다. 옥신돌 유도체의 바람직한 광학 이성질체는 C-3 위치의 배열이 (+)-1-디에틸아미노 에틸-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌의 배열과 동일한 광학 이성질체이다. 광학 이성질체는 용리액으로서 이소프로판올/헥산으로 키랄팩(Chiralpak) OD™상에서 HPLC했을 때의 그의 체류 시간으로 대개 구별가능하다. 상기 언급된 광학 이성질체는 통상적으로 그의 에난티오머보다 더 늦게 전개된다.

옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그의 제약학상 허용되는 염에는 무기산과의 염 및 유기산과의 염이 있다. 무기산과의 염의 대표적인 예로는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 술페이트, 포스페이트 염 등이 있다. 유기산과의 염의 대표적인 예로는 포름에이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 락테이트, 타르트레이트, 옥살 레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 시트레이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트 염 등이 있다. 옥신돌 유도체가 카르복실 등과 같은 산성 기(들)를 함유하는 경우에 염기와의 그의 염이 형성될 수 있다. 염에는 아르기닌, 리신, 트리에 틸암모늄 염 등과 같은 유기 염기와의 염; 알칼리 금속 (나트륨, 칼륨 등), 알칼리 토금속 (칼슘, 바륨 등), 암모늄 염 등과 같은 무기 염기와의 염이 있다. 옥신돌 유도체 또는 그의 제약학상 허용되는 염은 수화물 등과 같은 용매화물의 형태일 수 있다.

화학식 1의 옥신돌 유도체는 예를 들어 하기 방법에 의해 제조될 수 있다.

방법 A



[식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, Z, n 및 m은 상기 정의한 바와 같으며;

X는 염소, 브롬, 요오드, 메탄술폰옥시 또는 톨루엔술폰옥시이고;

M은 리튬, 브롬화마그네슘, 요오드화마그네슘 또는 염화마그네슘이고;

W³은 수소, 알킬 또는 -Y-CON(R¹⁰)R¹¹ (여기서, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 정의한 바와 같음)임]

화합물 (4)는 염기의 존재하에 이사틴 유도체 (2)를 화합물 (3)과 반응시켜 제조된다. 종래의 N-알킬화 반응 조건에 따라 반응을 수행할 수 있다. 염기에는 수소화나트륨, 수소화칼륨 등과 같은 알칼리 수소화물; 나트륨 아마이드, 리튬 아마이드 등과 같은 알칼리 아마이드; 칼륨 t-부톡사이드, 나트륨 메톡사이드 등과 같은 알칼리 알콕사이드 등이 있다. 염기의 양은 통상적

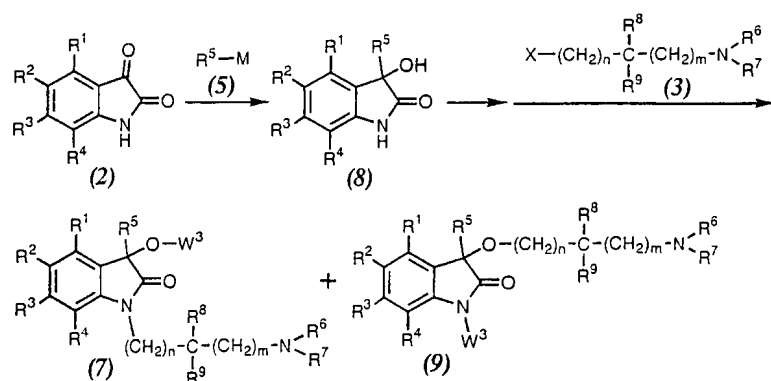
으로 이사틴 유도체 (2)의 당량 당 1 내지 10 당량, 바람직하게는 1.5 내지 5 당량이다. 히드로클로라이드 등과 같은 화합물 (3)의 염이 사용되는 경우, 상응하는 염기의 당량이 여분으로 가해질 수 있다. 화합물 (3)의 양은 통상적으로 이사틴 유도체 (2)의 당량 당 1 내지 3 당량, 바람직하게는 1.2 내지 2 당량이다. 반응 용매에는 테트라히드로푸란 (THF), N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 등과 같은 불활성 유기 용매가 있다. 반응 온도는 0℃ 내지 용매의 끓는점의 범위, 바람직하게는 실온 내지 80℃의 범위일 수 있다.

화합물 (6)은 화합물 (4)를 화합물 (5)와 반응시켜 제조된다. 화합물 (5)와 화합물 (4)의 반응은 종래의 방법에 의해 수행될 수 있다. 화합물 (5)의 양은 통상적으로 화합물 (4)의 당량 당 1 내지 2 당량이다. 반응 용매에는 디에틸 에테르, THF 등과 같은 에테르가 있다. 반응 온도는 -78℃ 내지 실온의 범위일 수 있다.

필요하다면 화합물 (6)의 히드록시기는 아미노기로 전환될 수 있다. 티오닐 클로라이드에 의해 화합물 (6)을 염소화시킨 후, 아지드화시키고 환원시켜 상응하는 아민을 얻는다. 염소화는 통상적으로 실온 내지 50℃의 온도에서 용매 없이 수행된다. 아지드화는 예를 들어, THF 및 DMF와 같은 불활성 용매에서 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 실온 내지 80℃의 온도에서 나트륨 아지드화물과 같은 알칼리 아지드화물을 사용하여 수행된다. 환원시약에는 염화주석이 있다. 반응 용매에는 메탄올 및 에탄올과 같은 알코올이 있다. 반응 온도는 실온 내지 용매의 끓는점의 범위일 수 있다.

필요하다면 화합물 (6)에 알킬 또는 $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ (여기서, R^{10} 및 R^{11} 은 상기 정의한 바와 같음), 또는 상응하는 아민을 도입하여 옥신돌 유도체 (7)을 제조할 수 있다. 종래의 방법, 예를 들어 염기의 존재 또는 부재하에, 알킬 할라이드, $X^1-Y-CON(R^{10})R^{11}$ [여기서, R^{10} 및 R^{11} 은 상기 정의한 바와 같고; X^1 은 염수, 브롬, 요오드, 메탄술폰닐 또는 톨루엔술폰닐이거나, $R^{10}-NCO$ (여기서, R^{10} 은 상기 정의한 바와 같음)임]와의 반응에 의해 알킬 또는 $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ 을 도입할 수 있다. 염기에는 수소화나트륨, 수소화칼륨 등과 같은 알칼리 수소화물; 나트륨 아마이드, 리튬 아마이드 등과 같은 알칼리 아마이드; 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민 등과 같은 유기 염기가 있다. 염기의 양은 통상적으로 화합물 (6) 또는 상응하는 아민의 당량 당 1 내지 10 당량이다. 알킬 할라이드, $X^1-Y-CON(R^{10})R^{11}$ 또는 $R^{10}-NCO$ 의 양은 통상적으로 화합물 (6) 또는 상응하는 아민의 당량 당 1 내지 10 당량이다. 반응 용매에는 THF, DMF 등과 같은 불활성 용매가 있다. 반응 온도는 용매의 0℃ 내지 용매의 끓는점의 범위, 바람직하게는 실온 내지 80℃의 범위일 수 있다.

방법 B

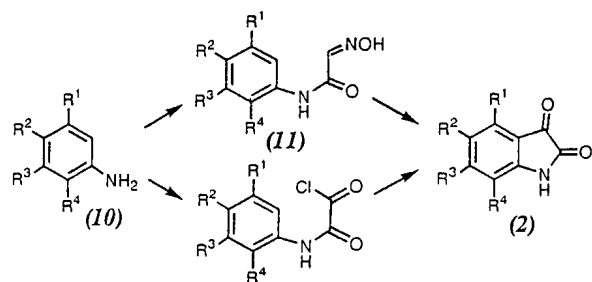


(식 중, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, n, m, X, M$ 및 W^3 은 상기 정의한 바와 같음)

화합물 (4)를 화합물 (5)와 반응시키는 방법과 동일한 방법에 의해 이사틴 유도체 (2) 및 화합물 (5)를 반응시켜 화합물 (8)을 제조한다. 화합물 (6)의 히드록실기를 전환시키는 방법과 동일한 방법에 의해 화합물 (8)의 히드록실기를 아미노기로 전환시킬 수 있다. 그 후, 이사틴 유도체 (2)를 화합물 (3)과 반응시키는 방법과 동일한 방법에 의해 화합물 (8)을 화합물 (3)과 반응시킨 후, 필요하다면 알킬 또는 $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ (여기서, R^{10} 및 R^{11} 은 상기 정의한 바와 같음)을 도입하여 옥신돌 유도체 (7) 및 (9)를 제조할 수 있다. 이 반응은 통상적으로는 주로 옥신돌 유도체 (9)를 형성시킨다.

이사틴 유도체 (2)를 예를 들어, 아래와 같이 제조할 수 있다.

이사틴 유도체의 제조 방법 (방법 C)

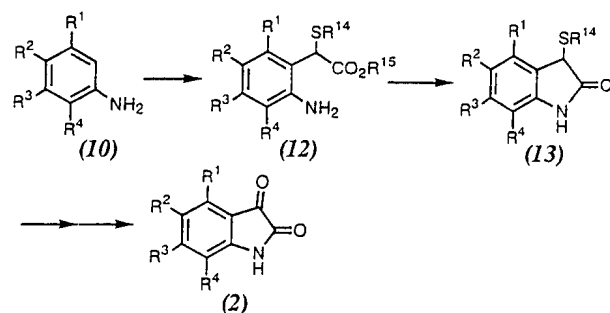


(식 중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 정의한 바와 같음)

이사틴 유도체 (2)를 샌드마이어(Sandmeyer) 방법에 따라 제조할 수 있다 [Org. Synth., Coll. Vol. I, 321(1941)]. 환류하에 물에서 클로랄 히드레이트 및 히드록실아민과 아닐린 유도체 (10)을 반응시켜 화합물 (11)을 얻은 후, 이 화합물을 산으로 처리한 다음 물로 처리하여 이사틴 유도체 (2)를 제조한다. 산에는 진한 황산, 폴리인산 등이 있다. 산은 바람직하게는 용매로서 사용될 수 있다. 산으로 처리할 때의 온도는 50 내지 100℃의 범위일 수 있다. 물에 반응 혼합물을 가함으로써 물에 의한 처리를 수행한다. 물로 처리할 때의 온도는 바람직하게는 0℃ 내지 실온의 범위이다. 처리에 의해 많은 열이 발생하기 때문에 물 대신에 얼음을 사용할 수 있다.

아닐린 유도체 (10)을 옥살릴 클로라이드와 반응시킨 후, 분자내 프리에델-크래프츠 (Friedel-Crafts) 반응에 의해 이사틴 유도체 (2)를 제조한다. 이들 두 반응은 또한 동일한 용기에서 동시에 수행될 수 있다. 반응 용매에는 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로젠화 용매가 있다. 반응은 용매 없이 수행될 수 있다. 프리에델-크래프츠 반응에서 루이스 산이 가해질 수 있다. 루이스 산에는 염화알루미늄 등이 있다.

이사틴 유도체의 제조 방법 (방법 D)



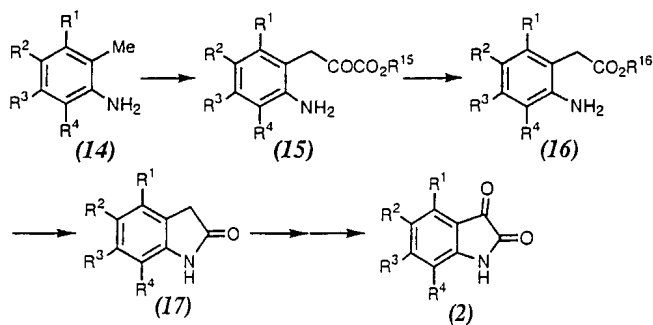
(식 중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 정의한 바와 같고; R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로 알킬임)

이사틴 유도체 (2)는 가스만(Gassman) 방법에 따라 제조할 수 있다 [J. Am. Chem. Soc., 96, 5508(1974)]. 아닐린 유도체 (10)을 염소화시킨 후, 화합물 [R¹⁴SC₂H₄CO₂R¹⁵]을 가한 후 염기를 가하여 화합물 (12)를 제조한다. 반응 용매에는 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로젠화 용매가 있다. 염소화 시약에는 술폰릴 클로라이드, t-부톡시 클로라이드 등이 있다. 염소화시키고 화합물 [R¹⁴SC₂H₄CO₂R¹⁵]을 가할 때의 온도는 -20 내지 -78℃의 범위일 수 있다. 염기에는 트리에틸아민 등과 같은 유기 염기가 있다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 이 온도에서 혼합물을 유지시켜 염기를 가할 수 있다.

화합물 (12)를 산으로 처리함으로써 화합물 (13)을 제조한다. 산에는 염산, 황산, 메탄술폰산 등이 있다. 반응 온도는 실온일 수 있다. 이 반응은 이전 반응의 동일한 용기에서 연속적으로 수행될 수 있다.

화합물 (13)을 산화시켜 화합물 (2)를 제조한다. 산화제에는 산화구리(II) 등이 있다. 반응 온도는 실온 내지 용매의 끓는점의 범위일 수 있다. 반응 용매에는 아세톤, 아세토니트릴 등과 같은 불활성 유기 용매가 있다.

이사틴 유도체의 제조 방법 (방법 E)



(식 중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기 정의한 바와 같고; R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 알킬임)

이사틴 유도체 (2)를 레이서트(Reisert) 반응에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 알콜성 용매에서 금속 알콕사이드의 존재 하에 디알킬 옥살레이트와 니트로톨루엔 (14)의 레이서트 반응으로 케토에스테르 (15)가 제공된다 [J. Am. Chem. Soc., **78**, 221 (1956)]. 디알킬 옥살레이트, 금속 알콕사이드 및 알콜성 용매의 적합한 혼합물은 디메틸 옥살레이트-나트륨 메톡사이드-메탄올, 디메틸 옥살레이트-칼륨 메톡사이드-메탄올 및 디에틸 옥살레이트-나트륨 에톡사이드-에탄올이다. 과염소산과 같은 산의 존재하에 케토에스테르 (15)를 수성 과산화수소로 처리한 후 [J. Org. Chem., **16**, 1785 (1951)], 메탄올-염화수소 또는 티오닐 클로라이드를 사용하여 메틸화시켜 에스테르 (16)을 얻는다. Fe-아세트산, 수성 삼염화티타늄 또는 염화주석(II)으로 니트로기를 환원시켜 옥신돌 (17)을 형성시킨다 [Synthesis, **1993**, 51]. 삼브롬화피리디늄을 처리한 후 브롬화수소와 같은 산을 사용하여 가수분해함으로써 옥신돌 (17)이 두 단계에 걸쳐 이사틴 (2)로 전환한다 [Tetrahedron Lett., **39**, 7679 (1998)].

상기 반응에서, 각 화합물의 관능기는 필요하다면 보호될 수 있다. 보호기에는 공지된 보호기 [Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, A Wiley-Interscience Publication (1981) etc.] 등이 포함된다.

상기 방법에 따라 제조된 옥신돌 유도체 (1)은 이성질체들의 혼합물일 수 있다. 이 경우에, 최종 단계 또는 중간 단계에서 실리카 크로마토그래피 등과 같은 적합한 방법에 의해 각 이성질체를 분리할 수 있다.

타르타르산 등과 같은 광학산(optical acid)에 의한 그의 염의 재결정화와 같은 종래의 광학분할법에 의해 옥신돌 유도체 (1)의 광학 이성질체를 얻을 수 있다.

옥신돌 유도체 (1)의 프로드러그를 종래의 방법에 의해 얻을 수 있다 (문헌 [Chemistry and Industry, **1980**, 435; Advanced Drug Discovery Reviews **3**, 39 (1989)]에 기재된 바와 같음).

물, 메탄올, 에탄올, 아세톤 등과 같은 용매에서 염화수소, 시트르산, 메탄술폰산 등과 같은 제약학상 허용되는 산과 옥신돌 유도체 (1) 또는 그의 프로드러그를 혼합함으로써 옥신돌 유도체 (1) 또는 그의 프로드러그의 제약학상 허용되는 염을 형성시킬 수 있다.

옥신돌 유도체의 구체적인 바람직한 예는 다음과 같다.

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로-3-피리딜)옥신돌,

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로-3-티에닐)옥신돌,

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(5-인돌릴)옥신돌,

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[3-(3-메틸-2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,

- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[4-(3-메틸-2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-부티닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[4-디메틸카르바모일-1-부티닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[5-디메틸카르바모일-1-펜티닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-디메틸카르바모일에티닐-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일에티닐-3-히드록시-3-(2-클로로-4-브로모페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(2-카르바모일에티닐)-3-히드록시-3-(2-클로로-4-브로모페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(2-카르바모일에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로-4-브로모페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-아미노-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-아세트아미노-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(5-카르복시-1-펜티닐)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-술포모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-메틸술포모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-디메틸술포모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-술포모일-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(1-나프틸)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-7-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-메톡시-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-플루오로-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-시아노-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-히드록시-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-5-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
- 1-(2-디에틸아미노에틸)-5-클로로-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-5-클로로-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
 1-(2-(2-피페리디닐)에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
 1-(2-(2-피롤리디닐)에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
 1-(2-(N-메틸-2-피롤리디닐)에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
 1-(2-피페리디닐메틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
 1-(3-아미노-3-메틸부틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
 1-(3-아미노부틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
 1-(4-디메틸아미노-3,3-디메틸부틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌,
 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2,3-디클로로페닐)옥신돌,
 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로-4-메톡시페닐)옥신돌,
 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로-4-브로모페닐)옥신돌, 및
 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2,3,4-트리클로로페닐)옥신돌.

본 발명의 옥신돌 유도체는 너하수체로부터 성장호르몬의 방출을 자극할 수 있기 때문에 성장호르몬과 유사한 효과 및 용도를 갖는다. 성장호르몬의 효과 및 용도의 예는 다음과 같다.

노년층의 성장호르몬 방출 자극; 성장호르몬 결핍 성인의 치료; 글루코코르티코이드의 이화적 부작용의 예방; 골다공증의 예방 및 치료; 면역계의 자극; 창상 재생의 촉진; 골절상 회복의 촉진; 성장 지체의 치료; 급성 또는 만성 신부전증 또는 신기능부전증의 치료; 성장호르몬 결핍 아동 및 만성 질병과 연관된 단신을 포함하는 생리학적 단신의 치료; 비만 및 비만과 연관된 성장 지체의 치료; 프라더-윌리증후군 및 터너 증후군과 연관된 성장 지체의 치료; 화상 환자 또는 위장관 수술과 같은 대수술을 받은 환자의 회복 촉진 및 입원 기간 단축; 자궁내 성장 지체, 골격 이형성증, 코르티솔과다증 및 쿠싱 증후군의 치료; 박동성 성장호르몬 방출의 유도; 스트레스 받은 환자에서 성장호르몬의 보충; 골연골이형성증, 누란증후군, 정신분열증, 우울증, 알츠하이머병, 지연된 창상 재생 및 정신사회적 박탈의 치료; 폐기능장애 및 호흡기 의존의 치료; 대수술 후 단백질 이화작용의 감약; 흡수장애 증후군의 치료; 암 또는 에이즈와 같은 만성 질병에 의한 악액질 및 단백질 손실의 감소; 전비경구적 영양 (TPN, total parenteral nutrition)인 환자에서 체중 증가 및 단백질 유착의 촉진; 랑게르한스섬 모세포종을 포함하는 고인슐린혈증의 치료; 배란 유도, 및 위궤양 십이지장궤양의 예방 및 치료를 위한 보조 치료; 흉선 발달 자극; 연령 관련 흉선 기능 저하의 예방; 장기간 혈액투석하는 환자를 위한 보조 치료요법; 면역억제 환자의 치료; 예방접종후 항체 반응의 촉진; 허약한 노년층의 근력 및 운동성 개선; 허약한 노년층의 피부 두께, 대사 항상성, 신장 항상성의 유지; 허약한 노년층의 골모세포, 뼈 재생형 및 연골 성장의 자극; 말초 신경병증 및 약물 유도 신경병증, 길랑-바레 증후군, 근위축성측삭경화증, 다발성 경화증, 뇌혈관사고 및 탈수소성 질환과 같은 신경학적 질환의 치료; 애완동물의 면역계 자극; 애완동물의 노화 질환의 치료; 가축류의 성장 촉진; 양모 성장 자극 등.

특히, 옥신돌 유도체는 성장호르몬 결핍에서 오는 의학적 장애를 치료하는데 유용하다.

본 발명의 옥신돌 유도체는 사람 뿐만 아니라 마우스, 래트, 개, 소, 말, 염소, 양, 토끼, 돼지 등과 같은, 사람이 아닌 여러 포유 동물에도 사용될 수 있다.

본 발명의 옥신돌 유도체는 경구 또는 비경구 (근육내, 정맥내, 피하내, 경피, 비강내, 좌약, 점안, 뇌안으로 주사)로 투여될 수 있다. 제약 형태에는 일반적으로 허용되는 형태, 예를 들어 산제, 과립제, 미세 과립제, 정제, 캡슐제, 환제, 시럽제, 현탁액제, 용액, 에멀전과 같은 주사제, 직장 투여용 좌약, 피부용 제제 (연고제, 크림제, 로션제 등) 등이 있다.

이들 조성물은 종래의 담체 또는 희석제를 사용하여 종래의 방법에 의해 제조될 수 있다. 락토오스, 수크로스, 옥수수 전분 등과 같은 종래의 제약학상 허용되는 담체 또는 부형제; 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등과 같은 결합제; 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 글리콜산 전분 나트륨 등과 같은 붕해제; 스테아르산, 스테아르산마그네슘 등과 같은 윤활제; 또는 방부제 등과 활성 화합물을 혼합함으로써 정제와 같은 고체 조성물을 제조할 수 있다. 용액 및 현탁액제와 같은 비경구 투여를 위해, 활성 화합물을 물, 식염수, 오일, 텍스트로스 용액 등과 같은 생리학적으로 허용되는 담체 또는 희석제에 용해시키거나 현탁시킬 수 있으며, 원한다면 pH 조절제, 완충제, 안정제, 가용화제, 유화제, 삼투압 조절을 위한 염 등과 같은 보조제를 함유할 수 있다.

옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 투여량 및 투여횟수는 일반적으로 치료받을 종(種), 투여 경로, 증상의 심각도, 체중 등에 따라 변화된다. 옥신돌 유도체, 그의 프로드러그 및 그의 제약학상 허용되는 염은 통상적으로 성인 (체중: 60 kg)에게 1일 약 1 mg 내지 약 1 g, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 200 mg, 더욱 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 50 mg의 양을 한번에 또는 수회에 나누어 투여된다. 이는 2일 내지 1주일에 한번 투여될 수도 있다. 치료학적 용량에서는 아무런 독성 작용도 관찰되지 않았다.

실시예

본 발명은 하기 참조예 및 실시예에서 더욱 상세하게 기재될 것이며, 이는 본 발명을 제한하지 않는다.

<참조예 1>

4,6-디클로로이사틴

H₂O (150 ml) 중 트리클로로아세트알데히드 일수화물 (13.25 g, 1.3 당량)의 용액에 황산나트륨 (17.55 g, 4.0 당량), H₂O (50 ml) 및 37% HCl (6.1 ml) 중 3,5-디클로로아닐린 (10.0 g, 61.5 mmol)의 고온 용액 (약 80℃), 및 H₂O (75 ml) 중 히드록실아민 히드록로라이드 (16.3 g, 3.8 당량)의 용액을 빠르게 교반하면서 연속적으로 가하였다. 가하는 것이 끝나면 반응 혼합물을 2분 동안 환류온도에서 가열한 후, 실온으로 냉각되도록 방치하였다. 얻은 밝은 갈색 침전물을 여과하고, H₂O (200 ml)로 세척한 후, 건조시켜 조 이소니트로소아세트아닐라이드 (20.13 g)를 얻었다.

반응 온도를 50℃ 내지 70℃로 유지하기 위해 상기 생성물 (20.13 g)을 진한 황산 (72 ml)에 빠르게 교반하면서 조금씩 가하였다. 얻은 온도를 80℃에서 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치하였다. 냉각된 혼합물을 얼음 (약 300 g) 위로 조심스럽게 쏟아부었다. 얼음 혼합물을 1시간 동안 방치하였다. 형성된 옅은색 침전물을 여과하고, H₂O (300 ml)로 세척한 후, 건조시켜 4,6-디클로로이사틴을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ 11.34 (brs, 1H), 7.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J=1.6 Hz, 1H).

<참조예 2>

4-브로모이사틴 및 6-브로모이사틴의 혼합물

3,5-디클로로아닐린 대신에 3-브로모아닐린을 사용하여 참조예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 혼합물 (2.5:1)을 제조하였다.

4-브로모이사틴:

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 11.17 (brs, 1H), 7.46 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=0.7, 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=0.7, 8.0 Hz, 1H).

6-브로모이사틴:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 11.10 (brs, 1H), 7.47 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=1.7$ and 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=1.7$ Hz, 1H).

<참조예 3>

7-브로모이사틴

3,5-디클로로아닐린 대신에 2-브로모아닐린을 사용하여 참조예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.94 (brs, 1H), 7.71 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=7.9$ and 7.9 Hz, 1H).

<참조예 4>

4.6-디메틸이사틴

3,5-디클로로아닐린 대신에 3,5-디메틸아닐린을 사용하여 참조예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.72 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

<참조예 5>

4-요오도-6-클로로이사틴 및 4-클로로-6-요오도이사틴의 혼합물

3,5-디클로로아닐린 대신에 3-클로로-5-요오도아닐린 (J. Med. Chem., 1991, 34, 1243)을 사용하여 참조예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 혼합물 (2.4:1)을 제조하였다.

4-요오도-6-클로로이사틴:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ 11.17 (brs, 1H), 7.57 (brm, 1H), 6.94 (brm, 1H).

4-클로로-6-요오도이사틴:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ 11.25 (brs, 1H), 7.53 (brm, 1H), 7.20 (brm, 1H).

<참조예 6>

4-트리플루오로메틸이사틴

-78°C에서 디클로로메탄 (100 ml) 중 3-트리플루오로아닐린 (3.29 g, 10 mmol)의 용액에 술푸릴 클로라이드 (1.2 당량)를 가하였다. 반응 용액을 30분 동안 교반하였다. 그후 혼합물에 에틸 메틸티오아세테이트 (1.2 당량)를 가하고 -78°C에서 추가로 2시간 동안 계속 교반하였다. 다음에 트리에틸아민 (7 ml)을 가하였다. 그후 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물에 과량의 1N HCl을 가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 유기상을 분리하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 3:1)에 의해 정제하여 3-메틸티오-4-트리플루오로메틸옥신들을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.35 (brs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.32 (1H, s), 2.07 (s, 3H).

아세톤 (6 ml) 중 3-메틸티오-4-트리플루오로메틸옥신들 (1 mmol)의 용액에 염화구리(II) (1.5 당량) 및 산화구리(II) (1.5 당량)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻은 혼합물에 1N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트를 가하였다. 에틸 아세테이트 상을 분리하고, 1N 염산 및 염수로 추가로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 증발시켜 4-트리플루오로메틸이사틴을 정량적으로 얻었다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ 8.61 (brs, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (d, 1H).

<참조예 7>

5-브로모-4-클로로이사틴 및 5-브로모-6-클로로이사틴의 혼합물

3,5-디클로로아닐린 대신에 3-클로로아닐린을 사용하여 참조예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 4-클로로이사틴 및 6-클로로이사틴의 혼합물 (1:1)을 제조하였다.

4-클로로이사틴:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.2 (1H, s), 7.55 (1H, J=8 Hz, t), 7.06 (1H, J=0.5, 8.0 Hz, dd), 6.85 (1H, J=0.5, 8.0 Hz, dd).

6-클로로이사틴:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.2 (1H, s), 7.53 (1H, J=8.0 Hz, d), 7.11 (1H, J=2.0, 8.0 Hz, dd), 6.94 (1H, J=2.0 Hz, d).

4-클로로이사틴 및 6-클로로이사틴의 혼합물 (1:1, 1.03 g, 5.67 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (1.23 g, 6.91 mmol)를 DMF (10 ml)에 용해시키고, 이 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반시킨 후, 실온으로 냉각하였다. 포화 수성 NaHCO_3 를 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 톨루엔 및 에틸 아세테이트의 혼합물 (1:1)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 표제 혼합물 (1:1)을 얻었다.

5-브로모-4-클로로이사틴:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ 11.3 (1H, s), 7.90 (1H, J=8.5 Hz, d), 6.82 (1H, J=8.5 Hz, d).

5-브로모-6-클로로이사틴:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ 11.3 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.13 (1H, s).

<참조예 8>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4,6-디클로로이사틴

DMF (10 ml) 중 참조예 1의 화합물 (1.00 g, 4.63 mmol)에 60% NaH (1.67 g, 10.2 mmol)를 교반하면서 가한 후, 2-디에틸아미노에틸 클로라이드 히드로클로라이드 (876.4 mg, 5.09 mmol)를 가하였다. 혼합물을 60°C에서 9시간 동안 교반한 후,

반응 혼합물을 실온으로 생각하였다. 그후 물을 가하고 혼합물을 톨루엔 및 에틸 아세테이트의 혼합물 (1:1)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.05 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.54 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<참조예 9>

1-(2-디이소프로필아미노에틸)-4,6-디클로로이사틴

2-디에틸아미노에틸 클로라이드 히드로클로라이드 대신에 2-디이소프로필아미노에틸 클로라이드 히드로클로라이드를 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.04 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.69 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.03 (hep, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J=6.3$ Hz, 12H).

<참조예 10>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 및 1-(2-디에틸아미노에틸)-6-브로모이사틴

참조예 1의 화합물 대신에 참조예 2의 혼합물 (2.5:1)을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이들 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트, 기울기 1:1 내지 0:1)에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 및 1-(2-디에틸아미노에틸)-6-브로모이사틴을 분리하였다.

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.44 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=1.5, 7.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

1-(2-디에틸아미노에틸)-6-브로모이사틴:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.39 (dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<참조예 11>

1-(3-디메틸아미노에틸)-4-브로모이사틴

2-디에틸아미노에틸 클로라이드 히드로클로라이드 대신에 3-디메틸아미노에틸 클로라이드 히드로클로라이드를 사용하고, 참조예 1의 화합물 대신에 참조예 2의 혼합물 (2.5:1)을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트, 기울기 1:1 내지 0.1:1)에 의해 정제하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) 7.40 (dd, $J=7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.57 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).

<참조예 12>

1-(3-디메틸아미노프로필)-4-브로모이사틴

2-디에틸아미노에틸 클로라이드 히드로클로라이드 대신에 3-디메틸아미노프로필 클로라이드 히드로클로라이드를 사용하고, 참조예 1의 화합물 대신에 참조예 2의 혼합물 (2.5:1)을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트, 기울기 1:1 내지 0.1:1)에 의해 정제하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.39 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.84 (dt, $J=6.8$, 6.8 Hz, 2H).

<참조예 13>

1-(2-디에틸아미노에틸)-7-브로모이사틴

참조예 1의 화합물 대신에 참조예 3의 화합물을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.70 (dd, $J=1.3$, 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=7.3$, 8.2 Hz, 1H), 4.27 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.51 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<참조예 14>

1-(2-디에틸아미노에틸)-5-브로모이사틴

참조예 1의 화합물 대신에 5-브로모이사틴을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.69 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=9$, 2 Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<참조예 15>

1-(2-디에틸아미노에틸)-5-클로로이사틴

참조예 1의 화합물 대신에 5-클로로이사틴을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.55 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=9$, 2 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<참조예 16>

1-(3-디에틸아미노프로필)-5-클로로이사틴

2-디에틸아미노에틸 클로라이드 히드로클로라이드 대신에 3-디에틸아미노프로필 클로라이드 히드로클로라이드를 사용하고, 참조예 1의 화합물 대신에 5-클로로이사틴을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

<참조예 17>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4,6-디메틸이사틴

참조예 1의 화합물 대신에 참조예 4의 화합물을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 6.67 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.76 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.58 (q, J=7.1 Hz, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.1 Hz, 6H).

<참조예 18>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-요오도-6-클로로이사틴 및 1-(2-디에틸아미노에틸)-6-요오도-4-클로로이사틴의 혼합물

참조예 1의 화합물 대신에 참조예 5의 혼합물을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 혼합물 (3:1)을 제조하였다.

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-요오도-6-클로로이사틴:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ 7.53 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.55 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H).

1-(2-디에틸아미노에틸)-6-요오도-4-클로로이사틴:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ 7.46 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.55 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H).

<참조예 19>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸이사틴

참조예 1의 화합물 대신에 참조예 6의 화합물을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.73 (t, J=9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 3.87 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.60 (q, J=6.3 Hz, 4H), 1.03 (t, J=6.3 Hz, 6H).

<참조예 20>

1-(2-디에틸아미노에틸)-5-브로모-4-클로로이사틴 및 1-(2-디에틸아미노에틸)-5-브로모-4-클로로이사틴의 혼합물

참조에 1의 화합물 대신에 참조에 7의 혼합물을 사용하여 참조에 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 혼합물 (1.8:1)을 제조하였다.

1-(2-디에틸아미노에틸)-5-브로모-4-클로로이사틴:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.79 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

1-(2-디에틸아미노에틸)-5-브로모-4-클로로이사틴:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.79 (1H, s), 7.15 (1H, s), 3.77 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<참조에 21>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-클로로-6-(3-t-부틸디메틸실릴옥시-1-프로피닐)이사틴 및 1-(2-디에틸아미노에틸)-6-클로로-4-(3-t-부틸디메틸실릴옥시-1-프로피닐)이사틴의 혼합물

트리에틸아민 (4.0 ml) 중 참조에 18의 혼합물 (3:1, 392.0 mg, 0.96 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (33.7 mg, 20 mol%)에 t-부틸디메틸실릴(2-프로피닐옥시)실란 (244.8 mg, 1.5 당량) 및 요오드화구리(I) (8.3 mg, 22 mol%)를 가하였다. 혼합물을 60°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 냉각한 후, 물을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트, 기울기 1:1 내지 1:1.5)에 의해 정제하여 목적 혼합물 (2:1)을 얻었다.

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-클로로-6-(3-t-부틸디메틸실릴옥시-1-프로피닐)이사틴 :

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.08 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.76 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 0.93 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

1-(2-디에틸아미노에틸)-6-클로로-4-(3-t-부틸디메틸실릴옥시-1-프로피닐)이사틴 :

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.06 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.78 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

<참조에 22>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-클로로-6-(4-t-부틸디메틸실릴옥시-1-부티닐)이사틴 및 1-(2-디에틸아미노에틸)-6-클로로-4-(4-t-부틸디메틸실릴옥시-1-부티닐)이사틴의 혼합물

t-부틸디메틸실릴(2-프로피닐옥시)이사틴 대신에 t-부틸디메틸실릴(3-부티닐옥시)이사틴을 사용하여 참조에 21에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 혼합물 (3.7:1)을 제조하였다.

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-클로로-6-(4-t-부틸디메틸실릴옥시-1-부티닐)이사틴 :

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.03 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.54 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

1-(2-디에틸아미노에틸)-6-클로로-4-(4-*t*-부틸디메틸실릴옥시-1-부티닐)이사틴 :

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.88 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.54 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

<참조예 23>

4,6-디클로로-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

-78°C에서 무수 THF (25 mL) 중 2-브로모나프탈렌 (2.952 g)의 용액에 *n*-헥산 중 *n*-부틸 리튬의 용액 (1.55 N, 10.12 mL)을 조금씩 가하였다. 반응 용액을 30분 동안 교반하였다. 그후 혼합물에 무수 THF (25 mL) 중 4,6-디클로로이사틴 (1.54 g)의 용액을 50분 동안 조금씩 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 그후 혼합물을 실온으로 가온되도록 방지하였다. 혼합물에 1N HCl을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 분리하고, 1N HCl 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트, 기울기 2:1 내지 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.652 g, 수율: 27%)을 얻었다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 6.93 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.23 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.80-7.94 (4H, m), 10.80 (1H, brs).

<참조예 24>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴

참조예 18의 화합물 대신에 4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴 및 6-트리플루오로메틸-4-요오도이사틴의 혼합물을 사용하여 참조예 8에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.80 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 2.69 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 2.55 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.97 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시예 1>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실온에서 무수 THF (0.6 mL) 중 참조예 8의 화합물 (102.6 mg, 0.317 mmol)의 용액에, 2-브로모나프탈렌 (98.5 mg, 1.5 당량) 및 마그네슘 (11.4 mg, 1.5 당량)으로부터 제조된 그리그나르(Grignard) 시약을 조금씩 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 메탄올을 가하여 반응을 정지시키고 농축하였다. 그후 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (클로로포름 중 1% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 33.3 mg을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.98 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.04 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.87 (dt, $J=13$, 6.5 Hz, 1H), 3.69 (dt, $J=13$, 6.5 Hz, 1H), 2.70 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 2>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3-플루오로페닐)옥신돌

2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-3-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.24-7.32 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.92 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.88 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3.65 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 2.69 (t, $J=7$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J=7$ Hz, 1H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.95 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 3>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(4-플루오로페닐)옥신돌

2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-4-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.35-7.42 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.66-3.88 (m, 2H), 2.70 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 4>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)옥신돌

2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-4-메톡시아니솔을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.21 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 3.67 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 2.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 5>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3,4-디플루오로페닐)옥신돌

2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-3,4-디플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.29-7.37 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.89 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3.65 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.94 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 6>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.97 (ddd, $J=1.9$, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 3H), 6.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 3H), 2.51-2.82 (m, 6H), 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

<실시예 7>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-클로로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.16 (dd, $J=1.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=1.5$, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 6.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.52-2.85 (m, 6H), 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

<실시예 8>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-트리플루오로메틸페닐)옥신돌

2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-트리플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.42 (br, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.91-4.02 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 2H), 2.49-2.71 (m, 4H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<실시예 9>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3,4-디클로로페닐)옥신돌

2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-3,4-디클로로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.53 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=2.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.81-3.91 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.70 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.94 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<실시예 10>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-디메틸아미노술폰페닐)옥신돌

0℃에서 무수 THF (1.0 ml) 및 n-부틸리튬 (0.135 ml, 헥산 중 1.6M) 중 N,N-디메틸벤젠술폰아미드 (40.0 mg, 0.22 mmol)의 용액으로부터 제조된 유기리튬 시약을 0℃에서 무수 THF (0.6 ml) 중 참조예 8의 화합물 (45.4 mg, 0.14 mmol)의 용액에 조금씩 가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 메탄올을 가하여 반응을 정지시키고 농축하였다. 그후 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (클로로포름 중 1% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.51 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.52-3.57 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.53-2.72 (m, 4H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<실시예 11>

4,6-디클로로-1-(2-디이소프로필아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 참조예 9의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.93 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.35 (dd, $J=2.0, 8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.56-3.77 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.70 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

<실시예 12>

4,6-디클로로-1-(2-디이소프로필아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 참조예 9의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-클로로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.12 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.24-7.43 (m, 3H), 6.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.57-3.81 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.63-2.82 (m, 2H), 1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.04 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

<실시예 13>

4,6-디클로로-1-(2-디이소프로필아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-트리플루오로메틸페닐)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 9의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-트리플루오로메틸벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.31 (br, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.49 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.54-3.76 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.69 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.04 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

<실시예 14>

4,6-디클로로-1-(2-디이소프로필아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-디메틸아미노술폰페닐)옥신들

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 9의 화합물을 사용하여 실시예 10에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.54 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.02-1.06 (m, 12H).

<실시예 15>

4,6-디클로로-1-(2-디이소프로필아미노에틸)-3-히드록시-3-(3,4-디클로로페닐)옥신들

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 9의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-3,4-디클로로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.47 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=2.1$, 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.53-3.76 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.68 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

<실시예 16>

5-클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신들

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 16의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.29 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3.74 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 2.75 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.61 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J=7$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 17>

5-클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-메톡시페닐)옥신들

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 15의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-메톡시벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.69 (dd, $J=7.5$, 2 Hz, 1H), 7.31 (td, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J=8$, 7.5, 2 Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 3.83 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.75 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.64 (q, $J=7$ Hz, 4H), 1.06 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 18>

5-클로로-1-(3-디에틸아미노프로필)-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 16의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.91 (td, $J=7.5$, 2 Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 3H), 7.08 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J=8$, 2 Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.68-3.95 (m, 2H), 2.53-2.70 (m, 6H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.08 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 19>

5-클로로-1-(3-디에틸아미노프로필)-3-히드록시-3-(2-메톡시페닐)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 16의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-메톡시벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.72 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.31 (td, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.05 (td, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.05 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 6H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.04 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 20>

5-클로로-1-(3-디에틸아미노프로필)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 16의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.90 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.77 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 6H), 1.83-1.94 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 21>

4-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (참조에 10)을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.00 (ddd, $J=2.1, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.05-7.47 (m, 4H), 6.88-6.95 (m, 2H), 3.83 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.53-2.82 (m, 6H), 1.03 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<실시예 22>

4-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-메톡시페닐)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (참조예 10)을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-메톡시벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.72 (brd, 1H), 7.31 (ddd, $J=1.8, 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.01-7.20 (m, 3H), 6.86 (dd, $J=1.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.79-3.86 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.63 (q, $J=6.9$ Hz, 4H), 1.06 (t, $J=6.9$ Hz, 6H).

<실시예 23>

4-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (참조예 10)을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.00 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=2.0, 8.6$ Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=1.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.61-3.93 (m, 2H), 2.72 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<실시예 24>

4-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(4-비페닐)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (참조예 10)을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 4-브로모-비페닐을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.54-7.58 (m, 4H), 7.20-7.47 (m, 8H), 6.97 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.64-2.85 (m, 6H), 1.03 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<실시예 25>

6-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (참조예 10)을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.86 (ddd, $J=1.9, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 6.90-7.48 (m, 6H), 3.83 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.55-2.82 (m, 6H), 1.05 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<실시예 26>

7-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 13의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.91 (ddd, $J=1.9$, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.78-7.57 (m, 6H), 4.20-4.48 (m, 2H), 2.37-2.75 (m, 6H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

<실시예 27>

7-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 13의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.20 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 4.31 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.53-2.66 (m, 4H), 0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

<실시예 28>

7-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(4-비페닐)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 13의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 4-브로모-비페닐을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.33-7.56 (m, 10H), 7.24 (dd, $J=7.5$, 1 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=8$, 7.5 Hz, 1H), 4.29 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.70-2.87 (m, 2H), 2.56-2.75 (m, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 29>

5-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 14의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-2-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.86 (td, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J=12$, 8, 1 Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=8$, 3 Hz, 1H), 3.73-3.93 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.62 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.61 (q, $J=7$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 30>

5-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 14의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.95 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.41 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.94 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3.71 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 2.73 (t, $J=7$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J=7$ Hz, 1H), 2.59 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.58 (q, $J=7$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 31>

5-브로모-4-클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신들

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 20의 혼합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (클로로포름 중 0.5% 메탄올)에 의해 분리하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.00 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=8.5$, 2 Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.88 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 3.73 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 2.72 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 32>

5-브로모-6-클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신들

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 20의 혼합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (클로로포름 중 0.5% 메탄올)에 의해 분리하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.93 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=8.5$, 2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.93 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 3.70 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 2.73 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.98 (t, $J=7$ Hz, 6H).

<실시예 33>

4-브로모-1-(2-디메틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신들

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 11의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.01 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.74-7.84 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=2.0$, 8.6 Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 3.84 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.70 (dt, $J=12.5$, 6.7 Hz, 1H), 2.52 (dt, $J=12.5$, 6.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H).

<실시예 34>

4-브로모-1-(2-디메틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3,4-디플루오로페닐)옥신들

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 11의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-3,4-디플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.18-7.35 (m, 3H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.90 (dd, $J=1.5$, 7.1 Hz, 1H), 3.73-3.90 (m, 2H), 2.69 (dt $J=12.7$, 6.4 Hz, 1H), 2.51 (dt $J=12.7$, 6.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H).

<실시예 35>

4-브로모-1-(3-디메틸아미노프로필)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 참조예 12의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 8.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 6.99 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 3.76 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.25-2.49 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H).

<실시예 36>

4-브로모-1-(3-디메틸아미노프로필)-3-히드록시-3-(3,4-디플루오로페닐)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 참조예 12의 화합물을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-3,4-디플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.19-7.30 (m, 3H), 6.95-7.15 (m, 3H), 3.66-3.78 (m, 2H), 2.22-2.44 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.79-1.87 (m, 2H).

<실시예 37>

4-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3-플루오로페닐)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (참조예 10)을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-3-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.14-7.33 (m, 5H), 7.00 (dddd, $J=1.5$, 1.5, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 3.87 (dt, $J=13.7$, 6.8 Hz, 1H), 3.71 (dt, $J=13.7$, 6.8 Hz, 1H), 2.70 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

<실시예 38>

4-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(4-플루오로페닐)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (참조예 10)을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-4-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.34-7.42 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 6.90-7.07 (m, 3H), 3.83 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 6H), 0.88-1.09 (m, 6H).

<실시예 39>

4-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(4-메톡시페닐)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (참조에 10)을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-4-메톡시벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.18-7.33 (m, 4H), 6.84-6.93 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.85 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

<실시예 40>

4-브로모-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3,4-디플루오로페닐)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (참조에 10)을 사용하고, 2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모-3,4-디플루오로벤젠을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.18-7.33 (m, 4H), 6.84-6.93 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.85 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

<실시예 41>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(1-나프틸)옥신돌

2-브로모나프탈렌 대신에 1-브로모나프탈렌을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz:히드로클로라이드) δ 10.53 (brs, 1H), 8.2 (br, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H), 7.18-7.68 (m, 6H), 4.25 (m, 2H), 3.26-3.52 (m, 6H), 1.20-1.24 (m, 6H).

<실시예 42>

4,6-디메틸-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 17의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz:히드로클로라이드) δ 10.61 (brs, 1H), 7.78-7.92 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.21 (t, $J=6.6$ Hz, 6H).

<실시예 43>

4-트리플루오로메틸-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 19의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz: 히드로클로라이드) δ 10.38 (brs, 1H), 7.72-7.91 (m, 6H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.16 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.18 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.16-3.37 (m, 6H), 1.21 (t, $J=6.9$ Hz, 6H).

<실시예 44>

4-클로로-6-(4-히드록시-1-부티닐)-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 22의 혼합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 레지오이성질체의 혼합물로서 4-클로로-6-(4-t-부틸디메틸실릴옥시-1-부티닐)-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌을 제조하였다. 무수 아세트니트릴 (0.8 ml) 중 이 혼합물 (36 mg)의 용액에 수성 46% HF (0.1 ml)를 가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그후 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피 (메탄올:클로로포름, 기울기 1:40 내지 1:30)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.9 mg)을 얻었다.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz: 히드로클로라이드) δ 7.97 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=1.8, 8.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.72-3.91 (m, 4H), 2.70-2.76 (m, 4H), 2.60 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.98 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

<실시예 45>

4-클로로-6-(3-히드록시-1-프로피닐)-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 8의 화합물 대신에 참조에 21의 혼합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 레지오이성질체의 혼합물로서 4-클로로-6-(3-t-부틸디메틸실릴옥시-1-프로피닐)-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌을 제조하였다. 실시예 44와 동일한 방법에 의해 실릴기를 제거하고, 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 분리하여 표제 화합물을 얻었다.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz: 히드로클로라이드) δ 7.99 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.75-7.84 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=1.8, 8.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.83 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.71-2.85 (m, 2H), 2.65 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

<실시예 46>

4,6-디클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-(디에틸카르바모일메톡시)-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

무수 THF (1.0 ml) 중 실시예 6의 화합물 (40.0 mg, 0.0973 mmol)의 용액에 칼륨 t-부톡사이드 (18.7 mg, 0.167 mmol) 및 N,N-디에틸클로로아세트아미드 (27 μl , 0.197 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 그후 물 및 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 실리카 젤 크로마토그래피 (메탄올:클로로포름, 1:40)에 의해 정제하여 유리 화합물 (41.6 mg)을 얻었다. 질소 흐름하에, 유기 화합물에 4N HCl/디옥산 용액 (0.3 ml)을 가하였다. 용매를 증발시킨 후, 에테르를 가하고 형성된 백색 고상물을 여과하여 표제 화합물 (20.6 mg, 38%)을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 히드로클로라이드) δ 10.41 (brs, 1H), 7.97 (ddd, J=1.8, 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.20-3.40 (m, 10H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.07 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.1 Hz, 3H).

<실시예 47>

4,6-디클로로-3-(3-디에틸아미노프로필옥시)-3-(2-나프틸)옥신돌

디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (1 ml) 중 참조예 23의 화합물 (41.0 mg)의 용액에 60% NaH (14.3 mg)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 디에틸아미노프로필 클로라이드 히드로클로라이드 (22.2 mg)를 가하고 혼합물을 90℃에서 7시간 동안 교반하였다. 냉각한 후, 여기에 1N HCl (1 ml)을 가하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (28.8 mg)을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz:트리플루오로아세트레이트) δ 1.21 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.99 (m, 2H), 3.10-3.45 (m, 8H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.82-7.94 (m, 4H), 9.15 (brs, 1H), 11.24 (s, 1H).

<실시예 48>

4-트리플루오로메틸-6-요오도-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 8의 화합물 대신에 참조예 24의 화합물을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 이 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.73-7.82 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.20 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 3.68-3.91 (m, 2H), 2.70 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.0 Hz, 4H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 6H).

<실시예 49>

4-트리플루오로메틸-6-(3-히드록시-1-프로피닐)-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 48의 화합물을 사용하여 참조예 21에 기재된 바와 동일한 방법에 의해 4-트리플루오로메틸-6-(3-t-부틸디메틸실릴옥시-1-프로피닐)-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌을 제조하였다. 실시예 44와 동일한 방법에 의해 실릴기를 제거하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리하여 표제 화합물을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz:히드로클로라이드) δ 10.21 (brs, 1H), 7.77-7.92 (m, 5H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.46 (brs, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.20-3.37 (m, 6H), 1.20 (t, J = 6.9 Hz, 6H).

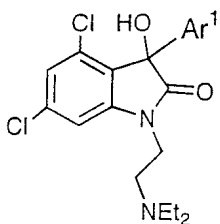
<실시예 50>

4-클로로-6-(4-히드록시부틸)-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

질소 흐름하에서, 메탄올 (1.5 ml) 중 4-클로로-6-(4-히드록시-1-부티닐)-1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (8.6 mg, 0.0180 mmol)의 용액에 10% 팔라듐/탄소 (4.0 mg)를 가하였다. 혼합물을 수소 대기하 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트에 의해 여과한 후, 용매를 제거하여 표제 화합물 (8.7 mg)을 얻었다.

^1H NMR (DMSO- d_6 : 히드로클로라이드) δ 10.50 (brs, 1H), 7.80-7.93 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.45 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.21-3.40 (m, 6H), 2.67 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

실시예 1 내지 50에서 얻은 화합물의 구조는 하기에 도시되어 있다.



실시예 1: $\text{Ar}^1 = 2\text{-나프틸}$

실시예 2: $\text{Ar}^1 = 3\text{-플루오로페닐}$

실시예 3: $\text{Ar}^1 = 4\text{-플루오로페닐}$

실시예 4: $\text{Ar}^1 = 4\text{-메톡시페닐}$

실시예 5: $\text{Ar}^1 = 3,4\text{-디플루오로페닐}$

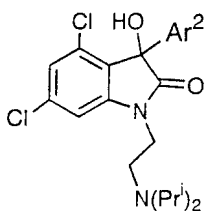
실시예 6: $\text{Ar}^1 = 2\text{-플루오로페닐}$

실시예 7: $\text{Ar}^1 = 2\text{-클로로페닐}$

실시예 8: $\text{Ar}^1 = 2\text{-트리플루오로메틸페닐}$

실시예 9: $\text{Ar}^1 = 3,4\text{-디클로로페닐}$

실시예 10: $\text{Ar}^1 = 2\text{-디메틸아미노술폰페닐}$



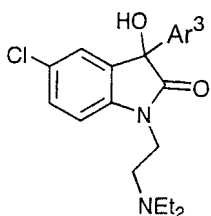
실시예 11: $\text{Ar}^2 = 2\text{-나프틸}$

실시예 12: $Ar^2 = 2\text{-클로로페닐}$

실시예 13: $Ar^2 = 2\text{-트리플루오로메틸페닐}$

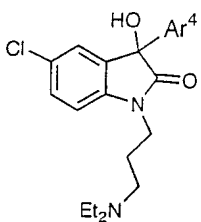
실시예 14: $Ar^2 = 2\text{-디메틸아미노술포닐페닐}$

실시예 15: $Ar^2 = 3,4\text{-디클로로페닐}$



실시예 16: $Ar^3 = 2\text{-나프틸}$

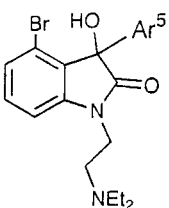
실시예 17: $Ar^3 = 2\text{-메톡시페닐}$



실시예 18: $Ar^4 = 2\text{-플루오로페닐}$

실시예 19: $Ar^4 = 2\text{-메톡시페닐}$

실시예 20: $Ar^4 = 2\text{-나프틸}$



실시예 21: $Ar^5 = 2\text{-플루오로페닐}$

실시예 22: $Ar^5 = 2\text{-메톡시페닐}$

실시예 23: $Ar^5 = 2\text{-나프틸}$

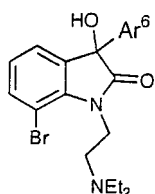
실시예 24: $Ar^5 = 4\text{-비페닐}$

실시예 37: $Ar^5 = 3\text{-플루오로페닐}$

실시예 38: $\text{Ar}^5 = 4\text{-플루오로페닐}$

실시예 39: $\text{Ar}^5 = 4\text{-메톡시페닐}$

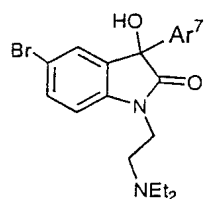
실시예 40: $\text{Ar}^5 = 3,4\text{-디플루오로페닐}$



실시예 26: $\text{Ar}^6 = 2\text{-플루오로페닐}$

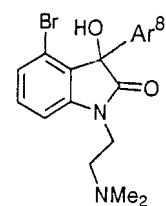
실시예 27: $\text{Ar}^6 = 2\text{-나프틸}$

실시예 28: $\text{Ar}^6 = 4\text{-비페닐}$



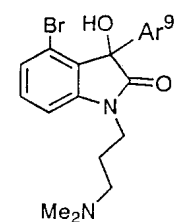
실시예 29: $\text{Ar}^7 = 2\text{-플루오로페닐}$

실시예 30: $\text{Ar}^7 = 2\text{-나프틸}$



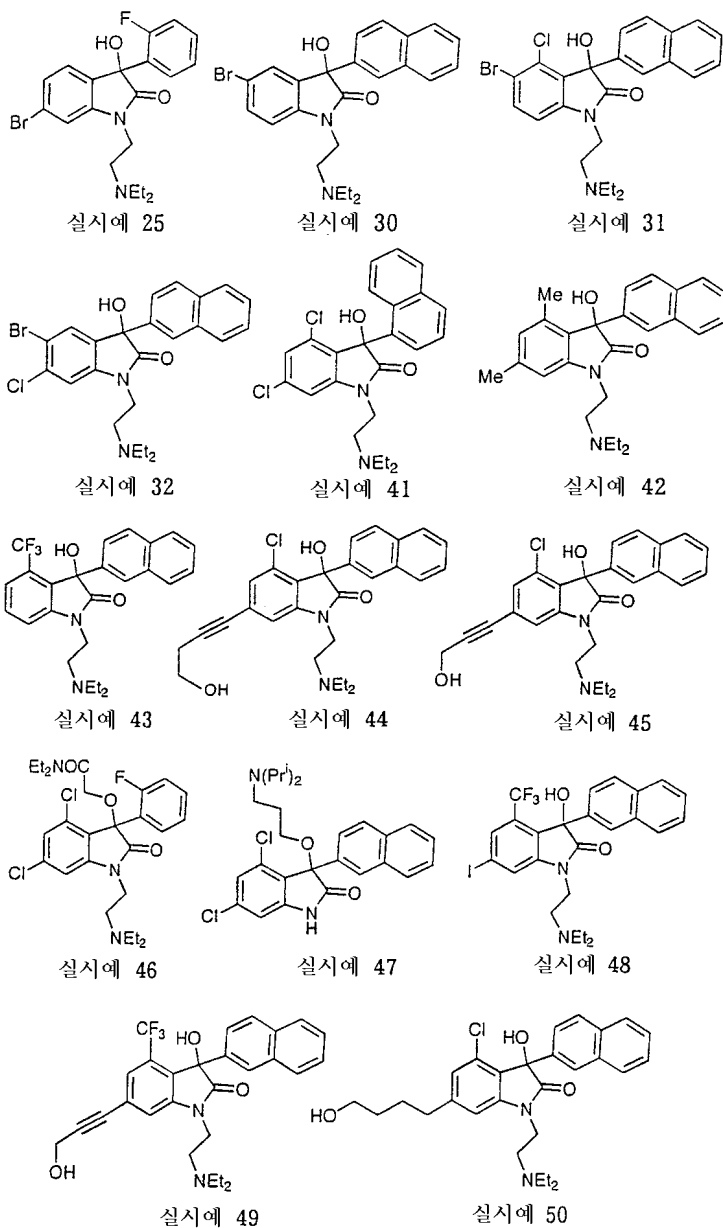
실시예 33: $\text{Ar}^8 = 2\text{-나프틸}$

실시예 34: $\text{Ar}^8 = 3,4\text{-디플루오로페닐}$



실시예 35: $\text{Ar}^9 = 2\text{-나프틸}$

실시예 36: Ar⁹ = 3,4-디플루오로페닐



<실시예 51>

1-(2-(디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신
돌

(1) 모르폴리노카르보닐-1-부틴

DMF (7 ml) 중 4-펜틴산 (210 mg, 2.14 mmol), 모르폴린 히드록로라이드 (265 mg, 2.14 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (338 mg, 2.50 mmol), WSC HCl (484 mg, 2.52 mmol), 및 트리에틸아민 (0.37 ml, 2.65 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트-톨루엔으로 추출하고, 추출물을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 1:1 내지 1:5)에 의해 정제하여 표제 화합물 (325 mg, 91%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.64-3.70 (m, 6 H), 3.48-3.50 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.97 (s, 1H).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (35 mg, 0.0616 mmol) 및 4-모르폴리노카르보닐-1-부틴으로부터 표제 화합물 (26.1 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 히드로클로라이드) δ 10.31 (brs, 1H), 7.79-7.91 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.08-3.57 (m, 14H), 2.71 (s, 4H), 1.20 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시예 52>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(3-디메틸아미노-1-프로피닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (40.1 mg, 0.0706 mmol) 및 3-디메틸아미노-1-프로핀으로부터 표제 화합물 (18.0 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz; 히드로클로라이드) δ 11.05 (brs, 1H), 10.76 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 7.10 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 3.18-3.38 (m, 6H), 2.91 (s, 6H), 1.21 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

<실시예 53>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-디에틸카르바모일-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 4-디에틸카르바모일-1-부틴

실시예 51(1)에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 4-펜틴산 (250 mg, 2.55 mmol) 및 디에틸아민 히드로클로라이드 (310 mg, 2.83 mmol)로부터 표제 화합물 (370 mg, 95%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.39 (q, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.31 (q, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.56 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.19 (t, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.12 (t, 3H, $J=6.8$ Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-디에틸카르바모일-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (40.5 mg, 0.0713 mmol) 및 4-디에틸카르바모일-1-부틴으로부터 표제 화합물 (28.9 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz:히트록로라이드) δ 10.28 (brs, 1H), 7.79-7.91 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.03 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.17-3.37 (m, 6H), 2.63-2.72 (m, 4H), 1.19 (t, 6H, J=7.8 Hz), 1.14 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.03 (t, 3H, J=7.1 Hz).

<실시예 54>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-카르복시-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-t-부톡시카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (40.9 mg, 0.0720 mmol) 및 4-t-부톡시카르보닐-1-부틴으로부터 표제 화합물 (34.9 mg, 82%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.71-7.81 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 3.69-3.92 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 4H), 2.51-2.60 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 0.95 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-카르복시-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

50℃에서 2시간 동안 디옥산 (1 ml) 중 4N HCl로 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-t-부톡시카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (25.5 mg, 0.0429 mmol)을 처리한 후 용매를 증발 건조시켜 표제 화합물 (19.7 mg, 80%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.37 (brs, 1H), 10.28 (brs, 1H), 7.79-7.98 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.08-4.21 (m, 2H), 3.09-3.44 (m, 6H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 1.19 (t, 6H, J=6.9 Hz).

<실시예 55>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

DMF (6 ml) 중 실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (582 mg, 1.24 mmol), 60% Zn(CN)₂ (172 mg, 0.879 mmol), 및 (PPh₃)₄Pd (177 mg, 0.153 mmol)의 혼합물을 2.5시간 동안 80℃에서 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃를 가하였다. 혼합물을 톨루엔-에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 80:1 내지 50:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (382 mg, 66%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.86 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.74-7.82 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H, J=2.0, 8.7 Hz), 3.75-3.93 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J=6.3 Hz), 2.49-2.63 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, J=7.1 Hz).

<실시예 56>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

t-부탄올 (8 ml) 중 실시예 55의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (185 mg, 0.396 mmol)의 용액에 KOH 분말 (약 1 g)을 50℃에서 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 교반하고 셀라이트 패드를 통해 통과시켰다. 셀라이트를 THF로 세척하고 여액을 농축하였다. 잔여물을 물과 에틸 아세테이트에 분산시키고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하여 표제 화합물 (198 mg, 정량)을 얻었다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆:히드로클로라이드) δ 10.06 (brs, 1H), 8.36 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79-7.93 (m, 5H), 7.48-7.53 (m, 2H); 7.20 (dd, 1H; J=1.3, 8.3 Hz), 7.08 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.14-3.36 (m, 6H), 1.20 (t, 6H, J=7.9 Hz).

<실시예 57>

3-디에틸아미노프로필옥시-4-트리플루오로메틸-6-(3-히드록시-1-프로피닐)-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 5-요오도-2-메틸-3-니트로벤조트리플루오라이드

H₂SO₄ (110 ml, 96%)에, 질소 대기하 0 내지 5℃에서 N-요오도숙신이미드 (41.13 g, 1.5 당량)를 교반하면서 가하였다. 얻은 검점색/암적색 혼합물을 0 내지 5℃에서 40분 동안 교반하였다. 여기에 H₂SO₄ (75 ml) 중 시판되는 2-메틸-3-니트로벤조트리플루오라이드 (25.0 g, 121.9 mmol)를 적가하였다. 약 1시간 동안 모두 적가한 후, 혼합물을 5 내지 10℃에서 5시간 동안 교반하였다. 얻은 혼합물을 얼음 (600 ml)에 쏟아붓고 EtOAc (400 ml, 3×200 ml)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 포화 수성 Na₂SO₃ (500 ml) 및 H₂O (400 ml)로 세척하였다. 그후 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하여 어두운색의 오일을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산으로 전개함)에 의해 정제하여 밝은 황색/녹색 오일로서 표제 화합물 (방치시 응고함, 34.81 g, 86%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 2.494 (3H, dd, J=1.65 and 1.65 Hz), 8.145 (1H, dd, J=1.3 and 0.7 Hz), 8.195 (1H, s).

(2) 메틸 3-[2-니트로-4-요오도-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소-프로파노에이트

디메틸 옥살레이트 (127.79 g, 5.0 당량)를 나트륨 메틸레이트 (216.4 ml, 28%, 5.0 당량)에 가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 그후 혼합물에 5-요오도-2-메틸-3-니트로벤조트리플루오라이드 (71.64 g, 216.4 mmol)를 가하고, MeOH (216 ml)에 용해시켰다. 그후 암적색 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 밤새 방치하였다. 용매를 진공에서 제거하여 적색 고상물을 얻고, 이어서 이를 수성 2.5N HCl (800 ml)에 가하였다. 혼합물을 EtOAc (500 ml 및 2×300 ml)로 추출하였다. 추출물을 합하고 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하여 조생성물의 황색 고상물 (161.41 g)을 얻었다. 이것의 분획을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산:EtOAc 15:1 내지 10:1로 전개함)에 의해 정제하여 황색 고상물로서 표제 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 3.957 (3H, s), 4.624 (2H, s), 8.291 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.544 (1H, d, J=2.0 Hz).

(3) [2-니트로-4-요오도-6-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산

AcOH (750 ml) 중 위에서 제조된 조 메틸 3-[2-니트로-4-요오도-6-(트리플루오로메틸)페닐]-2-옥소-프로파노에이트 (40.98 g)에 수성 30% H₂O₂ 용액 (266 ml)을 가한 후, 70% HClO₄ (41 ml)를 가하였다. 얻은 혼합물을 50℃ (조 온도)에서 4.5시간 동안 교반하였다. 용액을 냉각시키고 고상물 Na₂SO₃ (100 g)를 가하였다. 그후 용매를 진공에서 제거하였다. 얻은 오렌지색 고상물을 EtOAc (500 ml)에 현탁시키고, H₂O (300 ml)로 세척하였다. 그후 유기상을 수성 포화 NaHCO₃:수성 2N NaOH (6:1, 600 ml)로 추출한 후, 수성 포화 NaHCO₃ (200 ml)로 추출하였다. 수성 추출물을 합하고 얼음-물 조에서 냉각시켰다. 그후 용액을 수성 35% HCl로 산성화시켰다. 얻은 고상물을 여과에 의해 단리시키고 건조시

켜 황색 고상물로서 표제 화합물 (7.086 g)을 얻었다. 그후 유기상을 수성 포화 NaHCO_3 (6×50 ml)로 재추출하였다. 추출물을 합하고 얼음-물 조에서 냉각시킨 후, 수성 35% HCl로 산성화시켰다. 얻은 고상물을 여과에 의해 분리시키고 건조시켜 황색 고상물로서 표제 화합물 (6.896 g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 4.162 (2H, s), 8.266 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.509 (1H, d, $J=1.65$ Hz).

(4) 메틸 [2-니트로-4-요오도-6-(트리플루오로메틸)페닐]아세테이트

[2-니트로-4-요오도-6-(트리플루오로메틸)페닐]아세트산 (34.7 g, 96.2 mmol)을 HCl/MeOH (300 ml)에 용해시키고, 용액을 환류 온도에서 4.5시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 얻은 오일을 EtOAc (400 ml)에 용해시켰다. 용액을 포화 수성 NaHCO_3 (60 ml, 100 ml 및 80 ml)로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물 (33.11 g, 92%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 3.726 (3H, s), 4.109 (2H, s), 8.258 (1H, s), 8.486 (1H, d, $J=1.65$ Hz).

(5) 4-트리플루오로메틸-6-요오도옥신돌

0°C에서 MeOH (1000 ml) 중 메틸 [2-니트로-4-요오도-6-(트리플루오로메틸)페닐]아세테이트 (33.11 g, 85.1 mmol)에 수성 20% TiCl_3 (815 g, 12.4 당량)를 가하였다. 냉각조를 제거하고, 얻은 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 밤새 방치하였다. 그후 혼합물에 수성 6N HCl (900 ml)을 가하고, 혼합물을 EtOAc:톨루엔 (1:1, 3×1000 ml) 및 EtOAc:톨루엔 (2:1, 3×900 ml 및 3×500 ml)으로 추출하였다. 추출물을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하여 밝은 갈색 고상물을 얻었다. EtOH (300 ml)로부터 재결정화함으로써 정제하여 밝은 갈색 결정 고상물로서 표제 화합물 (21.588 g, 78%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 3.970 (2H, s), 7.387 (1H, s), 7.597 (1H, s), 7.930 (1H, brs).

(6) 3,3-디브로모-4-트리플루오로메틸-6-요오도옥신돌

t-BuOH (610 ml)에 현탁된 4-트리플루오로메틸-6-요오도옥신돌 (21.00 g, 64.2 mmol)에 피리디늄 브로마이드 퍼브로마이드 (91.32 g, 90%, 4.0 당량)를 가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 4시간 동안 빠르게 교반하였다. 물 (1200 ml)을 가하고, 모든 고상 물질이 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 그후 적색 용액을 EtOAc (4×250 ml)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 물 (3×400 ml)로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하여 밝은 자주색/회색 고상물로서 목적 조 생성물 (35.11 g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz) δ 7.563 (1H, s), 7.780 (1H, s), 11.735 (1H, brs).

(7) 4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴

위에서 제조한 조 3,3-디브로모-4-트리플루오로메틸-6-요오도옥신돌 (35.11 g)을 MeOH (1200 ml)에 용해시키고, H_2O (300 ml)을 가하였다. 얻은 혼합물을 환류 온도에서 3시간 동안 가열한 후, 수성 48% HBr (10 ml)을 가하였다. 그후 용액을 환류 온도에서 27시간 동안 가열하였다. MeOH 용매를 진공에서 제거하여 갈색/황색 고상물을 얻었다. 고상물을 여과에 의해 분리하고, 수집한 고상물을 다량의 H_2O 로 세척하였다. 그후 고상물을 밤새 진공 데시케이터 (건조제로서 NaOH)에서 건조시켜 밝은 갈색 고상물로서 목적 이사틴 (20.8214 g, 95% (2단계))을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz) δ 7.552 (1H, s), 7.680 (1H, s), 11.310 (1H, brs, NH).

(8) 4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 1에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴 (400 mg, 1.17 mmol) 및 2-나프틸 마그네슘 브로마이드로부터 표제 화합물 (35.8 mg, 6.5%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77-7.87 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H).

(9) 3-디에틸아미노프로필옥시-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 8에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-(2-나프틸)옥신돌 (34.5 mg, 0.0735 mmol) 및 3-클로로프로필-N,N-디에틸아민 히드로클로라이드로부터 표제 화합물 (13.9 mg, 33%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71-7.77 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.24 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 3.28-3.46 (m, 2H), 2.48-2.82 (m, 6H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.11 (t, 6H, $J=6.8$ Hz).

(10) 3-디에틸아미노프로필옥시-4-트리플루오로메틸-6-(3-히드록시-1-프로피닐)-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 3-디에틸아미노프로필옥시-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-(2-나프틸)옥신돌 (12.4 mg, 0.0213 mmol) 및 1-프로핀-3-올로부터 표제 화합물 (3.7 mg, 34%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70-7.79 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.52 (s, 2H), 3.11-3.39 (m, 8H), 2.22-2.25 (m, 2H), 1.37 (t, 6H, $J=7.4$ Hz).

<실시예 58>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-모르폴리노카르보닐-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (30 mg, 0.0642 mmol, 진한 염산 (2 ml) 및 아세트산 (2 ml)의 혼합물을 환류 온도에서 5시간 동안 가열하였다. 톨루엔을 사용하여 과량의 용매를 진공에서 공비로 제거하여 조 카르복실산을 얻었다. 잔여물을 DMF (0.5 ml)에 용해시키고 모르폴린 히드로클로라이드 (5.6 mg, 0.0453 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (7.5 mg, 0.0555 mmol), WSC HCl (8.5 mg, 0.0443 mmol), 및 트리에틸아민 (0.04 ml, 0.287 mmol)을 가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 포화 수성 NaHCO_3 로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트-톨루엔으로 추출하고, 추출물을 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 30:1 내지 25:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.8 mg, 18%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.74-7.83 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 3.55-3.90 (m, 10H), 2.69-2.87 (m, 2H), 2.62 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.97 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시예 59>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-7-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 7-요오도-4-트리플루오로메틸이사틴

진한 황산 (5 ml) 중 4-트리플루오로메틸이사틴 (450 mg, 2.09 mmol) 및 N-요오도숙신이미드 (800 mg, 3.72 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 40℃에서 교반하고 얼음 조각에 쏟아부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 수성 Na₂SO₃로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (296 mg, 42%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.24 (brs, 1H), 8.15 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.14 (d, 1H, J=8.4 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-7-요오도-4-트리플루오로메틸이사틴

참조에 8에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 7-요오도-4-트리플루오로메틸이사틴 (250 mg, 0.733 mmol) 및 2-클로로에틸-N,N-디에틸아민 히드로클로라이드로부터 표제 화합물 (245 mg, 76%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.15 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.09 (d, 1H, J=8.4 Hz), 4.40 (t, 2H, J=6.5 Hz), 2.60 (t, 2H, J=6.5 Hz), 2.45 (q, 4H, J=7.3 Hz), 0.82 (t, 6H, J=7.3 Hz).

(3) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-7-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시에 1에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-7-요오도-4-트리플루오로메틸이사틴 (152 mg, 0.345 mmol) 및 2-나프틸마그네슘 브로마이드로부터 표제 화합물 (103 mg, 53%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.73-7.84 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 7.08 (d, 1H, J=8.2 Hz), 4.24-4.45 (m, 2H), 2.39-2.83 (m, 6H), 0.88 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(4) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-7-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-7-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (43.4 mg, 0.0764 mmol) 및 4-모르폴리노카르보닐-1-부틴으로부터 표제 화합물 (28.2 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆; hydrochloride) δ 10.19 (brs, 1H), 7.79-7.92 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.11-7.28 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.41-4.60 (m, 2H), 3.14-3.60 (m, 14H), 2.76-2.80 (m, 4H), 1.17-1.23 (m, 6H).

<실시에 60>

(+) 및 (-)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

(실시에 51의 화합물의 광학 이성질체)

키랄팩 OD™상 정제 HPLC (용리액으로서 헥산/이소프로판올/디에틸아민 80:20:1)를 이용하여 실시에 51의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌을 (+)-와 (-)-에난티오머로 분리하였다. 키랄팩 AD™ (250×4.6 mm)상 HPLC (용리액으로서 헥산/이소프로판올/디에틸아민 100:100:1, 유속 0.5 ml/분)를 이용하여 과량의 에난티오머를 분석하였다. 이 조건하에서 두 에난티오머를 전개시킨 결과 체류 시간이 각각 11.2 및 18.7분이었다.

<실시예 61>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (100 mg, 0.176 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (2 ml)의 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하고, 과량의 시약을 진공에서 증발시켜 조 클로라이드를 얻었다. 잔여물을 DMF (1.5 ml)에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.06 ml, 0.43 mmol) 및 NaN_3 (27 mg, 0.415 mmol)를 가하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 70°C에서 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 를 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트-톨루엔으로 추출하고, 추출물을 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하여 조 아지드화물 (100 mg, 96%)을 얻었다. 조 아지드화물 (89 mg, 0.15 mmol) 및 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (58.5 mg, 0.259 mmol)를 MeOH (1.5 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하고 농축하였다. 잔여물에 포화 수성 NaHCO_3 및 에틸 아세테이트를 가하고, 유기층을 분리하였다. 층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 40:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77-7.85 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H, $J=1.8, 8.7$ Hz), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 2.68 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.54 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 2.47 (brs, 2H), 0.96 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌 (36.3 mg, 0.0640 mmol) 및 4-모르폴리노카르보닐-1-부틴으로부터 표제 화합물 (34.3 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$: 히드로클로라이드) δ 10.38 (brs, 1H), 7.89-7.95 (m, 5H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 4.15-4.39 (m, 2H), 3.19-3.57 (m, 14H), 2.72-2.75 (m, 4H), 1.22 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시예 62>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

THF (4 ml) 중 1-브로모-2-플루오로벤젠 (0.09 ml, 0.823 mmol)의 용액에 헥산 중 1.53N BuLi (0.54 ml, 0.826 mmol)을 10분 동안 -78°C에서 적가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 그후 얻은 용액을 캐놀라를 통해 -78°C에서 냉각된 THF (2 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴 (330 mg, 0.75 mmol)의 용액으로 옮겼다. 혼합물을 30분 동안 동일한 온도에서 교반하고, 반응물을 수성 NaHCO_3 로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 50:1 내지 30:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (35.9 mg, 9%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.88 (dd, 1H, $J=7.1, 7.1$ Hz), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 2H), 6.89 (ddd, 1H, $J=1.5, 8.1, 11.8$ Hz), 3.75-3.95 (m, 2H), 2.54-2.83 (m, 6H), 1.03 (t, 6H, $J=6.9$ Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌 (27.4 mg, 0.0511 mmol) 및 4-모르폴리노카르보닐-1-부틴으로부터 표제 화합물 (19.2 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆: hydrochloride) δ 10.43 (brs, 1H), 7.91 (dd, 1H, J=7.3, 7.3 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.14-7.38 (m, 4H), 7.01 (dd, 1H, J=8.3, 10.9 Hz), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.24-3.63 (m, 14H), 2.69 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, J=7.1 Hz).

<실시예 63>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-트리플루오로메틸페닐)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-트리플루오로메틸페닐)옥신돌

THF (1.5 ml) 중 2-브로모벤조트리플루오라이드 (0.3 ml, 2.23 mmol)의 용액에 헥산 중 1.53N BuLi (1.45 ml, 2.22 mmol)을 10분 동안 -78℃에서 적가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 그후 얻은 용액 (1.2 ml, 0.82 mmol)을 주사기를 통해 -78℃에서 냉각된 THF (4 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴 (352 mg, 0.8 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하고 30분 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NaHCO₃로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 50:1 내지 40:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (96.3 mg, 21%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.44 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.60-7.74 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.50-2.87 (m, 6H), 1.01 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-트리플루오로메틸페닐)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-트리플루오로메틸페닐)옥신돌 (25.2 mg, 0.043 mmol) 및 4-모르폴리노카르보닐-1-부틴으로부터 표제 화합물 (22.1 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆: 히드로클로라이드) δ 10.27 (brs, 1H), 8.42 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.82 (dd, 1H, J=7.7, 7.7 Hz), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, J=7.7, 7.7 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.06-4.26 (m, 2H), 3.26-3.57 (m, 14H), 2.69-2.75 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, J=6.9 Hz).

<실시예 64>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-트리플루오로메틸페닐)옥신돌

실시예 55에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-트리플루오로메틸페닐)옥신돌 (49.8 mg, 0.0849 mmol)로부터 표제 화합물 (26.1 mg, 63%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.47 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=7.8, 7.8 Hz),
7.65 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, J=7.8, 7.8 Hz),
7.42 (s, 1H), 4.11-4.22 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H),
2.51-2.74 (m, 5H), 1.00 (t, 6H, J=7.1 Hz).

<실시예 65>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-카르바모일-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 4-카르바모일-1-부틴

4-펜틴산 (189 mg, 1.93 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (1.5 ml)의 혼합물을 환류 온도에서 1시간 동안 가열하고, 과량의 시약을 증발제거하였다. 잔여물을 THF (5 ml)에 용해시키고, 빙냉 진한 암모니아수 (5 ml)에 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 염산을 가하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (61.1 mg, 33%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.61 (brs, 2H), 2.43-2.58 (m, 4H), 2.03 (s, 1H).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-카르바모일-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (50.1 mg, 0.0881 mmol) 및 4-카르바모일-1-부틴으로부터 표제 화합물 (28.9 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆:히드로클로라이드) δ 10.01 (brs, 1H), 7.79-7.94 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H), 4.12-4.19 (m, 2H), 3.13-3.50 (m, 6H), 2.69 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.40 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.19 (t, 6H, J=7.3 Hz).

<실시예 66>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(3-아미노-1-프로피닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(3-t-부톡시카르보닐아미노-1-프로피닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조예 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (195 mg, 0.343 mmol) 및 3-t-부톡시카르보닐아미노-1-프로핀으로부터 표제 화합물 (170 mg, 83%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, J=2.0, 8.9 Hz), 4.84 (brs, 1H), 4.20 (d, 2H, J=5.6 Hz), 3.76-3.91 (m, 2H), 2.66-2.79 (m, 2H), 2.50-2.64 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 0.95 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(3-아미노-1-프로피닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(3-*t*-부톡시카르보닐아미노-1-프로피닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌을 50℃에서 1.5시간 동안 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.63 (brs, 1H), 8.53 (brs, 3H), 7.79-7.99 (m, 5H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.12-4.28 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.13-3.39 (m, 6H), 1.21 (t, 6H, J=7.1 Hz).

<실시예 67>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[3-(N-에틸우레이도)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

THF (0.5 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(3-아미노-1-프로피닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (40 mg, 0.074 mmol), 에틸 이소시아네이트 (0.0065 ml, 0.0821 mmol), 및 트리에틸아민 (0.025 ml, 0.0821 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하고, 반응물을 포화 수성 NaHCO₃로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 40:1 내지 20:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20.6 mg)을 얻었다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆: 히드로클로라이드) δ 10.21 (brs, 1H), 7.79-7.96 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.05 (brs, 1H), 6.35 (brs, 1H), 6.08 (brs, 1H), 4.13-4.18 (m, 4H), 3.17-3.41 (m, 6H), 3.04 (q, 2H, J=7.1 Hz), 1.19 (t, 6H, J=6.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.1 Hz).

<실시예 68>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(3-메탄술폰닐아미노-1-프로피닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 67에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(3-아미노-1-프로피닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (40 mg, 0.0704 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드로부터 표제 화합물 (26.3 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆: 히드로클로라이드) δ 10.24 (brs, 1H), 7.79-7.92 (m, 5H), 7.74 (t, 1H, J=6.1 Hz), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.14-4.16 (m, 4H), 3.18-3.33 (m, 6H), 3.07 (s, 3H), 1.20 (t, 6H, J=7.1 Hz).

<실시예 69>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[4-(N-히드록시에틸카르바모일)-1-부티닐]-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 65(1)에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 4-펜틴산 (200 mg, 2.03 mmol) 및 2-에탄올아민으로부터 N-히드록시에틸-4-펜틴아미드 (128 mg, 45%)를 제조하였다. 참조예 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 48의 1-(2-디에틸

아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (50.4 mg, 0.0887 mmol) 및 N-히드록시 에틸-4-펜틴아미드로부터 표제 화합물 (34.2 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆:히드로클로라이드) δ 10.27 (brs, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78-7.92 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.04 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.12-3.44 (m, 8H), 2.70 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.43 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.19 (t, 6H, J=6.8 Hz).

<실시예 70>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

디에틸 에테르 (60 ml) 및 톨루엔 (20 ml)의 혼합물 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴 (4 g, 9.09 mmol)의 용액에 새로 제조한 에테르 중 0.67N 2-클로로페닐마그네슘 요오다이드 (15 ml, 10.1 mmol)를 20분 동안 실온에서 적가하였다. 혼합물을 20분 동안 동일한 온도에서 교반하고, 반응물을 수성 NaHCO₃로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여 물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 100:1 내지 50:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.81 g, 56%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.09 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, J=6.8, 6.8 Hz), 7.21-7.32 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 2.55-2.84 (m, 6H), 1.03 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (35.2 mg, 0.0637 mmol) 및 4-모르폴리노카르보닐-1-부틴으로부터 표제 화합물 (26.5 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆:히드로클로라이드) δ 10.33 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, J=7.4, 7.4 Hz), 7.12-7.39 (m, 4H), 4.11-4.34 (m, 2H), 3.20-3.65 (m, 14H), 2.68 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, J=7.1 Hz).

<실시예 71>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(2-모르폴리노카르복시-1-에티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(2-t-부톡시카르보닐-1-에티닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (75.1 mg, 0.132 mmol) 및 t-부틸 프로피오네이트로부터 표제 화합물 (75.7 mg, 정량)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73-7.86 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 3.87-3.97 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 2.67 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 2.44-2.58 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.89 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(2-카르복시-1-에틸닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(2-*t*-부톡시카르보닐-1-에틸닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (73 mg, 0.129 mmol)을 50°C에서 2시간 동안 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드 (72.8 mg, 100%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.83-7.97 (m, 5H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.14-7.31 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 3.17-3.54 (m, 6H), 1.13-1.23 (m, 6H).

(3) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(2-모르폴리노카르복시-1-에틸닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

DMF (0.6 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(2-카르복시-1-에틸닐)-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (35 mg, 0.064 mmol), 모르폴린 히드로클로라이드 (14.6 mg, 0.118 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (11 mg, 0.0814 mmol), WSC HCl (14.7 mg, 0.0767 mmol), 및 트리에틸아민 (0.04 ml, 0.287 mmol)의 용액을 21시간 동안 실온에서 교반하고, 포화 수성 NaHCO_3 를 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트-톨루엔으로 추출하고, 추출물을 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 50:1 내지 30:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.5 mg, 4.6%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.73-7.81 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 2H), 3.48-3.96 (m, 10 H), 2.51-2.71 (m, 6H), 0.89 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시예 72>

(+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

(실시예 70의 화합물의 광학 이성질체)

(1) (+) 및 (-)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

키랄팩 OD™상 정제 HPLC (용리액으로서 6% 이소프로판올/헥산)를 이용하여 라세미 화합물 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌을 (+)-와 (-)-에난티오머로 분리하였다. 키랄팩 OD™ (250×4.6 mm)상 HPLC (용리액으로서 7% 이소프로판올/헥산, 유속 0.5 ml/분)를 이용하여 과량의 에난티오머를 분석하였다. 이 조건하에서 (+)- 및 (-)-에난티오머를 전개시킨 결과, 체류 시간이 각각 20.8 및 16.7분이었다.

(+)-에난티오머: $[\alpha]_D + 43.2^\circ$ ($c=0.210$, MeOH)

(-)-에난티오머: $[\alpha]_D - 49.0^\circ$ ($c=0.220$, MeOH)

(2) (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (300 mg, 0.543 mmol) 및 4-모르폴리노카르보닐-1-부틴으로부터 표제 화합물 (246 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다. 표제 화합물의 NMR 스펙트럼은 실시예 70과 동일하게 나타났다.

$[\alpha]_D + 58.3^\circ (c=0.252, \text{MeOH})$

<실시예 73>

(+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[3-(N-에틸우레이도)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

(실시예 93의 화합물의 광학 이성질체)

(1) N-에틸-N'-프로파질우레아

0°C에서 THF (100 ml) 중 프로파질아민 (2 ml, 31.2 mmol)의 용액에 에틸 이소티오네이트 (2.47 ml, 31.2 mmol)를 적가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 남은 고상물을 에테르로 세척하여 표제 화합물 (3.43 g, 87%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.75 (br, 2H), 4.02 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.96 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.23 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.22 (m, 1H), 1.14 (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

(2) (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[3-(N-에틸우레이도)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 72(1)의 (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (347 mg, 0.628 mmol) 및 N-에틸-N'-프로파질우레아로부터 표제 화합물 (232 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.36 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 7.65 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.14-7.39 (m, 4H), 6.33 (brs, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.11-4.33 (m, 4H), 3.20-3.45 (m, 6H), 3.03 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 1.25 (t, 6H, $J=7.1$ Hz), 1.00 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).

$[\alpha]_D + 63.9^\circ (c = 0.504, \text{MeOH})$

<실시예 74>

(+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

(실시예 78의 화합물의 광학 이성질체)

(1) (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

실시예 55에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 72(1)의 (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (645 mg, 1.17 mmol)로부터 표제 화합물 (335 mg, 63%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.33 (ddd, 1H, J=1.5, 7.6, 7.6 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 4.03-4.13 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 2.59-2.78 (m, 6H), 1.01 (t, 6H, J=7.1 Hz).

[α]_D +72.8° (c = 0.338, MeOH)

(2) (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

실시에 56에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (289 mg, 0.64 mmol)로부터 표제 화합물 (248 mg, 66%)을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆: 히드로클로라이드) δ 10.41 (brs, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.48 (ddd, 1H, J=1.7, 7.6, 7.6 Hz), 7.11-7.40 (m, 4H), 4.16-4.36 (m, 2H), 3.25-3.51 (m, 6H), 1.26 (t, 6H, J=7.3 Hz).

[α]_D +75.7° (c = 0.412, MeOH).

<실시에 75>

(+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(3-메탄술폰닐아미노-1-프로피닐)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시에 72(1)의 (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (347 mg, 0.628 mmol) 및 1-메탄술폰닐아미노-2-프로핀으로부터 표제 화합물 (270 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆: 히드로클로라이드) δ 10.40 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H, J=7.6, 7.6 Hz), 7.14-7.40 (m, 5H), 4.11-4.37 (m, 4H), 3.20-3.40 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 1.25 (t, 6H, J=7.3 Hz).

[α]_D +68.1° (c = 0.228, MeOH)

<실시에 76>

(-)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

(실시에 56의 화합물의 광학 이성질체)

(1) (+) 및 (-)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

키랄팩 OD™상 정제 HPLC (용리액으로서 10% 이소프로판올/헥산)를 이용하여 실시에 48의 라세미 화합물 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌을 (+)- 와 (-)-에난티오머로 분리하였다. 키랄팩 OD™ (250×4.6 mm)상 HPLC (용리액으로서 12% 이소프로판올/헥산, 유속 0.5 ml/분)를 이용하여 과량의 에난티오머를 분석하였다. 이 조건하에서 (+)- 및 (-)-에난티오머를 전개시킨 결과, 체류 시간이 각각 16.0 및 18.7분이었다.

(+)-에난티오머: [α]_D +4.25°(c=0.574, MeOH)

(-)-에난티오머: [α]_D -1.82°(c=0.440, MeOH)

(2) 광학적으로 활성인 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시에 55에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 (-)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (619 mg, 1.09 mmol)로부터 표제 화합물 (298 mg, 59%)을 제조하였다. 표제 화합물의 NMR 스펙트럼은 실시예 55와 동일하게 나타냈다.

(3) (-)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시에 56에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 광학적으로 활성인 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (185 mg, 0.396 mmol)로부터 표제 화합물 (196 mg, 95%)을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆:히드로클로라이드) δ 10.26 (brs, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.79-7.92 (m, 6H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J=9.9 Hz), 7.08 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.20-3.44 (m, 6H), 1.21 (t, 6H, J=7.1 Hz).

[α]_D -12.2° (c = 0.118, MeOH)

<실시예 77>

(+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[4-(N-히드록시에틸카르바모일)-1-부티닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

참조에 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 72(1)의 (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (102 mg, 0.185 mmol) 및 N-히드록시에틸-4-펜틴아미드로부터 표제 화합물 (740 mg)을 제조하였다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆:히드로클로라이드) δ 10.30 (brs, 1H), 8.01-8.09 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (ddd, 1H, J=1.5, 7.4, 7.4 Hz), 7.14-7.40 (m, 4H), 4.70 (brs, 1H), 4.13-4.31 (m, 2H), 3.10-3.48 (m, 10H), 2.68 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.40 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.24 (t, 6H, J=7.1 Hz).

[α]_D +66.2° (c = 0.172, MeOH)

<실시예 78>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

실시에 74(1)에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (600 mg, 1.09 mmol)로부터 표제 화합물 (316 mg, 64%)을 제조하였다. 표제 화합물의 NMR 스펙트럼은 실시예 74(1)와 동일하게 나타냈다.

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

실시에 56에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (261 mg, 0.578 mmol)로부터 표제 화합물 (297 mg, 정량)을 제조하였다. 표제 화합물의 NMR 스펙트럼은 실시예 74(2)와 동일하게 나타냈다.

<실시예 79>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-에톡시카르보닐-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

에탄올 (1.5 ml) 및 톨루엔 (1.5 ml)의 용매 혼합물 중 실시예 48의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (300 mg, 0.527 mmol), 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.08 mmol), 및 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (40 mg, 0.087 mmol)의 혼합물을 7시간 동안 60°C CO 대기하에서 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 50:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (273 mg, 정량)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.7 Hz), 4.47 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.78-3.99 (m, 2H), 2.74 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 2.57 (q, 4H, $J=6.9$ Hz), 1.45 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 0.95 (t, 6H, $J=6.9$ Hz).

<실시예 80>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-N,N-디메틸카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

메탄올 (0.2 ml) 및 THF (0.2 ml)의 용매 혼합물 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-에톡시카르보닐-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (43.4 mg, 0.0843 mmol)의 용액에 4N 수성 NaOH (0.13 ml, 0.52 ml)를 가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 디옥산 중 4N HCl을 가하였다. 용매를 진공에서 다시 증발시켰다. 잔여물을 DMF (1 ml)에 용해시키고, 디메틸아민 히드로클로라이드 (125 mg, 0.153 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (220 mg, 0.163 mmol), WSC HCl (309 mg, 0.161 mmol), 및 트리에틸아민 (0.1 ml, 0.717 mmol)을 용해시켰다. 혼합물을 64시간 동안 실온에서 교반하고, 포화 수성 NaHCO_3 를 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트-톨루엔으로 추출하고, 추출물을 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 50:1 내지 20:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (206 mg)을 얻었다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$: 히드로클로라이드) δ 10.37 (brs, 1H), 7.83-7.94 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.6 Hz), 7.06 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.00-3.48 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.20 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시예 81>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-N-히드록시에틸카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 80에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-에톡시카르보닐-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (65.9 mg, 0.128 mmol) 및 2-에탄올아민으로부터 표제 화합물 (18.7 mg, 26%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$: 히드로클로라이드) δ 10.14 (brs, 1H), 8.95 (t, 1H, $J=5.3$ Hz), 8.21 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 6H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H, $J=1.5$, 8.4 Hz), 7.10 (s, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.17-3.72 (m, 10H), 1.21 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

<실시예 82>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-히드록시에틸-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

톨루엔 (1 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-에톡시카르보닐-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (605 mg, 0.118 mmol)의 용액에 톨루엔 중 1.01N 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (0.36 ml, 0.364 mmol)를 적가하였다. 혼

합물을 실온으로 가온되도록 4시간 동안 방치하였다. 포화 수성 NaHCO_3 및 에틸 아세테이트를 가하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 유기층을 분리하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 30:1 내지 15:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5 mg, 9%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 4.82 (s, 2H), 3.79-3.92 (m, 2H), 2.62-2.84 (m, 2H), 2.60 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.97 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시예 83>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-N-메틸카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 80에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-에톡시카르보닐-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (50.3 mg, 0.0978 mmol) 및 메틸아민 히드로클로라이드로부터 표제 화합물 (10.4 mg, 20%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; hydrochloride) δ 10.16 (brs, 1H), 8.94 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 5H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.18-4.22 (m, 2H), 3.20-3.44 (m, 6H), 2.87 (d, 3H, $J=4.3$ Hz), 1.21 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

<실시예 84>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-브로모-6-카르바모일옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-브로모-6-시아노옥신돌

질소 대기하에서 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (60.1 mg, 5 mol%) 및 PPh_3 (60.9 mg, 20 mol%)에 무수 DMF (0.5 ml)를 가하였다. 얻은 침전물을 실온에서 30분 동안 (색깔이 적색에서 황색/오렌지색으로 변화되는 시간임) 교반하였다. 여기에, 무수 DMF (1.0 ml)에 용해시킨 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-브로모-6-요오도옥신돌 (626.4 mg, 1.16 mmol)을 가하였다. 그후 얻은 적색 용액에 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 를 가하였다. 그후 얻은 침전물을 60°C (조 온도)로 가열하고 그 온도에서 4시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치하고 EtOAc :톨루엔 (1:1, 10 ml)으로 희석하였다. 혼합물을 H_2O (6 ml)로 세척하였다. 그후 수성상을 EtOAc :톨루엔 (1:1, 5 ml $\times$ 5)으로 추출하였다. 유기상을 합하고 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 그후 얻은 오렌지색 고상물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl_3 중 1% 내지 2% 내지 3% MeOH로 전개함)에 정제하여 밝은 갈색/오렌지색 고상물로서 표제 화합물 (462.6 mg, 91%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 1.030 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.666 (5H, m), 2.763 (1H, m), 3.679 (1H, ddd, $J=11.6, 5.9$ and 5.9 Hz), 4.109 (1H, ddd, $J=14.8, 5.9$ and 5.9 Hz), 7.140 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.272-7.360 (2H, m), 7.410 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.423 (1H, m), 8.197 (1H, dd, $J=7.9$ and 1.6 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-브로모-6-카르바모일옥신돌

50°C 에서 무수 $t\text{-BuOH}$ (30 ml)에 용해시킨 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-브로모-6-시아노옥신돌 (462.6 mg, 1.06 mmol)에 KOH 분말 (1.2 g, 20 당량)을 가하였다. 얻은 용액을 1시간 동안 교반한 후, 실온으로

냉각시켰다. 얼음을 가하고, 혼합물을 EtOAc (3×20 ml)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하여 밝은 갈색 고상물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc:EtOH:Et₃N 80:20:2로 전개함)에 의해 정제하여 백색 고상물로서 표제 화합물 (346.5 mg, 69%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 1.025 (6H, t, J=7.3 Hz), 2.619 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.638 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.725 (1H, m), 2.816 (1H, m), 3.836 (1H, m), 3.958 (1H, m), 5.828 (1H, brs), 6.486 (1H, brs), 7.201-7.344 (2H, m), 7.412 (1H, ddd, J=7.6, 1.3 and 1.3 Hz), 7.508 (2H, m), 8.236 (1H, dd, J=7.9 and 1.3 Hz).

<실시예 85>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-브로모-6-[3-(N-에틸우레이도)-1-프로피닐]옥신돌

질소 대기하에서 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-브로모-6-요오도옥신돌 (21.0 mg, 3.89×10⁻⁵ mol), N-에틸-N'-프로파질우레아 (7.36 mg, 1.5 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.10 mg, 15 mol%) 및 CuI (1.10 mg, 15 mol%)에 무수 Et₃N (0.5 ml), 무수 톨루엔 (0.5 ml) 및 무수 THF (0.5 ml)를 가하였다. 얻은 황색 혼합물을 50℃ (조 온도)로 가열하고, 그 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 그후 용매를 진공에서 제거하여 황색 고상물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl₃ 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 밝은 갈색 고상물로서 표제 화합물 (18.8 mg, 86%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 0.958 (6H, t, J=7.25 Hz), 0.993 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.486-2.637 (3H, m), 3.014 (3H, m), 3.757 (1H, brt, J=6.6 Hz), 3.877 (0.67H, brd, J=5.6 Hz), 4.062 (1.33H, brd, J=5.9 Hz), 5.991 (1H, brt, J=5.6 Hz), 6.247 (1H, brt, J=5.6 Hz), 7.096 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.128 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.310 (1H, td, J=7.9 and 1.65 Hz), 7.359 (1H, td, J=7.9 and 1.65 Hz), 7.449 (1H, td, J=7.3 and 1.65 Hz), 8.126 (1H, dd, J=7.9 and 1.65 Hz).

<실시예 86>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모-6-[3-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

질소 대기하에서 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-브로모-6-요오도옥신돌 (25.0 mg, 4.64×10⁻⁵ mol), 3-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-프로핀 (8.6 mg, 1.5 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.88 mg, 15 mol%) 및 CuI (1.32 mg, 15 mol%)에 무수 Et₃N (0.5 ml), 무수 톨루엔 (0.5 ml) 및 무수 THF (0.5 ml)를 가하였다. 얻은 황색 혼합물을 50℃ (조 온도)로 가열하고, 그 온도에서 1시간 20분 동안 교반하였다. 그후 용매를 진공에서 제거하여 황색 고상물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl₃ 중 6% MeOH)에 의해 정제하여 밝은 갈색 고상물로서 표제 화합물 (23.9 mg, 92%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 1.183 (6H, t, J=7.3 Hz), 2.920 (5H, m), 3.122 (1H, m), 3.481 (3H, m), 3.602 (2H, m), 4.043 (1H, m), 4.194 (2H, s), 4.703 (1H, brs), 7.111-7.432 (5H, m), 8.226 (1H, dd, J=7.43 and 1.65 Hz).

<실시예 87>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모-6-[3-(2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

질소 대기하에서 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-브로모-6-요오도옥신돌 (31.5 mg, 5.84×10^{-5} mol), 3-(2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일)-1-프로핀 (10.95 mg, 1.5 당량), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6.15 mg, 15 mol%) 및 CuI (1.7 mg, 15 mol%)에 무수 Et_3N (0.5 ml), 무수 톨루엔 (0.5 ml) 및 무수 THF (0.5 ml)를 가하였다. 얻은 황색 혼합물을 50°C (조 온도)로 가열하고, 그 온도에서 1시간 20분 동안 교반하였다. 그 후 용매를 진공에서 제거하여 황색 고상물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl_3 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 백색 고상물로서 표제 화합물 (24.9 mg, 76%)을 얻었다. 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후 농축 건조시켜 표제 화합물의 히드로클로라이드를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz: 히드로클로라이드) δ 1.234 (6H, brt, $J=6.6$ Hz), 3.315 (8H, m), 3.683 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.116 (1H, m), 4.201 (1H, m), 4.310 (2H, s), 7.253-7.497 (5H, m), 8.146 (1H, dd, $J=7.4$ and 1.65 Hz).

<실시예 88>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-(2-클로로페닐)-3-히드록시-4-클로로-6-카르복스아미도옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-(2-클로로페닐)-3-히드록시-4-클로로-6-시아노옥신돌

질소 대기하에서 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (5.69 mg, 5 mol%) 및 트리페닐포스핀 (5.76 mg, 20 mol%)에 무수 DMF (0.5 ml)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하여 오렌지색/황색 혼합물을 얻었다. 그 후 여기에 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)-4-클로로-6-요오도옥신돌 (57.0 mg, 1.1×10^{-4} mol)을 가한 후, Zn(CN)_2 (17.2 mg, 0.8 당량, 60%)를 가하였다. 얻은 현탁액을 60°C (조 온도)로 가열하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 방치하고, EtOAc :톨루엔 (10 ml, 1:1)으로 희석하였다. 혼합물을 H_2O (2×10 ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하여 조 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 1.031 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.6494 (6H, m), 3.732 (1H, m), 4.075 (1H, m), 7.231-7.480 (5H, m), 8.176 (1H, d, $J=7.9$ Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-(2-클로로페닐)-3-히드록시-4-클로로-6-카르복스아미도옥신돌

조 1-(2-디에틸아미노에틸)-3-(2-클로로페닐)-3-히드록시-4-클로로-6-시아노옥신돌 (1.1×10^{-4} mol)을 무수 t-BuOH (2 ml)에 용해시키고, 질소 대기하에서 교반하면서 50°C (조 온도)로 가온하였다. KOH 고체 (123 mg, 20 당량)를 가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 빠르게 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 방치하고, 얼음 (약 10 g)을 가하였다. 그 후 2상의 혼합물을 EtOAc (2×20 ml)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl_3 중 5% MeOH 및 EtOAc : EtOH : Et_3N 80:10:2로 전개함)에 의해 정제하여 표제 화합물 (21.1 mg, 44% (2단계))을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 1.046 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.676 (5H, m), 2.866 (1H, m), 3.816 (1H, m), 4.054 (1H, m), 5.800 (1H, brs), 6.522 (1H, brs), 7.160-7.307 (2H, m), 7.342 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.414 (1H, dt, $J=6.3$ and 1.65 Hz), 7.464 (1H, s), 8.217 (1H, dd, $J=6.6$ and 1.0 Hz).

<실시예 89>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[3-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

(1) 3-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-프로핀

THF (80 ml) 중 에틸렌 우레아 (2.0 g, 23.2 mmol)의 현탁액에 헥산 중 1.47N n-BuLi (15.8 ml, 23.2 mmol)을 실온에서 적가하였다. 3-브로모프로핀 (2.0 ml, 22.4 mmol)을 가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후, 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 수성 5% KHSO₄를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 1:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (641 mg, 22%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.74 (brs, 1H), 4.02 (d, 2H, J=2.4 Hz), 3.41-3.57 (m, 4H), 2.24 (t, 1H, J=2.4 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[3-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

THF (0.5 ml) 및 톨루엔 (0.5 ml)의 용매 혼합물 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (720 mg, 0.13 mmol), 3-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-프로핀 (280 mg, 0.226 mmol), 트리에틸아민 (1 ml), CuI (12.8 mg, 0.0372 mmol), 및 (PPh₃)₂PdCl₂ (22.6 mg, 0.0322 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 50℃에서 교반하였다. 물 및 포화 수성 NaHCO₃를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 30:1 내지 20:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (625 mg)을 얻었다. 화합물을 디옥산 (4 ml)에 용해시키고, 디옥산 중 4N HCl (1.5 ml)을 가하였다. 용매를 톨루엔과 공비증발시켰다. 남은 고상물을 에테르로 세척하고, 진공에서 건조시켜 히드로클로라이드 (583 mg, 77%)를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆:히드로클로라이드) δ 10.30 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.16-7.49 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 4.12-4.33 (m, 4H), 3.26-3.50 (m, 10H), 1.24 (t, 6H, J=7.1 Hz).

<실시예 90>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[3-(2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

(1) 3-(2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일)-1-프로핀

THF (40 ml) 중 2-옥사졸린 (1.0 g, 11.5 mmol)의 현탁액에 60% NaH (460 mg, 11.5 mmol) 및 3-브로모프로핀 (1.0 ml, 11.2 mmol)을 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 교반한 후 3시간 동안 60℃에서 교반하고, 수성 5% KHSO₄에 쏟아붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.02 g, 71%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.37 (dd, 2H, J=7.1, 8.7 Hz), 4.10 (d, 2H, J=2.4 Hz), 3.67 (dd, 2H, J=7.1, 8.7 Hz), 2.31 (t, 1H, J=2.4 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[3-(2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

트리에틸아민 (1 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (796 mg, 0.144 mmol), 3-(2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일)-1-프로핀 (464 mg, 0.371 mmol), CuI (10.8 mg, 0.0567 mmol), 및 (PPh₃)₂PdCl₂ (18.6 mg, 0.0265 mmol)의 혼합물을 4.5시간 동안 50℃에서 교반하였다. 물 및 포화 수성 NaHCO₃를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 80:1 내지 50:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (738 mg)을 얻었다. 화합물을 디옥산 (2 ml)에 용해시키고, 디옥산 중 4N HCl (1 ml)을 가하였다. 용매를 톨루엔과 공비증발시켰다. 남은 고상물을 에테르로 세척하고, 진공에서 건조시켜 히드로클로라이드 (528 mg, 63%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 :히드로클로라이드) δ 10.48 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 5H), 4.07-4.38 (m, 6H), 3.71 (dd, 2H, $J=8.1$, 8.1 Hz), 3.26-3.44 (m, 6H), 1.25 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시예 91>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2,4-디클로로페닐)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2,4-디클로로페닐)옥신돌

디에틸 에테르 (2 mL) 및 톨루엔 (1 mL)의 용매 혼합물 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴 (150 mg, 0.341 mmol)의 용액에 새로 제조한 에테르 중 0.794N 2,4-디클로로페닐 마그네슘 요오다이드 (0.45 mL, 0.387 mmol)를 실온에서 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 동일한 온도에서 교반하고, 반응물을 수성 NaHCO_3 로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 80:1 내지 50:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (111 mg, 55%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.03 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.4 Hz), 7.26 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 2.51-2.79 (m, 6H), 1.02 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2,4-디클로로페닐)옥신돌

실시예 55에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2,4-디클로로페닐)옥신돌 (782 mg, 0.138 mmol)로부터 표제 화합물 (412 mg, 64%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 7.41 (dd, 1H, $J=1.8$, 8.6 Hz), 7.26 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 4.06-4.17 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 2.53-2.86 (m, 6H), 1.00 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

(3) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2,4-디클로로페닐)옥신돌

t-부탄올 (5 mL) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2,4-디클로로페닐)옥신돌 (315 mg, 0.648 mmol)의 용액에 KOH 분말 (약 300 mg)을 50°C 에서 가하였다. 혼합물을 30분 동안 동일한 온도에서 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 통과시켰다. 셀라이트를 THF로 세척하고, 여액을 농축하였다. 잔여물을 물과 에틸 아세테이트에 분산시키고 유기층을 분리하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하여 표제 화합물 (248 mg, 66%)을 얻었다. 화합물을 디옥산 (2.5 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 4N HCl (0.5 mL)을 가하였다. 용매를 톨루엔과 공비증발시키고 건조시켜 히드로클로라이드 (331 mg, 94%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 :히드로클로라이드) δ 10.37 (brs, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.85 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.50-7.61 (m, 3H), 4.13-4.39 (m, 2H), 3.16-3.47 (m, 6H), 1.26 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

<실시예 92>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2,4-디플루오로페닐)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2,4-디플루오로페닐)옥신돌

THF (7.5 ml) 중 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (0.13 ml, 1.15 mmol)의 용액에 hexan 중 1.47N BuLi (0.77 ml, 1.13 mmol)을 -78°C에서 적가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 얻은 용액에 THF (6 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴 (500 mg, 1.14 mmol)의 용액을 15분 동안 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 40분 동안 동일한 온도에서 교반하고, 반응물을 수성 NaHCO₃로 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올 80:1 내지 50:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (576 mg, 91%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.59 (q, 4H, J=7.1 Hz), 1.02 (dt, 6H, J=2.1, 7.1 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2,4-디플루오로페닐)옥신돌

실시에 91(2)에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2,4-디플루오로페닐)옥신돌 (400 mg, 0.722 mmol)로부터 표제 화합물 (278 mg, 85%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H), 3.77-3.94 (m, 2H), 2.72 (dt, 2H, J=2.4, 6.3 Hz), 2.58 (q, 4H, J=7.1 Hz), 0.99 (dt, 6H, J=2.2, 7.1 Hz).

(3) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2,4-디플루오로페닐)옥신돌

실시에 91에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2,4-디플루오로페닐)옥신돌 (238 mg, 0.525 mmol)로부터 표제 화합물 (234 mg, 88%)을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆:히드록로라이드) δ 10.36 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73-7.87 (m, 2H), 6.99-7.47 (m, 4H), 4.19-4.35 (m, 2H), 3.21-3.40 (m, 6H), 1.25 (t, 6H, J=7.1 Hz).

<실시에 93>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-[3-(N-에틸우레이도)-1-프로피닐]-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌

실시에 73에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-클로로페닐)옥신돌 (408 mg, 0.738 mmol)로부터 표제 화합물 (206 mg, 48%)을 제조하였다. 표제 화합물의 NMR 스펙트럼은 실시에 73과 동일하게 나타났다.

<실시에 94>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2,5-디클로로페닐)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2,5-디클로로페닐)옥신돌

실시에 92(1)에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도이사틴 (200 mg, 0.454 mmol) 및 2,5-디클로로브로모벤젠으로부터 표제 화합물 (137 mg, 51%)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (brs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, J=2.4, 8.6 Hz), 7.15 (d, 1H, J=8.6 Hz), 3.93-4.03 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 2.53-2.82 (m, 6H), 1.02 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2,5-디클로로페닐)옥신돌

실시에 92(1)에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2,5-디클로로페닐)옥신돌 (870 mg, 1.48 mmol)로부터 표제 화합물 (585 mg, 81%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, $J=2.5, 8.3$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.01-4.11 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 2.49-2.86 (m, 6H), 0.99 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

(3) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2,5-디클로로페닐)옥신돌

실시에 91에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2,5-디클로로페닐)옥신돌 (41.7 mg, 0.0857 mmol)로부터 표제 화합물 (34.8 mg, 75%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$: hydrochloride) δ 10.36 (brs, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 7.85 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=2.6, 8.6$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 4.16-4.39 (m, 2H), 3.24-3.45 (m, 6H), 1.26 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시에 95>

광학적으로 활성인 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌

실시에 61(1)에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시에 76(1)의 (+)-1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (239 mg, 0.42 mmol)로부터 표제 화합물 (206 mg, 48%)을 제조하였다. 표제 화합물의 NMR 스펙트럼은 실시에 61(1)과 동일하게 나타냈다.

<실시에 96>

광학적으로 활성인 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 광학적으로 활성인 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌

실시에 91(2)에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시에 95의 광학적으로 활성인 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌 (485 mg, 0.0855 mmol)로부터 표제 화합물 (172 mg, 43%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.71-7.83 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.53 (q, 4H, $J=7.2$ Hz), 2.52 (brs, 2H), 0.93 (t, 6H, $J=7.2$ Hz).

(2) 광학적으로 활성인 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌

실시에 91에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 광학적으로 활성인 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌 (160 mg, 0.0343 mmol)로부터 표제 화합물 (151 mg, 79%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; hydrochloride) δ 10.31 (brs, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82-7.94 (m, 5H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 4.18-4.41 (m, 2H), 3.13-3.81 (m, 6H), 1.23 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

<실시예 97>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3-피리딘)-4-브로모옥신돌

-78°C 질소 대기하에서 무수 Et_2O (1.0 mL) 중 $n\text{-BuLi}$ (0.16 mL, 1.0 당량, 헥산 중 1.53M)의 용액에 무수 Et_2O (0.5 mL) 중 3-브로모피리딘 (40.8 mg, 0.0249 mL, 1.05 당량)의 용액을 가하였다. 얻은 밝은 황색 침전물을 -78°C 에서 30분 동안 교반한 후, 무수 Et_2O (1.5 mL) 중 이사틴 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (80.0 mg, 2.46×10^{-4} mol)의 용액을 적가하였다. 용액을 추가 7.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (1.5 mL)을 얻은 갈색 반응 혼합물에 가하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl_3 중 1% 내지 1.5% 내지 2% MeOH)에 의해 정제하여 밝은 황색 오일로서 표제 화합물 (35.5 mg, 36%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 0.946 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.561 (4H, q, $J=7.3$ Hz), 2.706 (4H, m), 3.784 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.916 (1H, dd, $J=7.3$ and 1.0 Hz), 7.174-7.305 (3H, m), 7.928 (1H, td, $J=8.25$ and 2.0 Hz), 8.413 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.475 (1H, dd, $J=4.95$ and 1.3 Hz).

<실시예 98>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3-퀴놀리닐)-4-브로모옥신돌

-50°C (내부 온도) 질소 대기하에서 무수 Et_2O (1.0 mL) 중 3-브로모퀴놀린 (56.3 mg, 1.1 당량)에 $n\text{-BuLi}$ (0.18 mL, 1.1 당량, 헥산 중 1.53M)을 가하였다. 20분 동안 계속 교반한 후, 얻은 적색/갈색 침전물에 무수 Et_2O (2.0 mL) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (80.0 mg, 2.46×10^{-4} mol)을 가하고, 얻은 암색 혼합물을 추가 8.5시간 동안 -50°C 에서 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (1.5 mL)을 가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl_3 중 2% MeOH 로 전개함)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 (5.3 mg, 5%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 0.964 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.592 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.604 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.747 (2H, m), 3.830 (2H, m), 6.966 (1H, dd, $J=7.1$ and 1.0 Hz), 7.228-7.283 (2H, m), 7.549 (1H, t, $J=8.25$ Hz), 7.710 (1H, ddd, $J=6.9$, 1.3 and 1.3 Hz), 7.845 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.443 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.654 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

<실시예 99>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-벤조[b]티오펜)-4-브로모옥신돌

-40°C (조 온도)에서 무수 THF (2 mL) 중 벤조[b]티오펜 (86.8 mg, 2.1 당량)에 $n\text{-BuLi}$ (0.423 mL, 헥산 중 1.53M, 2.1 당량)을 가하였다. 얻은 무색 용액을 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (2 mL) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)을 가하였다. -40°C 에서 9시간 동안 계속 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (1.5 mL)을 가하고, 혼

합물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl₃ 중 1% 내지 2% MeOH)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 (43.0 mg, 30%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 0.970 (6H, t, J=7.3 Hz), 2.564 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.578 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.727 (2H, m), 3.792 (2H, m), 6.948 (1H, dd, J=6.9 and 2.3 Hz), 7.186 (1H, s), 7.305 (4H, m), 7.678 (1H, ddd, J=4.6, 3.7 and 3.0 Hz), 7.778 (1H, m).

<실시예 100>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-벤조[b]푸라닐)-4-브로모옥신돌

-40℃ (조 온도)에서 무수 THF (2 ml) 중 벤조[b]푸란 (76.4 mg, 2.1 당량)에 n-BuLi (0.423 ml, 헥산 중 1.53M, 2.1 당량)을 가하였다. 얻은 밝은 황색 용액을 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (2 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (100.0 mg, 3.08×10⁻⁴ mol)을 가하였다. -40℃에서 9시간 동안 계속 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl (1.5 ml)을 가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl₃ 중 1% 내지 2% MeOH)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 (29.0 mg, 21%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 0.992 (6H, t, J=6.9 Hz), 1.256 (1H, brs), 2.581 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.596 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.736 (2H, m), 3.836 (2H, m), 6.919 (1H, s), 6.943 (1H, dd, J=7.3 and 10.3 Hz), 7.249 (4H, m), 7.374 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.552 (1H, m).

<실시예 101>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3-벤조[b]티에닐)-4-브로모옥신돌

-40℃ (조 온도)에서 무수 THF (2 ml) 중 3-브로모벤조[b]티오펜 (146.5 mg, 2.2 당량)에 t-BuLi (0.40 ml, 펜탄 중 1.70M, 2.1 당량)을 가하였다. 얻은 밝은 황색 용액을 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (2 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (100.0 mg, 3.08×10⁻⁴ mol)을 가하였다. -40℃에서 9시간 동안 계속 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl (1.5 ml)을 가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl₃ 중 1% 내지 2% MeOH)에 의해 정제하여 황색/갈색 분말로서 표제 화합물 (119.3 mg, 84%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 1.025 (6H, t, J=7.3 Hz), 2.616 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.656 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.705 (1H, m), 2.884 (1H, ddd, J=13.5, 7.9 and 7.9 Hz), 3.732 (1H, ddd, J=12.5, 7.6 and 4.9 Hz), 4.061 (1H, ddd, J=14.2, 7.6 and 7.6 Hz), 6.930 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.248 (3H, m), 7.393 (2H, m), 7.689 (1H, ddd, J 4.3, 2.6 and 2.6 Hz), 7.845 (1H, ddd, J=4.3, 2.6 and 2.6 Hz).

<실시예 102>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3-티에닐)-4-브로모옥신돌

-40℃ (조 온도) 질소 대기하에서 무수 THF (2 ml) 중 3-브로모티오펜 (105.5 mg, 2.1 당량)에 t-BuLi (0.38 ml, 2.1 당량, 펜탄 중 1.7M)을 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (2 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴

(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)을 가하였다. 얻은 적색 용액을 -40°C 에서 8시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (1.5 ml)을 가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl_3 중 1% 내지 2% MeOH)에 의해 정제하여 밝은 갈색 발포체로서 표제 화합물 (124.5 mg, 99%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 1.037 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.660 (4H, m), 2.724 (1H, m), 2.872 (1H, m), 3.736 (1H, ddd, $J=14.2$, 7.9 and 5.3 Hz), 4.017 (1H, ddd, $J=14.5$, 7.6 and 7.6 Hz), 6.893 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 6.902 (1H, dd, $J=7.3$ and 1.0 Hz), 7.157-7.269 (3H, m), 7.301 (1H, d, $J=5.3$ Hz).

<실시예 103>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(3-푸릴)-4-브로모옥신돌

-78°C (조 온도) 질소 대기하에서 무수 THF (2 ml) 중 3-브로모푸란 (95.1 mg, 2.1 당량)에 t-BuLi (0.38 ml, 2.1 당량, 펜탄 중 1.7M)을 교반하면서 가하였다. 1시간 동안 계속 교반한 후, 무수 THF (2 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)을 적가하였다. 얻은 적색 용액을 -40°C 에서 8시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (1.5 ml)을 가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl_3 중 1% 내지 2% MeOH)에 의해 정제하여 황색 고상물로서 표제 화합물 (103.3 mg, 85%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 1.207 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.618 (4H, q, $J=7.3$ Hz), 2.746 (2H, m), 3.809 (2H, m), 6.431 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.913 (1H, dd, $J=7.3$ and 1.6 Hz), 7.178-7.274 (3H, m), 7.398 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

<실시예 104>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-인돌릴)-4-브로모옥신돌

-78°C (조 온도) 질소 대기하에서 무수 THF (2 ml) 중 인돌 (39.7 mg, 1.1 당량)에 n-BuLi (0.22 ml, 1.1 당량, 헥산 중 1.53M)을 가하였다. 1시간 동안 계속 교반한 후, 약 30분 동안 용액에 CO_2 를 통과시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하고, 추가 30분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 백색/밝은 황색 고상물을 얻었으며, 이를 진공 (10 mmHg)하에 17시간 동안 방치하였다. 이렇게하여 건조된 고상물에 질소 대기하에서 무수 THF (2 ml)를 가하였다. 얻은 투명한 용액을 -78°C (조 온도)로 냉각시키고, t-BuLi (0.20 ml, 1.1 당량, 펜탄 중 1.7M)을 적가하였다. 무색 용액을 1시간 동안 교반하고, 무수 THF (2 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이사틴 (100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)을 적가하였다. 얻은 적색 용액을 -40°C 에서 7.5시간 동안 교반하였다. 이 용액에 H_2O (1.5 ml)를 가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 그후 포화 수성 NH_4Cl (1.5 ml)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl_3 중 1% 내지 1.5% MeOH)에 의해 정제하여 적색 오일로서 표제 화합물 (39.4 mg, 29%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 0.936 (6H, m, $J=6.9$ Hz), 2.564 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.622 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.735 (2H, m), 3.662 (1H, ddd, $J=11.9$, 5.6 and 5.6 Hz), 3.966 (1H, ddd, $J=14.2$, 6.9 and 6.9 Hz), 6.406 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.883 (1H, dd, $J=5.9$ and 3.0 Hz), 7.047 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.145 (1H, dt, $J=7.7$ and 1.0 Hz), 7.203-7.534 (4H, m), 9.530 (1H, brs).

<실시예 105>

1-(2-디에틸아미노에틸)-3-히드록시-3-(2-벤조티아졸릴)-4-브로모옥신돌

-78℃ (조 온도) 질소 대기하에서 무수 THF (2 ml) 중 벤조티아졸 (83.3 mg, 2.0 당량)에 n-BuLi (0.40 ml, 2.0 당량, 헥산 중 1.53M)을 교반하면서 가하였다. 얻은 밝은 황색 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 무수 THF (2 ml) 중 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-브로모이소탄 (100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)을 적가하였다. 얻은 적색 용액을 -78℃에서 7.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (1.5 ml)을 가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CHCl_3 중 1% 내지 3% MeOH)에 의해 정제하여 밝은 황색 고상물로서 표제 화합물 (20.7 mg, 15%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 1.014 (6H, t, $J=7.25$ Hz), 1.256 (1H, brs), 2.622 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 2.632 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.699 (1H, m), 2.807 (1H, m), 3.814 (1H, m), 3.881 (1H, m), 6.981 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.244 (2H, m), 7.308-7.488 (2H, m), 7.869 (1H, dd, $J=8.25$ and 1.3 Hz), 7.982 (1H, ddd, $J=7.9$, 0.7 and 0.7 Hz).

<실시예 106>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

실시예 55에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 62(1)의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌 (18.1 mg)로부터 표제 화합물 (10.9 mg, 74%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.02 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.88-2.57 (6H, m), 4.02-3.79 (2H, m), 6.93-6.86 (1H, m), 7.36-7.22 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.91 (1H, t, $J=7.1$ Hz).

<실시예 107>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌

실시예 56에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 실시예 106의 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-시아노-3-히드록시-3-(2-플루오로페닐)옥신돌로부터 표제 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.22 (6H, brs), 3.37-3.20 (6H, m), 4.30-4.10 (2H, m), 7.06-6.97 (1H, m), 7.42-7.20 (3H, m), 7.85-7.70 (2H, m), 7.92 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 8.27 (1H, s), 9.48 (1H, brs).

<실시예 108>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4,6-디클로로-3-아미노-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 61(1)에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4,6-디클로로-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌로부터 표제 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz: 히드로클로라이드) δ 1.18 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 3.22 (4H, q, $J=7.2$ Hz), 3.30-3.45 (2H, m), 4.15 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J=8.6$, 1.8 Hz), 7.43 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.91-7.96 (4H, m).

<실시예 109>

1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(페닐)옥신돌

(1) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(페닐)옥신돌

실시에 1에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-6-요오도-4-트리플루오로메틸이사틴 및 페닐마그네슘 브로마이드로부터 표제 화합물 (53%)을 제조하였다. 얻은 화합물을 역상 HPLC (물-아세트니트릴-트리플루오로아세트산)에 의해 더 정제하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz: 트리플루오로아세트이트) δ 0.95 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.51-2.58 (4H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 3.59-3.73 (1H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 4.05 (1H, br), 7.23-7.33 (5H, m), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, s).

(2) 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-(4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐)-3-히드록시-3-(페닐)옥신돌

참조예 21에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(2-디에틸아미노에틸)-4-트리플루오로메틸-6-요오도-3-히드록시-3-(페닐)옥신돌 (57.2 mg) 및 4-모르폴리노카르보닐-1-부틴 (31.1 mg)으로부터 표제 화합물 (65.2 mg, 88%)을 제조하였다. 얻은 화합물을 역상 HPLC (물-아세트니트릴-트리플루오로아세트산)에 의해 더 정제하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz: 트리플루오로아세트이트) δ 1.14-1.19 (6H, m), 2.68 (4H, s), 3.18-3.21 (4H, m), 3.28-3.29 (2H, m), 3.50-3.59 (6H, m), 3.98-4.15 (2H, m), 6.86 (1H, br), 7.15-7.18 (2H, m), 7.25-7.29 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.61 (1H, s), 9.50 (1H, br).

<실시에 110>

1-메틸-4,6-디클로로-3-(3-디에틸아미노프로폭시)-(2-나프틸)옥신돌

(1) 1-메틸-4,6-디클로로이사틴

THF (20 ml) 중 60% NaH (20.5 mg), 4,6-디클로로이사틴 (947 mg), 및 요오도메탄 (0.328 ml)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 1N 염산에 쏟아붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 헥산으로 세척하여 표제 화합물 (849 mg, 84%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3.12-3.11 (3H, m), 7.33-7.30 (2H, m).

(2) 1-메틸-4,6-디클로로-3-히드록시-(2-나프틸)옥신돌

실시에 1에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-메틸-4,6-디클로로이사틴 (250 mg) 및 2-나프틸 마그네슘 브로마이드로부터 표제 화합물 (59.1 mg, 1.5%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.18 (3H, s), 3.96 (1H, brs), 6.85 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.81-7.73 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

(3) 1-메틸-4,6-디클로로-3-(3-디에틸아미노프로폭시)-(2-나프틸)옥신돌

실시에 47에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-메틸-4,6-디클로로-3-히드록시-(2-나프틸)옥신돌 (59.1 mg)로부터 표제 화합물 (5.0 mg, 5%)을 제조하였다. 얻은 화합물을 역상 HPLC (물-아세트니트릴-트리플루오로아세트산)에 의해 더 정제하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz:트리플루오로아세트레이트) δ 1.19 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.03-1.89 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.40-3.07 (8H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.53-7.46 (3H, m), 7.91-7.84 (4H, m).

<실시예 111>

1-(5-아미노펜틸)-4-브로모-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

(1) 5-*t*-부틸디메틸실릴옥시-1-펜탄올

미네랄 오일 중 60% NaH (1 g, 25 mmol)를 헥산으로 세척하고 THF (50 ml)에 현탁시켰다. 0°C에서 이 현탁액에 1,5-펜탄디올 (2.62 ml, 25 mmol)을 적가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. *t*-부틸디메틸실릴 클로라이드 (3.77 g, 25 mmol)를 가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에테르와 5% K_2CO_3 에 분산시키고, 유기층을 분리하였다. 층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 4:1 내지 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.16 g, 58%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.60-3.67 (m, 4H), 1.37-1.65 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(2) 5-*t*-부틸디메틸실릴옥시-1-요오도펜탄

톨루엔 (40 ml) 및 아세토니트릴 (4 ml)의 용매 혼합물 중 이미다졸 (1.13 g, 16.6 mmol), 트리페닐 포스핀 (2.16 g, 8.24 mmol), 및 요오드 (1.92 g, 7.56 mmol)의 혼합물에 5-*t*-부틸디메틸실릴옥시-1-펜탄올 (1.5 g, 6.87 mmol)을 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 수성 Na_2SO_3 를 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.55 g, 69%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.61 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 3.20 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 1.85 (tt, 2H, $J=7.1$, 7.1 Hz), 1.41-1.57 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(3) 1-(5-*t*-부틸디메틸실릴옥시펜틸)-4-브로모-6-요오도이사틴

4-브로모-6-요오도이사틴 (450 mg, 1.32 mmol) 및 60% NaH (60 mg, 1.5 mmol)의 혼합물에 5-*t*-부틸디메틸실릴옥시-1-요오도펜탄 (600 mg, 1.83 mmol)을 가하였다. 혼합물을 4시간 동안 50°C에서 교반하고, 물 및 5% KHSO_4 를 가하였다. 혼합물을 톨루엔-에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 5% KHSO_4 로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 6:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (615 mg, 86%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.74 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 1.41-1.75 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

(4) 1-(5-*t*-부틸디메틸실릴옥시펜틸)-4-브로모-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 1에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(5-*t*-부틸디메틸실릴옥시펜틸)-4-브로모-6-요오도이사틴 (500 mg, 0.923 mmol) 및 2-나프틸마그네슘 브로마이드로부터 표제 화합물 (463 mg, 75%)을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73-7.86 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.6 Hz), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.55 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.35-1.57 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

(5) 1-(5-히드록시펜틸)-4-브로모-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

THF (5 ml) 중 1-(5-*t*-부틸디메틸실릴옥시펜틸)-4-브로모-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (450 mg, 0.67 mmol)의 용액에 THF (1 ml, 1 mmol) 중 1N *n*-테트라부틸암모늄 플루오라이드를 가하고, 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 5% KHSO₄를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 1:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (349 mg, 94%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73-7.86 (m, 4H), 7.70 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H, J=1.8, 8.7 Hz), 3.61-3.83 (m, 3H), 3.57 (dt, 2H, J=1.4, 6.3 Hz), 1.38-1.77 (m, 6H).

(6) 1-(5-메탄술폰닐옥시펜틸)-4-브로모-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

디클로로메탄 (5 ml) 중 1-(5-히드록시펜틸)-4-브로모-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (155 mg, 0.279 mmol) 및 트리에틸아민 (0.06 ml, 0.43 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.025 ml, 0.323 mmol)를 0°C에서 가하였다. 혼합물을 5분 동안 동일한 온도에서 교반하고, 물을 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 3:2)에 의해 정제하여 표제 화합물 및 디메실레이트의 혼합물 (116 mg)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75-7.86 (m, 4H), 7.71 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 4.14 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.63-3.84 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.39-1.50 (m, 2H).

(7) 1-(5-디-*t*-부톡시카르보닐아미노펜틸)-4-브로모-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

2-부타논 (2.5 ml) 중 조 1-(5-메탄술폰닐옥시펜틸)-4-브로모-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (85.9 mg), 디-*t*-부틸이미노디카르복실레이트 (102 mg, 0.469 mmol), K₂CO₃ (112 mg, 0.81 mmol), 및 미량의 KI의 혼합물을 환류 온도에서 3시간 동안 가열하였다. 포화 수성 NaCl을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (101 mg)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.70-7.87 (m, 5H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.12 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 3.60-3.82 (m, 2H), 3.53 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.32-1.85 (m, 6H), 1.48 (s, 18H).

(8) 1-(5-디-*t*-부톡시카르보닐아미노펜틸)-4-브로모-6-시아노-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실시예 55에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 1-(5-디-*t*-부톡시카르보닐아미노펜틸)-4-브로모-6-요오도-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (81.5 mg, 0.108 mmol)로부터 표제 화합물 (438 mg, 61%, 2단계)을 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.75-7.84 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.09 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 3.85 (s, 1H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.54 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.34-1.80 (m, 6H), 1.49 (s, 18H).

(9) 1-(5-*t*-부톡시카르보닐아미노펜틸)-4-브로모-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

t-부탄올 (1.5 ml) 중 1-(5-디-*t*-부톡시카르보닐아미노펜틸)-4-브로모-6-시아노-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (400 mg, 0.612 mmol)의 용액에 KOH 분말 (약 1 g)을 50°C에서 가하였다. 혼합물을 30분 동안 동일한 온도에서 교반하고,

셀라이트 패드를 통해 통과시켰다. 셀라이트를 THF로 세척하고, 여액을 농축하였다. 잔여물을 물과 에틸 아세테이트에 분산시키고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 2:3 내지 1:4)에 의해 정제하여 표제 화합물 (321 mg, 92%)을 얻었다.

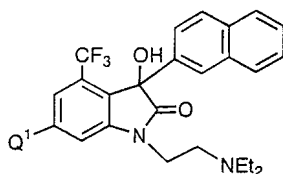
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.74-7.87 (m, 5H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.26 (brs, 1H), 7.15 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 5.81 (brs, 1H), 4.63 (br, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.68-3.81 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.38-1.54 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

(10) 1-(5-아미노펜틸)-4-브로모-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌

실온에서 2시간 동안 1-(5-*t*-부톡시카르보닐아미노펜틸)-4-브로모-6-카르바모일-3-히드록시-3-(2-나프틸)옥신돌 (292 mg, 0.0511 mmol)을 디옥산 중 4N HCl로 처리한 후, 농축 건조함으로써 표제 화합물의 히드로클로라이드 (220 mg, 85%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 히드로클로라이드) δ 8.40 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76-7.92 (m, 9H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.07 (s, 1H), 3.69-3.86 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 2H), 1.51-1.74 (m, 4H), 1.32-1.40 (m, 2H).

실시예 51 내지 111에서 얻은 화합물의 구조는 아래에 도시되어 있다.



실시예 51: $\text{Q}^1 = 4\text{-모르폴리노카르보닐-1-부티닐}$

실시예 52: $\text{Q}^1 = 3\text{-디메틸아미노-1-프로피닐}$

실시예 53: $\text{Q}^1 = 4\text{-디에틸카르바모일-1-부티닐}$

실시예 54: $\text{Q}^1 = 4\text{-카르복시-1-부티닐}$

실시예 55: $\text{Q}^1 = \text{시아노}$

실시예 58: $\text{Q}^1 = \text{모르폴리노카르보닐}$

실시예 65: $\text{Q}^1 = 4\text{-카르바모일-1-부티닐}$

실시예 66: $\text{Q}^1 = 3\text{-아미노-1-부티닐}$

실시예 67: $\text{Q}^1 = 3\text{-에틸우레이도-1-프로피닐}$

실시예 68: $\text{Q}^1 = 3\text{-메탄술폰닐아미노-1-프로피닐}$

실시예 69: $\text{Q}^1 = 4\text{-(2-히드록시에틸카르바모일)-1-부티닐}$

실시예 71: Q^1 = 모르폴리노카르보닐-에틸닐

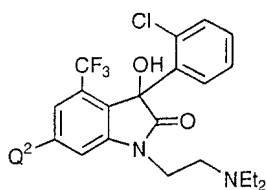
실시예 79: Q^1 = 에톡시카르보닐

실시예 80: Q^1 = 디메틸카르바모일

실시예 81: Q^1 = (2-히드록시에틸)카르바모일

실시예 82: Q^1 = 히드록시메틸

실시예 83: Q^1 = 메틸카르바모일



실시예 70: Q^2 = 4-모르폴리노카르보닐-1-부티닐

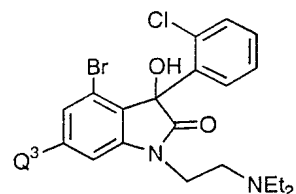
실시예 75: Q^2 = 3-메탄술폰닐아미노-1-프로피닐

실시예 77: Q^2 = 4-(2-히드록시에틸카르바모일)-1-부티닐

실시예 89: Q^2 = 3-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-프로피닐

실시예 90: Q^2 = 3-(2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일)-1-프로피닐

실시예 93: Q^2 = 3-에틸우레이도-1-프로피닐

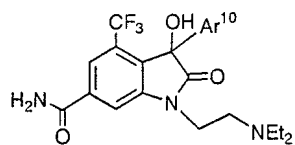


실시예 84: Q^3 = 카르바모일

실시예 85: Q^3 = 3-에틸우레이도-1-프로피닐

실시예 86: Q^3 = 3-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)-1-프로피닐

실시예 87: Q^3 = 3-(2-옥소-1,3-옥사졸린-3-일)-1-프로피닐



실시예 56: $\text{Ar}^{10} = 2\text{-나프틸}$

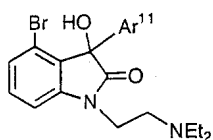
실시예 78: $\text{Ar}^{10} = 2\text{-클로로페닐}$

실시예 91: $\text{Ar}^{10} = 2,4\text{-디클로로페닐}$

실시예 92: $\text{Ar}^{10} = 2,4\text{-디플루오로페닐}$

실시예 94: $\text{Ar}^{10} = 2,5\text{-디클로로페닐}$

실시예 107: $\text{Ar}^{10} = 2\text{-플루오로페닐}$



실시예 97: $\text{Ar}^{11} = 3\text{-피리딜}$

실시예 98: $\text{Ar}^{11} = 3\text{-퀴놀리닐}$

실시예 99: $\text{Ar}^{11} = 2\text{-벤조[b]티에닐}$

실시예 100: $\text{Ar}^{11} = 2\text{-벤조[b]푸릴}$

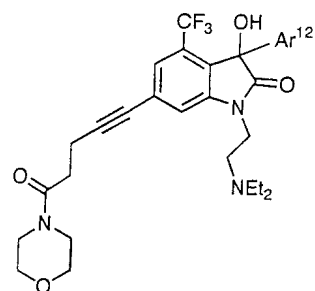
실시예 101: $\text{Ar}^{11} = 3\text{-벤조[b]티에닐}$

실시예 102: $\text{Ar}^{11} = 3\text{-티에닐}$

실시예 103: $\text{Ar}^{11} = 3\text{-푸릴}$

실시예 104: $\text{Ar}^{11} = 2\text{-인돌릴}$

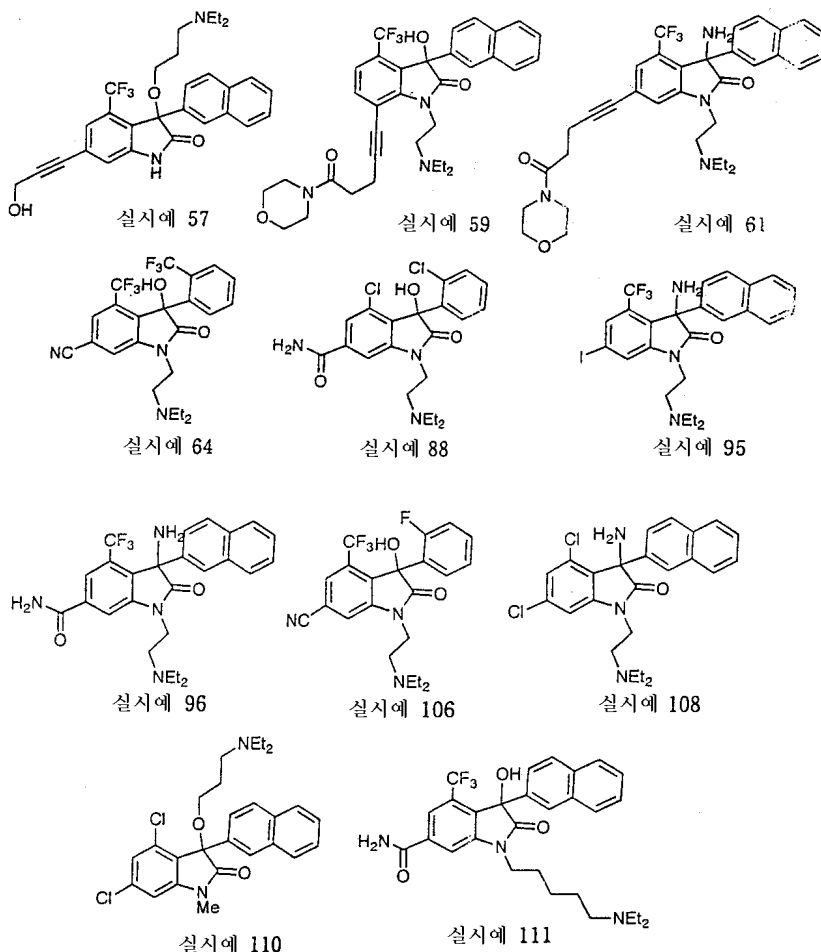
실시예 105: $\text{Ar}^{11} = 2\text{-벤조티아졸릴}$



실시예 62: Ar¹² = 2-플루오로페닐

실시예 63: Ar¹² = 2-트리플루오로페닐

실시예 109: Ar¹² = 페닐



<실험 1>

생물학적 활성

본 발명의 화합물을 문헌 [R. G. Smith et al., Science, 260, 1640 (1993)]에 기재된 방법에 따라 시험관내에서 래트 뇌하수체 세포로부터 그의 성장호르몬 방출촉진 활성에 대하여 평가하였다.

생후 7주 위스타(Wistar)/ST 수컷 래트로부터 꺼낸 뇌하수체를 HBSS (Hank's balanced salt solution)로 3회 세척하고, 가위를 이용하여 작은 조각 (약 1 mm²)으로 잘랐다. 조직을 15 ml짜리 둥근 바닥 원심분리 튜브로 옮기고, HBSS (10 ml×3)로 세척하였다. 효소 용액 (뇌하수체당 0.1 ml)을 가하고, 세포 분산액을 37℃ 수조에 약 20 내지 30분 동안 두었으며, 그 동안 5분 마다 피펫을 이용하여 분해된 혼합물을 위 아래로 혼합하여 현탁액을 만들었다. 얻은 세포 현탁액을 2 내지 3분 동안 실온에서 1200 rpm으로 원심분리하고, 상등액을 제거하였다. 배양 매질을 가하고, 얻은 세포 현탁액을 2 내지 3분 동안 실온에서 1200 rpm으로 다시 원심분리하고, 상등액을 제거하였다. 이 과정을 2번 더 반복하였다. 얻은 세포 현탁액의 분취액 (0.1 ml)을 웰 당 2×10⁴ 세포수로 96-웰 플레이트의 각 웰에 두고, 37℃ 5% CO₂ 대기하에서 5일 동안 배양하였다.

배양 매질을 제거하고, 분석 매질 (0.1 ml)을 가하였다. 1.5시간 동안 계속 배양하고, 세포를 분석 매질로 세척하였다. 시험 화합물 용액 (0.1 ml)을 가하고, 37℃ 5% CO₂ 대기하 배양기에서 15분 동안 반응시켰다. 상등액을 회수하고, 존재하는 GH 함량을 RIA (방사면역측정법, radioimmunoassay)에 의해 측정하였다. 용액의 분취액을 RIA 완충액 (1% BSA, 0.1% NaN₃ 및 25 mM EDTA를 함유하는 PBS (pH 7.3)로 이루어짐)에 의해 0.05 ml로 희석하였다. 희석된 용액, [¹²⁵I]-표지된 GH 용액 (0.05 ml, 약 10,000 cpm), 및 래트 GH (0.05 ml)에 대한 토끼 항혈청 (1:10,000)을 RIA를 위한 96-웰 플레이트의 각 웰에 두고, 혼합물을 3일 동안 4℃에서 배양하였다. 단백질 A를 함유하는 세포막 분획을 가하고, 혼합물을 20분 동안 방치하고 원심분리하였다. 상등액을 제거하고, 침전물을 RIA 완충액으로 세척하였다. 침전물 중 ¹²⁵I 함량을 측정하였다. 표준 GH 시료를 이용하여 만든 표준 곡선으로부터 시료 중 GH 농도를 계산하였다.

시험 화합물의 EC₅₀ 값은 하기 수학적식 (여기서, X는 시험 화합물의 농도이고, Y는 주어진 분석에서의 GH농도이고, B는 EC₅₀ 값임)으로부터 회귀법을 이용하여 결정하였다. C는 시험 화합물의 부재시 회귀법으로 계산된 GH 농도를 의미하며, A+ C는 시험 화합물이 최대량으로 존재하는 경우 회귀법으로 계산된 GH 농도를 의미한다.

수학적식 1

$$Y = \frac{AX}{B+X} + C$$

여기에서 사용된 배양 매질은 10% 말혈청, 2.5% 소태아혈청, 1% 비필수아미노산, 0.01% 스트렙토마이신 및 페니실린 (100 IU/ml)을 함유하는 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)으로 이루어졌다. 25 mM HEPES 완충액을 가하여 상기 기재된 배양 매질의 pH를 7.3로 조절하고, 얻은 용액을 분석 매질로서 사용하였다. 시험 화합물의 일정량을 DMSO에 용해시키고 (이 단계에서의 화합물의 농도는 분석에서의 최종 농도보다 1000배 더 높음), 분취액 (0.001 ml)을 분석 매질 (1 ml)에 가하였다. 얻은 혼합물을 시험 화합물 용액으로서 사용하였다. 0.8% NaCl, 0.037% KCl, 0.9% 글루코스, 0.01% 스트렙토마이신, 페니실린 (100 IU/ml), 및 0.7 mM Na₂HPO₄ 및 10 mg/ml 수성 CaCl₂ 용액 (0.226 ml)을 함유하는 25 mM HEPES 완충액 (pH 7.4, 40 ml)에 콜라게나제 (400 mg), DNase 타입 I (1 mg), 및 BSA (1 g)를 용해시켰다. 25 mM HEPES 완충액을 가하여, 얻은 용액의 최종 부피를 50 ml로 조절하고, 0.00022 mm 필터를 통해 여과하여 멸균하였다. 얻은 혼합물을 효소 용액으로서 사용하였다.

상기 기재된 조건하에서 GH 방출촉진 효능에 대해 실시예 21, 70, 74 및 91의 화합물을 평가하였으며, 그 결과 EC₅₀ 값이 각각 4, 5, 0.5 및 1.2 nM이었다.

<실험 2>

생물학적 활성

실시예 74의 화합물 (10 mg/kg/일 ×2)을 9일 동안 생후 11주 F 344/N 래트 (6/군)에게 경구로 투여하고, 각 래트의 체중 증가를 측정하였다. 약물-투여 군은 체중 19.5±2.1 g (p<0.01)의 유의적 증가를 나타낸 반면, 증류수-투여 군은 13.5±2.3 g을 나타냈다.

<제형 실시예>

정제의 제조

실시예 91의 화합물 (10 mg), 락토오스 (72.5 mg), 옥수수전분 (30 mg), 및 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘 (5 mg)을 혼합하고, 히드록시프로필 셀룰로오스 (2 mg)의 수용액으로 덩어리를 만든 후, 스테아르산마그네슘과 혼합하였다. 얻은 혼합물을 120 mg의 정제로 타정하였다.

산업상 이용 가능성

본 발명은 성장호르몬 방출촉진제로 유용한 옥신돌 유도체 또는 그의 프로드러그, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 제공할 수 있다.