(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 217/20

(45) 공고일자 2002년04월24일
(11) 등록번호 10-0311577
(24) 등록일자 2001년09월26일

(21) 출원번호 10-1996-0701523
(22) 출원일자 1996년03월23일
번역문제출일자 1996년03월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US1994/09314
(86) 국제출원일자 1994년08월19일
(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 그루지야 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 리투아니아 라트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로베니아 슬로바키아 AP ARIPO특허 : 케냐 말라위 수단
EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고

(65) 공개번호 특1996-0704836
(43) 공개일자 1996년10월09일
(87) 국제공개번호 WO 1995/08528
(87) 국제공개일자 1995년03월30일

(30) 우선권주장 08/126614 1993년09월24일 미국(US)
08/259797 1994년06월15일 미국(US)

(73) 특허권자 메렐 파마슈티칼스 인크.
미합중국 오하이오 (우편번호 : 45215-6300)신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110
(72) 발명자 매튜즈, 도날드, 피.
미합중국 46250 인디아나주 인디아나폴리스 와와씨 드라이브 7736
비톤티, 알란, 제이.
미합중국 45039 오하이오주 마이네빌 마리너 레인 8204
반 식클, 윌리엄, 에이.
미합중국 45140 오하이오주 러브랜드 파인블러프 드라이브 417
카플란, 도날드, 에이.
미합중국 90292 캘리포니아주 마리나 델 레이 1/2 플리트 스트리트 109
(74) 대리인 주성민

심사관 : 고태욱

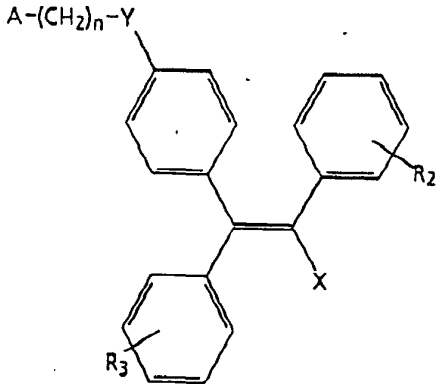
(54) 치료용 트리아릴-에틸렌 유도체

명세서

<1> 본 발명은 항종양제, 항아테롬성 동맥경화제 및 저콜레스테린혈증제로서 유용한 신규 트리아릴-에틸렌 유도체에 관한 것이다.

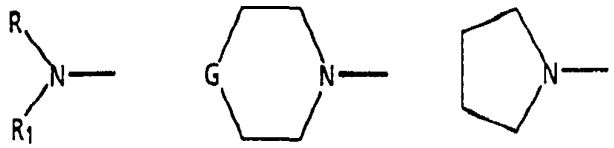
<2> 영국 특허 명세서 제1 099 093호; 유럽 특허출원 제0 002 097호; Journal of Biological Chemistry, 259, 4223-4229 (1984); Journal of Medicinal Chemistry, 10, 84-86 (1967); Rational Basis for Chemotherapy, 195-210 (1983); Biochemical and Biophysical Research Communications, 100, 1353-1360 (1981); Clinical Endocrinology and Metabolism, 57, 373-379 (1983); Cancer Treatment Reviews, 3, 205-216 (1976); Pharm, Ther., 15, 467-519 (1982); European Journal of Cancer, 10, 747-749 (1974); 및 미합중국 특허 제2,914,563호에는 종양의 치료에서의 사용을 포함하는, 소정의 성질의 트리아릴-에틸렌 유도체를 기재하고 있다. 본 발명은 선행 기술보다 예기치 않은 가운데 우수한 특성을 가지는 트리아릴-에틸렌 유도체를 제공한다.

<3> 본 발명은 하기 일반식(I)의 신규 트리아릴-에틸렌 유도체, 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다:



<5> 식중에서,

<6> A 는 일반식

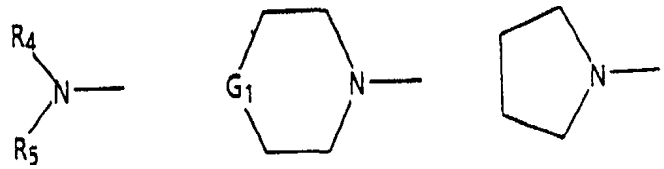


<8> 의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

<9> n 은 4 내지 12 의 정수이고,

<10> R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

<11> R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식

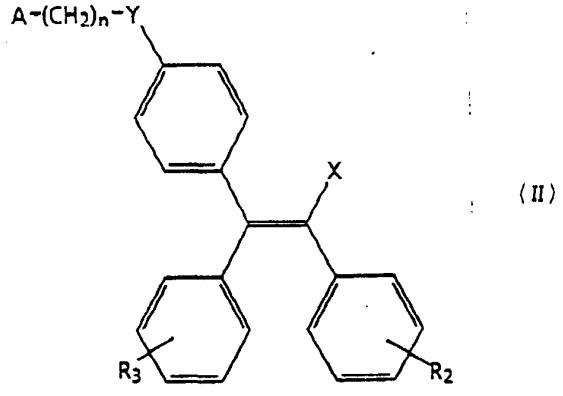


<13> 의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고: G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며: p 는 정수 4 내지 12임)이고,

<14> X 는 클로로 또는 브로모이고,

<15> Y 는 O 또는 NH 이다.

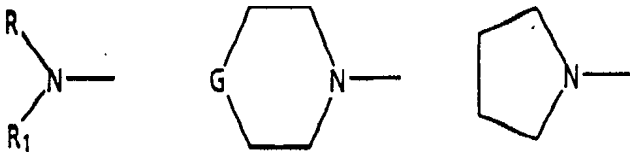
<16> 또한 본 발명은 하기 일반식(II)의 트리아릴-에틸렌 유도체 및 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다:



(II)

<18> 식중에서,

<19> A 는 일반식

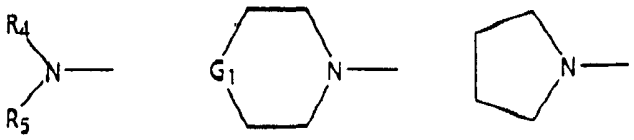


<21> 의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

<22> n 은 4 내지 12 의 정수이고;

<23> R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고;

<24> R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_PA_1$ (이때, A_1 은 일반식



<26> 의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며: p 는 정수 4 내지 12임)이고;

<27> X 는 클로로 또는 브로모이고,

<28> Y 는 O 또는 NH 이다.

<29> 본 발명의 다른 구현예는 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효한 항종양제 (antineoplastic)의 양을 종양 질환상태로 고통을 받는 환자에게 투여함을 포함하는 치료 방법이거나 종양 질환상태로 고통받는 환자의 종양의 성장을 제어하는 방법이다.

<30> 본 발명의 다른 구현예는 일반식(1) 또는 (11)의 화합물의 예방상 유효한 항종양제의 양을 종양 질환상태에 걸릴 위험이 있는 환자에게 투여함을 포함하는 예방적 치료 방법이다.

<31> 본 발명의 다른 구현예는 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효한 저콜레스테린혈중량을 고콜레스테린혈중으로 고통받는 환자에게 투여함을 포함하는 치료 방법이다.

<32> 본 발명의 다른 구현예는 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효한 항아테롬성 동맥경화제의 양을 아테롬성 동맥경화증으로 고통받는 환자에게 투여함을 포함하는 치료 방법이다.

<33> 본 발명의 다른 구현예는 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효한 저콜레스테린혈중량 또는 치료상 유효한 항아테롬성 동맥경화제를 고콜레스테린혈중 및 아테롬성 동맥경화중으로 고통받는 환자에게 투여함을 포함하는 치료 방법이다.

<34> 발명의 상세한 설명

<35> 본 명세서에서 사용된 용어 "C_1-C_4 알킬" 이란 포화, 직쇄 또는 측쇄, 1 내지 4 개의 탄소원자를 가지는 탄화수소 라디칼을 말하며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸 등을 포함한다.

<36> 본 명세서에서 사용된 표시 "〰" 은 입체화학이 지정되지 않은 결합을 의미한다.

<37> 본 명세서에서 사용된 용어 "할로겐" 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자이다.

<38> 본 명세서에서 사용된 용어 "C_1-C_4 알콕시" 란 옥시기를 포함하는 C_1-C_4 알킬을 말하며, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, n-부톡시, 이소프로폭시, 이소부톡시, t-부록시 등을 포함한다.

<39> 본 명세서에서 사용된 용어 "히드록시" 또는 "히드록시기"는 -OH 라디칼을 말한다.

<40> 본 명세서에서 사용된 용어 "$(CH_2)n$" 는 4 내지 12 개의 탄소원자를 포함하는 직쇄 알킬렌 라디칼을 말하며, 예컨대, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실 및 도데실이 있다.

<41> 본 명세서에서 사용된 용어 "$(CH_2)p$" 는 4 내지 12 개의 탄소원자를 포함하는 직쇄 알킬렌 라디칼을 말하며, 예컨대, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실 및 도데실이 있다.

<42> 본 명세서에서 사용된 용어 "그의 제약상 허용가능한 부가염"이란 산 부가염 또는 염기 부가염을 말한다.

<43> "제약상 허용가능한 산 부가염"이란 표현은 일반식(I) 또는 그의 임의의 중간물질로 표시한 염기 화합물의 임의의 무독성 유기 또는 무기 산 부가염을 의미한다. 적절한 염을 형성하는 무기산의 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산과 인산, 및 오르토인산 일수소나트륨과 황산수소칼륨 등의 산 금속염이 있다. 적절한 염을 형성하는 유기산의 예는 모노-, 디- 및 트리-카르복실산을 포함한다. 이와 같은 산의 예를들면, 아세트산, 글리콜산, 유산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 구연산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 히드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산, 및 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산 및 2-히드록시에탄 술폰산 등의 술폰산이 있다. 모노- 또는 디-산 염중 어느 것이나 형성될 수 있고, 이와 같은 염들은 수화 또는 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다.

<44> 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물들은 기하 이성질체로서 존재한다. 일반식(I) 및 일반식(II)에 표시된 화합물중 하나에 대해 본 명세서에서 언급할 때는 특수한 기하 이성질체를 포함하여 언급하는 것이다. 특수한 기하 이성질체는 실리카겔상에서의 크로마토그래피, 역상 흡착제상에서의 크로마토그래피 또는 분별 재결정화 등의 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 회수할 수 있다. 당업자에 공지되어 있듯

이 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물들의 이성질체에 대한 (E)- 및 (Z)- 의 칸-인골드-프레로그(Cahn-Ingold-Prelog) 표시는 Y, X, n, p, A, R_2 및 R_3 의 성질에 의존한다. 당업자에게 명백하듯이 치환기 R_3 가 $-Y(CH_2)_pA_1$ 이고, p=n 및 A=A_1, 인 일반식(I) 또는 (II)의 화합물들은 기하 이성질체로서 존재하지 않는다.

<45> 본 발명이 포함하는 화합물들의 구현예는 하기를 포함한다:

<46> (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<47> (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<48> (E)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<49> (Z)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<50> (E)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페틸]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<51> (Z)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<52> (E)-1-[4-(7-디에틸아미노헵톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<53> (Z)-1-[4-(7-디에틸아미노헵톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<54> (E)-1-[4-(8-디에틸아미노옥톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<55> (Z)-1-[4-(8-디에틸아미노옥톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<56> (E)-1-[4-(9-디에틸아미노노녹시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<57> (Z)-1-[4-(9-디에틸아미노노녹시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<58> (E)-1-[4-(10-디에틸아미노데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<59> (Z)-1-[4-(10-디에틸아미노데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<60> (E)-1-[4-(11-디에틸아미노운데콕시)페닐-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<61> (Z)-1-[4-(11-디에틸아미노운데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<62> (E)-1-[4-(12-디에틸아미노도데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<63> (Z)-1-[4-(12-디에틸아미노도데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<64> (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부틸아미노)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<65> (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부틸아미노)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<66> (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-브로모-에틸렌;

<67> (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-브로모-에틸렌;

<68> (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부틸아미노)페닐]-1,2-디페닐-2-브로모-에틸렌;

<69> (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부틸아미노)페닐]-1,2-디페닐-2-브로모-에틸렌;

<70> 1,1,-비스-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<71> (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<72> (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<73> (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-페닐-2-(4-히드록시)페닐-2-클로로-에틸렌;

<74> (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-페닐-2-(4-히드록시)페닐-2-클로로-에틸렌:

<75> (E)-1-[4-(4-에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<76> (Z)-1-[4-(4-에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<77> (E)-1-[4-(4-메틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<78> (Z)-1-[4-(4-메틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<79> (E)-1-[4-(4-프로필아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<80> (Z)-1-[4-(4-프로필아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<81> (E)-1-[4-(4-디메틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<82> (Z)-1-[4-(4-디메틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌:

<83> (E)-1-[4-(4-디프로필아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<84> (Z)-1-[4-(4-디프로필아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<85> (E)-1-[4-(4-디메틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<86> (Z)-1-[4-(4-디메틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<87> (E)-1-[4-(4-디프로필아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<88> (Z)-1-[4-(4-디프로필아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<89> (E)-1-[4-[4-(피페리딘-1-일)-부톡시]페닐]-1,2-디페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<90> (Z)-1-[4-[4-(피페리딘-1-일)-부톡시]페닐]-1,2-디페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<91> (E)-1-[4-[4-(피페라진-1-일)-부톡시]페닐]-1,2-디페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<92> (Z)-1-[4-[4-(피페라진-1-일)-부톡시]페닐]-1,2-디페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌;

<93> (E)-1-4-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-부톡시]페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<94> (Z)-1-[4-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-부톡시]페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<95> (E)-1-[4-(4-모르폴린-1-일)-부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

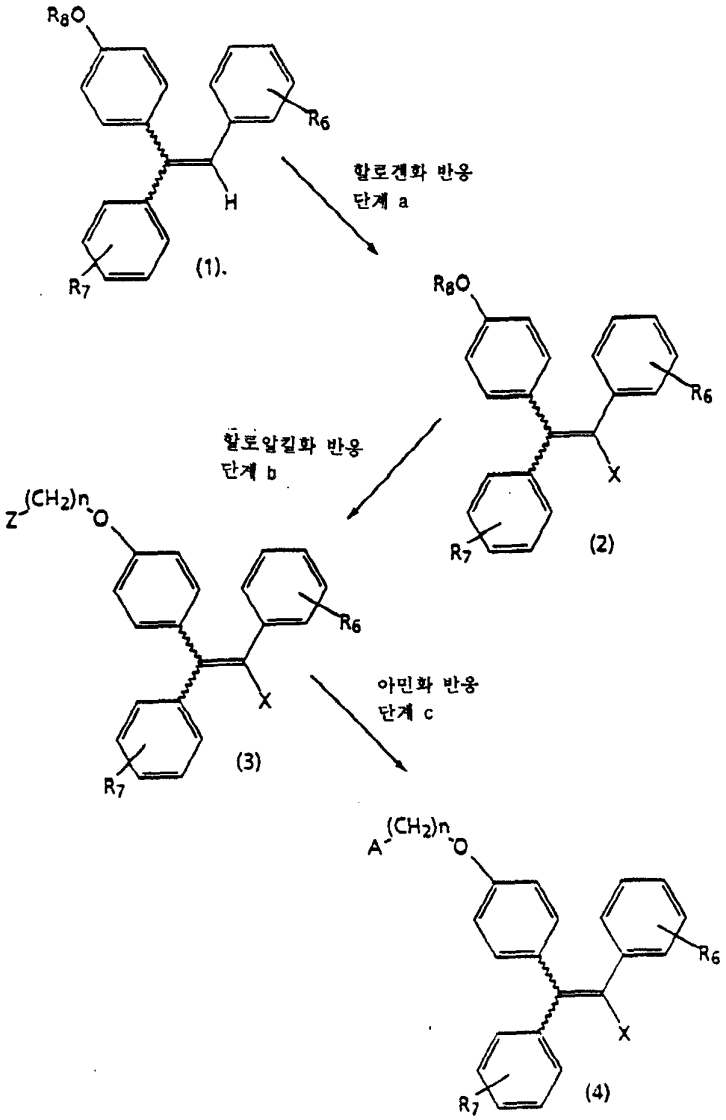
<96> (Z)-1-[4-(4-모르폴린-1-일)-부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

<97> (E)-1-[4-(4-피롤리딘-1-일)-부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌;

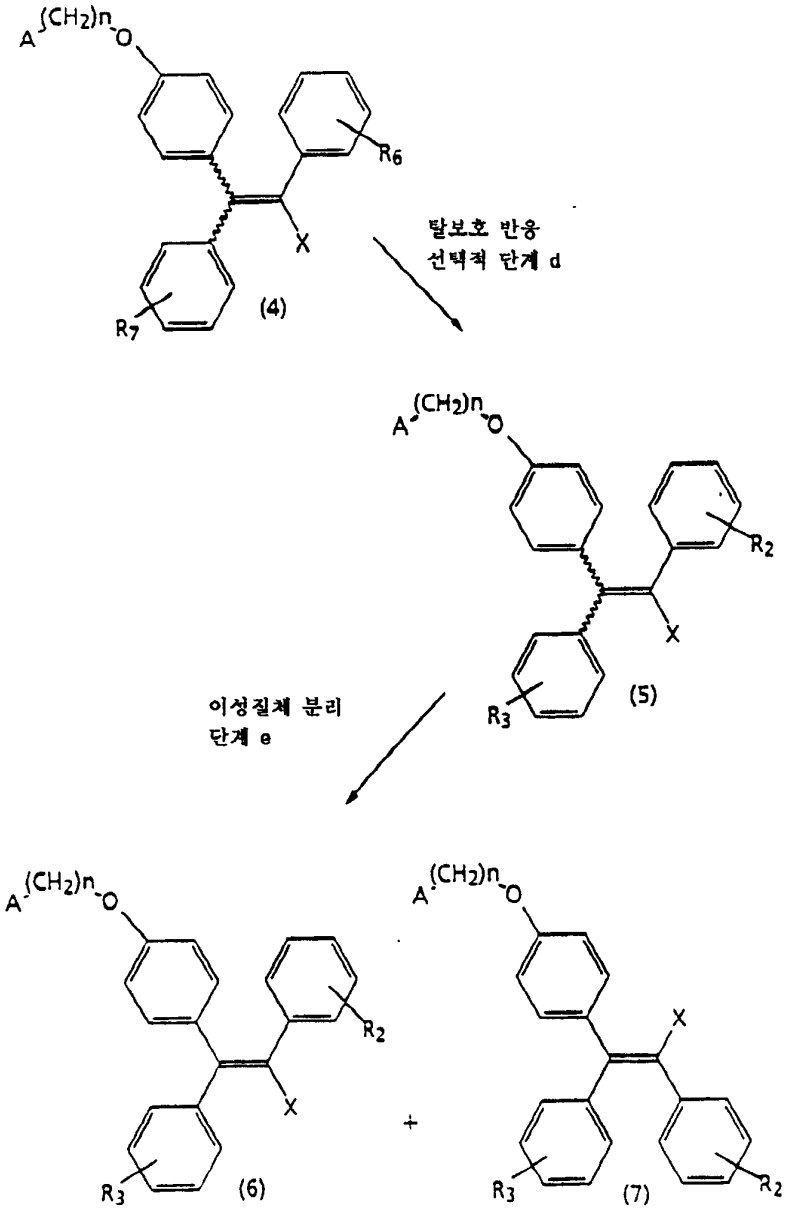
<98> (Z)-1-[4-(4-피롤리딘-1-일)-부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌.

<99> Y 가 O 인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물들은 하기 반응도식 A 에 도시된 대로 제조할 수 있다. 다른 특별한 지시가 없다면 모든 치환기는 이전에 정의된 대로이다. 시약 및 출발물질들은 당업자에게 용이하게 사용될 수 있다.

<100> 반응도식 A



<102> 반응도식 A (계속)



<104> 반응도식 A, 단계 a 에서 구조식(1)의 적절한 트리아릴-에틸렌을 염소화 또는 브롬화하여 구조식(2)의 할로트리아릴-에틸렌을 수득한다.

<105> 구조식(1)의 적절한 트리아릴-에틸렌은 R_8 이 수소 또는 적절한 히드록시 보호기이고; R_6 은 R_2 의 정의와 동일하거나, 탈보호반응후 R_2 가 히드록시기인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제공하는 적절히 보호된 히드록시이며; 및 R_7 은 R_3 의 정의와 동일하거나, 탈보호반응후 R_3 이 히드록시기인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제공하거나 또는 R_3 이 $-O(CH_2)_PA_1$ (단, p=n 및 $A=A_1$ 임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제조하기 위한 중간물질을 제공하는 적절히 보호된 히드록시이고; 또는 R_7 은 R_3 이 $-O(CH_2)_PA_1$ (단, $p \neq n$ 및 $A=A_1$ 이거나 $A \neq A_1$ 임)이거나, 또는 R_3 이 $-O(CH_2)_PA_1$ (단, p=n 및 $A \neq A_1$임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제조하기 위한 중간물질을 제공하는 연속적인 방법에서 제거하도록 하는 적절히 보호된 히드록시인 것이다. 벤질, p-메톡시벤질, 메틸, t-부틸디메틸실릴 및 아세틸 등의 적절한 히드록시 보호기의 선택, 사용, 제거 및 연속적인 제거는 당업계에 잘 공지되어 인식되어 있고, T.Greene 에 의한 Protecting Groups in Organic Synthesis 에 기재되어 있다.

<106> 예컨대, 구조식(1)의 적절한 트리아릴-에틸렌은 클로로포름 또는 디클로로메탄 등의 적절한 용매에서 과량의 염소, 브롬, N-클로로숙신이미드 또는 N-브로모숙신이미드와 접촉반응시킨다. 이 반응은 상온 내지 용매의 환류 온도에서 진행된다. 1-72 시간동안 교반후 생성물을 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제한다. 예컨대, 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 생성물을 적절한 유기 용매로 용리한 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있다. 수득한 물질을 적절한 유기 용매로부터 재결정화에 의해 추가로 정제하여 구조식(2)의 할로-트리아릴-에틸렌을 수득한다.

<107> 당업자에게 인식되어 있듯이, 구조식(2)의 할로-트리아릴-에틸렌을 R_8 이 적절한 히드록시 보호기인 구조식(1)의 트리아릴-에틸렌으로부터 유도할 때, 보호기는 단계 b 를 진행하기 전에 제거한다. 구

조식(2)의 할로-트리아릴-에틸렌을 R_8 이 적절한 보호기이고, R_7 이 적절히 보호된 히드록시기인 구조식(1)의 트리아릴-에틸렌으로부터 유도할 때, 보호기들은 단계 b 가 진행되기 전에 제거되거나 연속적인 방법으로 제거할 수 있다. 보호기를 연속적인 방법으로 제거할 때, 중간물질은 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, $p \neq n$ 및 $A=A_1$ 이거나 $A \neq A_1$임)이고, R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A \neq A_1$임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제조하기 위해 제공된다.

<108> 반응도식 A, 단계 b 에서 구조식(2)의 할로-트리아릴-에틸렌은 구조식(3)의 ω-할로알콕시-트리아릴-에틸렌을 형성하기 위해 적절한 디할로알칸과 접촉한다.

<109> 적절한 디할로알칸인 $Z(CH_2)_nZ_1$ 은 Z 및 Z_1 이 각각 염소원자, 브롬원자, 또는 요오드 원자이고, n 은 4 내지 12의 정수이며, 일반식(I) 및 일반식(II)의 최종 생산물에서 목적하는 n 에 상응한다.

<110> 예컨대, 구조식(2)의 할로-트리아릴-에틸렌은 적절한 디할로알칸의 1.1 내지 10 배인 과량의 몰량과 접촉반응한다. 이 반응은 에톡시화나트륨, 메톡시화나트륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 및 탄산나트륨 등의 적절한 염기의 존재하에서 진행된다. 이 반응은 에탄올, 메탄올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 또는 디메틸술포시드 등의 용매에서 진행된다. 이 반응은 0℃ 내지 용매의 환류온도에서 진행된다. R_8 이 수소이고, R_7 이 히드록시기인 구조식(2)의 화합물의 경우에, 적절한 디할로알칸 및 적절한 염기의 1.1 몰 당량이 R_7 이 히드록시기인 일반식(I) 및 일반식(II)인 화합물을 제조하는데 사용된다. R_8 이 수소이고, R_7 이 히드록시기인 구조식(2)의 화합물의 경우에, 적절한 디할로알칸 및 적절한 염기의 2 내지 10 몰 당량의 사용은 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A=A_1$임)인 일반식(I) 및 일반식(II)인 화합물을 제조시 중간물질인 비스-ω-할로알콕시-트리아릴-에틸렌을 생성한다. 구조식(3)의 ω-할로알콕시-트리아릴-에틸렌은 증발 및 추출에 의한 반응 영역으로부터 분리할 수 있고, 크로마토그래피 및 재결정화 등의 당업계에 공지된 방법들에 의해 정제할 수 있다.

<111> 반응도식 A의 단계 c에서, 구조식(3)의 ω-할로알콕시-트리아릴-에틸렌은 적절한 아민, R 및 R_1 이 상기 정의와 동일한 $HNRR_1$, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 4-메틸피페라진, 또는 피롤리딘과 접촉반응하여 구조식(4)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제조한다.

<112> 예컨대, 구조식(2)의 ω-할로알콕시-트리아릴-에틸렌은 에탄올, 메탄올, 물, 에탄올/물 혼합물 또는 메탄올/물 혼합물 등의 용매에서 적절한 아민의 다량의 몰량과 접촉반응한다. 다량인 몰량의 아민은 반응에서 방출된 산을 포획하는 염기로서도 작용할 수 있다. 이 반응은 요오드화칼륨 등의 적절한 촉매의 존재에서 진행될 수 있다. 반응용기는 휘발성 아민의 증발을 막기 위하여 밀봉될 수 있다. 반응 혼합물을 40 내지 100℃로 가열한다. R_7 이 ω-할로알콕시기인 구조식(3)의 화합물의 경우에, 적절한 아민의 부가부분의 사용은 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A=A_1$임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물인 비스-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 생성한다. 생성물은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제할 수 있다. 예컨대, 반응 혼합물은 진공하에 농축할 수 있고, 염 형성, 적절한 용매로 용리한 크로마토그래피 또는 적절한 유기 용매로부터의 재결정화 등 당업계에 공지된 기술에 의해 정제한다.

<113> 반응도식 A에서 단계 a 는 단계 b 및 c 가 실시되기 전후에 실시될 수 있다.

<114> 반응도식 A 의 선택적인 단계 d 에서 R_6 또는 R_7 이 보호된 히드록시기인 구조식(4)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌의 경우에 탈보호되어 R_2 또는 R_3 각각, 또는 R_2 및 R_3 이 일반식(I) 및 일반식(II)의 최종 생성물에서 목적하는 바와 같이 히드록시인 구조식(5)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제공할 수 있다. 당업자에게 인식되어 있듯이, R_3 이 히드록시인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물들은 반응도식 A 의 단계들을 연속적으로 진행함으로써 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, $p \neq n$ 및 $A=A_1$ 또는 $A \neq A_1$)이거나, R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A \neq A_1$)인 일반식(I) 및 일반식(II)인 화합물을 제조하기 위한 중간물질로서 사용될 수 있다.

<115> 적절한 히드록시 보호기의 선택, 이용, 제거 및 연속적인 제거는 공지되어 있고, 당업계에 인식되어 있으며, T. Greene 에 의한 Protecting groups in Organic Synthesis 에 기재되어 있다.

<116> 반응 도식 A 의 단계 e 에서 구조식(4) 또는 (5)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌의 이성질체들을 분리하여 구조식(4) 또는 (5)의 (E)-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌 및 구조식(4) 또는 (5)의 (Z)-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제조할 수 있다.

<117> 예컨대, 구조식(5)의 화합물들의 이성질체들은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 또는 염의 재결정화에 의해 분리 및 정제하여 (E)-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌 및 (Z)-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제조할 수 있다.

<118> (E)-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌 또는 (Z)-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌의 제약상 허용가능한 염은 당업계에 공지되어 실시되는 바와 같이 부가 단계에 의해 형성될 수 있다.

<119> 하기 실시예들은 반응도식 A 에 도시된 바와 같이 전형적인 합성법을 제공한다. 이들 실시예들은 단지 예시적인 것으로 이해되어야 하며 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다. 하기 실시예에서 사용된 하기 용어들은 다음의 의미를 지닌다: "g"는 그램이고, "mg"는 밀리그램이며, "mmol"은 밀리몰이고, "mL"은 밀리리터이며, "℃"은 섭씨온도이고, "R_f"은 체류 인자이며, "mp"는 융점이고, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 말한다.

<120> **실시예 1**

<121> (E 및 Z)-1-[(4-히드록시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<122> 클로로포름(20 mL)중에 (E 및 Z)-1-[(4-히드록시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 [Cacchi *et al, Tet. Lets.* 25, 3137-3140 (1984)] (0.90 g, 3.31 mmol) 및 N-클로로숙신이미드 (0.486 g, 3.64 mmol)을 배합하였다. 환류하에 가열하고 환류하에 48 시간동안 교반하였다. 진공하에 증발시켰다. 20% 에틸아세테이트/헥산으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피를 하여 고체로서 표제화합물을 수득하였다: mp; 127-129 ℃.

<123> **실시예 2**

<124> (E 및 Z)-1-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<125> 에탄올(250 mL)중에 (E 및 Z)-1-[(4-히드록시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 (15.0 g, 49.0 mmol) 및 4-브로모-1-클로로부탄 (35 g, 200 mmol)을 배합하였다. 메톡시화나트륨 (2.75 g, 50.0 mmol)을 가하였다. 불활성 분위기하에 환류가열하였다. 5 시간후 증기조상에서 농축하여 잔사물을 수득하였다. 잔사물을 디에틸에테르 및 10% 수산화나트륨 사이에 배분하였다. 층들을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 유기층을 건조, 여과시킨후 진공하에 증발시켜 추가의 정제 과정없이 다음 단계로 취해지는 표제 화합물을 수득하였다.

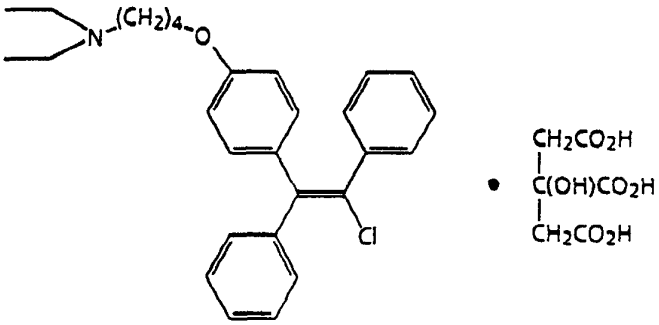
<126> **실시예 3**

<127> (E 및 Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<128> (E 및 Z)-1-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 (19.0 g, 47.8 mmol), 디에틸아민 (20 mL, 193 mmol), 및 에탄올(100 mL)을 배합하였다. 반응 용기에서 밀봉하고 80℃로 48 시간동안 가열하였다. 상온으로 냉각하고 조심스럽게 압력 용기를 개방하였다. 진공하에 농축하여 잔사물을 수득하였다. 잔사물을 부탄온에 용해시키고 구연산 (9.0 g, 47 mmol)을 가하였다. 여과하여 이성질체들의 혼합물을 이들의 구연산 염으로서 수득하였다. (E 및 Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]- 1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염 (1.5 g)을 1/1 아세토니트릴/물에 용해시키고, 2M 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH 를 9 로 조정하였다. 클로로포름으로 추출하고 증발시켜 잔사물로서 이성질체들의 혼합물을 수득하였다. Waters and Associates μPorasil 컬럼 (19 mm x 300 mm)을 사용하여 1 회당 90 mg을 주입하며, 15 mL/분의 속도로 80/20/0.2 클로로포름/헥산/트리에틸아민으로 용리한, HPLC 에 의해 이정질체들을 분리하여 (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 및 (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<129> **실시예 4**

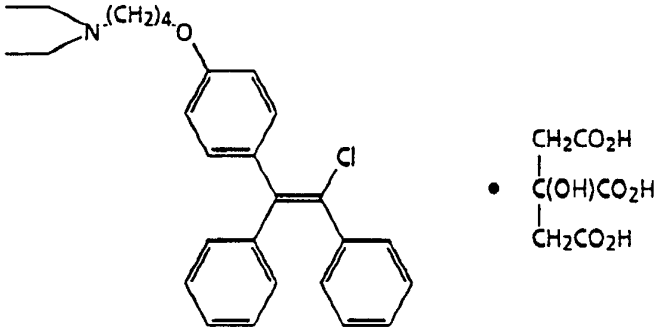
<130> (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<132> 구연산 (164.7 mg, 0.86 mmol) 및 에탄올 (3 mL)을 배합하고, 고체가 용해될 때까지 가열하였다. (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 (372.6 mg, 0.86 mmol)과 따뜻한 에탄올 (3 mL)을 배합하고 상기 제조한 구연산 용액에 교반하면서 가하였다. 4℃로 냉각하고 18 시간동안 방치하였다. 여과하여 고체로서 표제 화합물을 수득하였다: mp; 127-130 ℃.

<133> **실시예 5**

<134> (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염

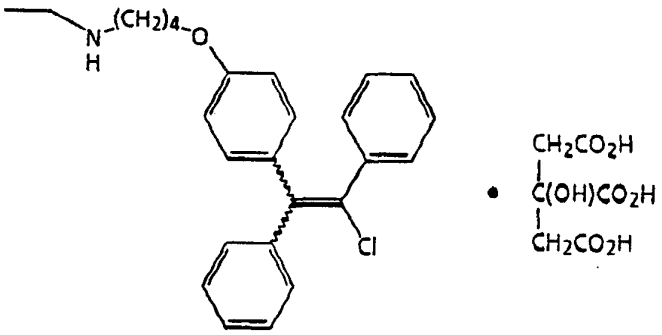


<136> 구연산 (167.6 mg, 0.87 mmol) 및 에탄올 (3 mL)을 배합하고, 고체가 용해될 때까지 가열하였다. (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 (378.7 mg, 0.87 mmol)과 따뜻한 에

탄올 (3 mL)을 배합하고 상기 제조한 구연산 용액에 교반하면서 가하였다. 4℃로 냉각하고 18 시간동안 방치하였다. 여과하여 고체로서 표제 화합물을 수득하였다; mp; 150-151 ℃.

<137> 실시예 6

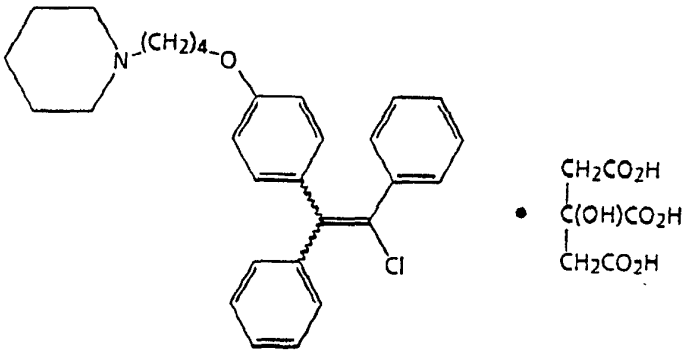
<138> (E 및 Z)-1-[4-(4-에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<140> (E 및 Z)-1-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(1.0 g, 2.5 mmol), 에틸아민(15 mL, 193 mmol), 요오드화칼륨(0.200 g), 에탄올 (2 mL) 및 물(5 mL)을 배합하였다. 가만히 환류 가열하였다. 24 시간후, 상온으로 냉각하고 진공하에 농축하여 잔사물을 수득하였다. 7% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 잔사물을 수득하였다. 잔사물 및 부탄온(6 mL)을 배합하였다, 부탄온(4 mL)에 용해된 구연산(0.52 g, 2.7 mmol)을 가하였다. 고체가 형성될 때까지 천천히 증발시키고, 여과한후, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<141> 실시예 7

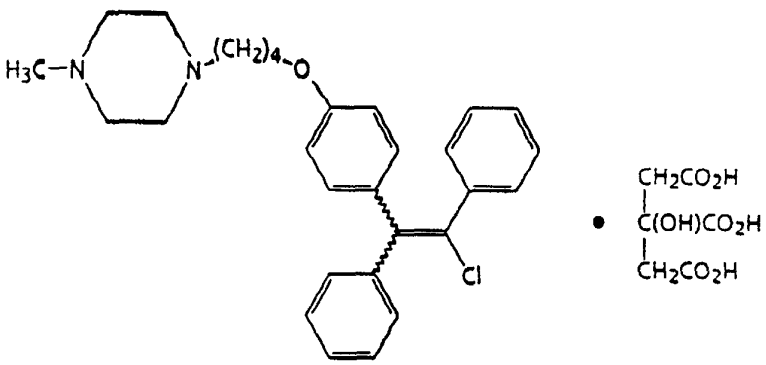
<142> (E 및 Z)-1-[4-(4-(피페리딘-1-일)-부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<144> (E 및 Z)-1-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(1.0 g, 2.5 mmol), 피페리딘(7.5 g), 요오드화칼륨(0.200 g) 및 물(5 mL)을 배합하였다. 80℃로 가열하였다. 18 시간후, 상온으로 냉각하고 반응 혼합물을 물 및 에틸아세테이트로 배분하였다. 유기층을 분리하고 물로 3회 추출하였다. $MgSO_4$ 상에서 유기층을 건조하고 진공하에 증발시켰다. 6% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 잔사물 (1.01 g)을 수득하였다. 잔사물 및 부탄온 (6 mL)을 배합하였다. 부탄온(2 mL)에 용해된 구연산(0.423 g, 2.2 mmol)을 가하였다. 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<145> 실시예 8

<146> (E 및 Z)-1-[4-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염

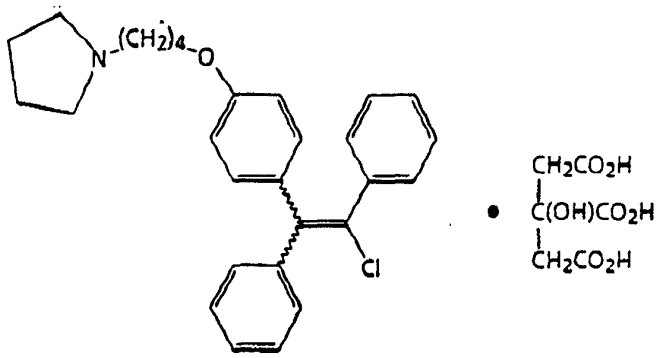


<148> (E 및 Z)-1-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-1,2-[디페닐-2-클로로-에틸렌(1.0 g, 2.5 mmol), 4-메틸피페라진(5 mL), 요오드화칼륨(0.200 g) 및 물(3 mL)을 배합하였다. 80℃로 가열하였다. 18 시간후, 상온으로 냉각하고 반응 혼합물을 물 및 에틸아세테이트로 배분하였다. 유기층을 분리하고 물로 3회 추출하였다. $MgSO_4$ 상에서 유기층을 건조하고 진공하에 증발시켰다. 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한

실리카겔상에서 크로마토그래피하여 잔사물 (0.758 g)을 수득하였다. 잔사물 및 부탄온(4 mL)을 배합하였다. 부탄온(2 mL)에 용해된 구연산(0.307 g, 1.6 mmol)을 가하였다. 고체가 형성될 때까지 서서히 증발, 여과 및 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<149> **실시예 9**

<150> (E 및 Z)-1-[4-(4-피롤리딘-1-일)-부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<152> (E 및 Z)-1-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.9 g, 2.25 mmol), 피롤리딘(5 mL), 요오드화칼륨(0.200 g) 및 물(5 mL)을 배합하였다. 80℃로 가열하였다, 18 시간후, 상온으로 냉각하고 반응 혼합물을 물 및 에틸아세테이트로 배분하였다. 유기층을 분리하고 물로 3회 추출하였다. $MgSO_4$ 상에서 유기층을 건조하고 진공하에 증발시켰다. 6% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 잔사물 (0.499 g)을 수득하였다. 잔사물 및 부탄온(2 mL)을 배합하였다. 부탄온(2 mL)에 용해된 구연산(0.211 g, 1.1 mmol)을 가하였다. 고체가 형성될 때까지 서서히 증발, 여과 및 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<153> **실시예 10**

<154> (E 및 Z)-1-[4-(5-클로로펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<155> (E 및 Z)-1-[(4-히드록시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(2.3 g, 7.5 mmol) 및 5-브로모-1-클로로펜탄(2.78 g, 15.0 mL)을 에탄올(40 mL)중에 배합하였다. 에탄올(11.12 mL, 0.67 M, 7.5 mmol)중에서 에톡시화나트륨의 용액을 가하였다. 불활성 분위기하에 환류 가열하였다. 24 시간후, 진공하에 농축하였다. 1/7 에틸아세테이트/헥산으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 농축하여 추가 정제 단계없이 다음 공정에 사용되는 표제 화합물을 수득하였다.

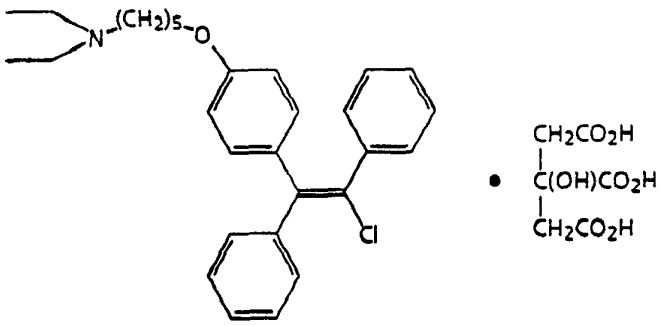
<156> **실시예 11**

<157> (E 및 Z)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<158> (E 및 Z)-1-[4-(5-클로로펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(3.08 g, 7.5 mmol), 디에틸아민(5.5 g, 75.0 mmol) 및 요오드화칼륨(30 mg, 0.178 mmol)을 물(8.0 mL)중에 배합하였다. 4 시간동안 40℃로 가열한후 상온으로 냉각하고 72 시간동안 방치하였다. 디에틸아민(10 mL)을 가하고 80℃로 가열하였다. 3 시간후 20% 에틸아세테이트/헥산으로 우선 용리한후, 5% 트리에틸아민을 포함하는 20% 에틸아세테이트/헥산으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 포함하는 분획을 배합하고 진공에서 농축하였다. 다시 7% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 포함하는 분획을 농축하여 잔사물로서 이성질체들의 혼합물을 얻었다. Waters and Associates μ Porasil 컬럼을 사용하고 20 mL/분의 속도로 80/20/0.2 클로로포름/헥산/트리에틸아민으로 용리하며, 1회당 90 mg 을 주입하는, HPLC 에 의해 이성질체들을 분리하여 (E)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 및 (Z)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<159> **실시예 12**

<160> (E)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염

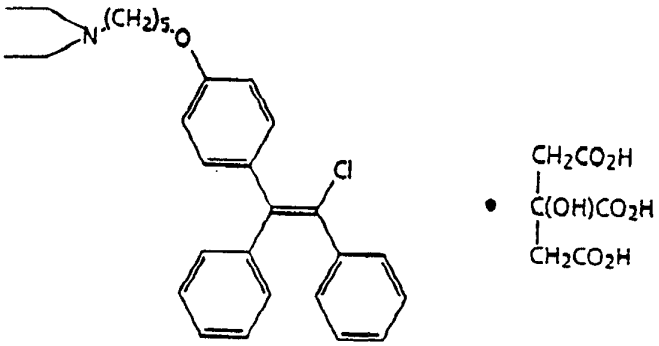


<162> 구연산(192.13 mg, 1,21 mmol) 및 이소프로판올(3 mL)을 배합하고 고체가 용해될 때까지 가열하였다. (E)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(543.2 mg, 1.21 mmol) 및 따뜻한 이소프로판올(3 mL)을 배합하고 상기에서 제조한 구연산 용액에 교반하면서 가하였다. 여전히 따뜻한

동안 여과한 후, 냉동기에서 결정체가 형성될 때까지 -20℃에서 냉각시킨후 상온에서 18 시간동안 방치하였다. 여과하여 고체로서 표제 화합물을 수득하였다: mp; 124-127℃

<163> **실시예 13**

<164> (Z)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<166> 구연산(192.13 mg, 1.21 mmol) 및 이소프로판올(3 mL)을 배합하고 고체가 용해될 때까지 가열하였다. (Z)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(543.2 mg, 1.21 mmol) 및 따뜻한 이소프로판올(3 mL)을 배합하고 상기에서 제조한 구연산 용액에 교반하면서 가하였다. 여전히 따뜻한 동안 여과한 후, 냉동기에서 결정체가 형성될 때까지 -20℃에서 냉각시킨후 상온에서 18 시간동안 방치하였다. 여과하여 고체로서 표제 화합물을 수득하였다: mp; 124-127℃.

<167> **실시예 14**

<168> 1,1-비스-(4-메톡시)페닐-2-페닐-에탄올

<169> 벤질마그네슘 염화물(180 mL, 테트라히드로푸란에서 2M, 360 mmol) 및 4,4'-디메톡시벤조페논(50 g, 207 mmol)을 배합하였다. 가만히 환류 가열하였다. 72 시간후 조심스럽게 반응 혼합물을 아이스(300 g) 및 염화암모늄 포화수용액(50 mL)의 혼합물에 가하였다. 디에틸에테르로 추출하고 $MgSO_4$상에서 유기층을 건조한 후, 진공하에서 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<170> **실시예 15**

<171> 1,1-비스-(4-메톡시)페닐-2-페닐-에틸렌

<172> 실시예 14에서 제조한 1,1-비스-(4-메톡시)페닐-2-페닐-에탄올 및 12M 염산(50 mL)을 에탄올(400 mL)에서 배합하였다. 환류 가열하였다. 24 시간후 반응 혼합물을 상온으로 냉각하였다. 진공하에서 증발시켜 잔사물을 수득하였다. 잔사물을 물 및 에틸아세테이트로 배분하였다. 유기층을 분리하고, $MgSO_4$상에서 유기층을 건조한후, 진공하에서 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<173> **실시예 16**

<174> 1,1-비스-(4-메톡시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌

<175> 1,1-비스-(4-메톡시)페닐-2-페닐-에틸렌(24 g, 75.8 mmol) 및 N-클로로숙신이미드(10.7 g, 80 mmol)을 클로로포름(100 mL)에서 배합하였다. 60 ℃로 가열하였다. 18 시간후 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 진공하에서 증발시켰다. 1/10 에틸아세테이트/헥산으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

<176> **실시예 17**

<177> 1,1-비스-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌

<178> 피리디늄염산염(140 g, 1210 mmol)을 220℃로 가열하였다. 1,1-비스-(4-메톡시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌 (37.5 g, 107 mmol)을 적가하고 온도를 220℃로 유지하였다. 45 분후 반응 혼합물을 얼음(400 g)에 붓는다. 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 0.5M 염산 용액으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, $MgSO_4$상에서 건조한후, 진공하에서 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<179> **실시예 18**

<180> (E 및 Z)-1-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌및 1,1-비스-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-2-페닐-2-클로로-에틸렌

<181> 나트륨 금속 (0.440 g, 19 mmol) 및 에탄올(80 mL)을 가하여 나트륨 금속이 반응할 때까지 교반하였다. 1,1-비스-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌(5.56 g, 17.2 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 15 분간 40℃로 가열하였다. 1-브로모-4-클로로부탄(0.34 g, 20 mmol)을 가하고 가만히 환류 가열하였다. 72 시간후 진공하에 증발시켰다. 디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 (E 및 Z)-1-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌(2.5 g) 및 1,1-비스-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-2-페닐-2-클로로-에틸렌(0.96 g)을 수득하였다.

<182> **실시예 19**

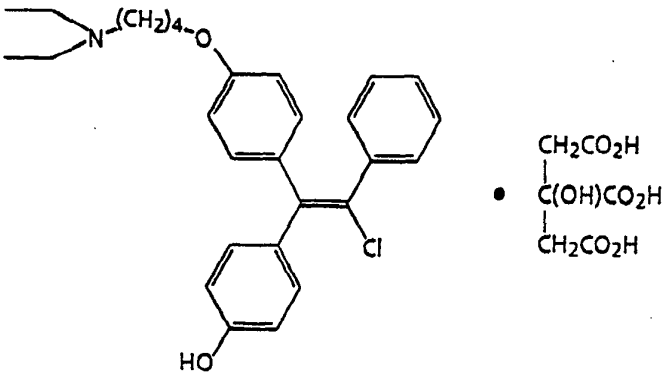
<183> (E 및 Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염

<184> (E 및 Z)-1-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌(2.5 g, 6 mmol), 디에틸아민(50 mL), 요오드화칼륨(0.50 g), 및 물(50 mL)을 배합하였다. 가만히 환류 가열하였다. 16 시간후 반응 혼합물을 상온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸아세테이트로 배분하였다. 유기층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에 건조시킨후 진공하에 증발시켰다. 15% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 잔사물을 수득하였다. 이 잔사물과 클로로포름(50 mL)을 배합하였다. 클로로포름 용액을 절반으로 분할하였다. 절반을 진공하에 증발시켜 잔사물을 수득하였다. 클로로포름 용액으로부터 수득한 잔사물을 부탄온(7 mL)과 배합하였다. 부탄온(4 mL) 및 메탄올(1 mL)에 용해된 구연산(0.345 g)을 가하였다. 고체가 형성될 때까지 방치하고, 여과수집한후, 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. 절반을 진공하에 증발시켜 HPLC 상의 이성질체들의 분리하기 위한 잔사물을 수득하였다.

<185> 5 ㎛ Spherisorb CN (Spherisorb CN 은 Phase Separations, Ltd.의 상표임)(컬럼 #61037) (21.2 mm x 250 mm)을 사용하고, 1회당 20 mg 주입하며, 0.05% 트리에틸아민을 포함하는 55/40/5 클로로포름/헥산/메탄올로 20 mL/분으로 용리한 HPLC 에 의해 이성질체들을 분리하여 (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌 및 (Z)-1-[4- (4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<186> **실시예 20**

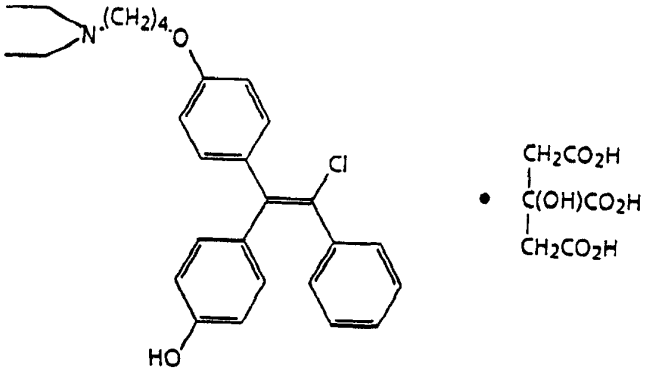
<187> (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<189> 구연산(48 mg, 0.25 mmol) 및 부탄온(10 mL)을 배합하였다. (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌(115 mg, 0.26 mmol)을 배합하였다. 고체가 형성될 때까지 방치하고 여과하여 고체로서 표제 화합물을 수득하였다: mp; 94-96 ℃.

<190> **실시예 21**

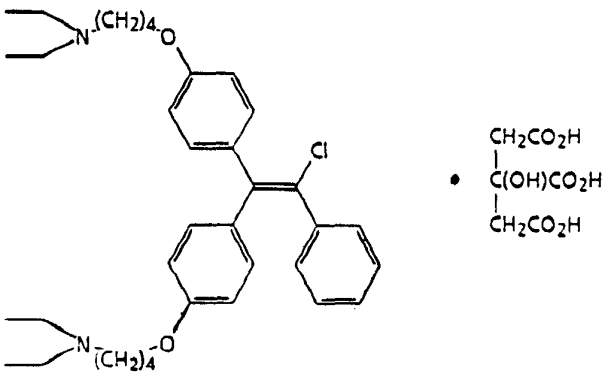
<191> (Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염.



<193> 구연산(48 mg, 0.25 mmol) 및 부탄온(10 mL)을 배합하였다, (E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌(118 mg, 0.26 mmol)을 배합하였다. 고체가 형성될 때까지 방치하고 여과하여 고체로서 표제 화합물을 수득하였다: mp; 90-92 ℃.

<194> **실시예 22**

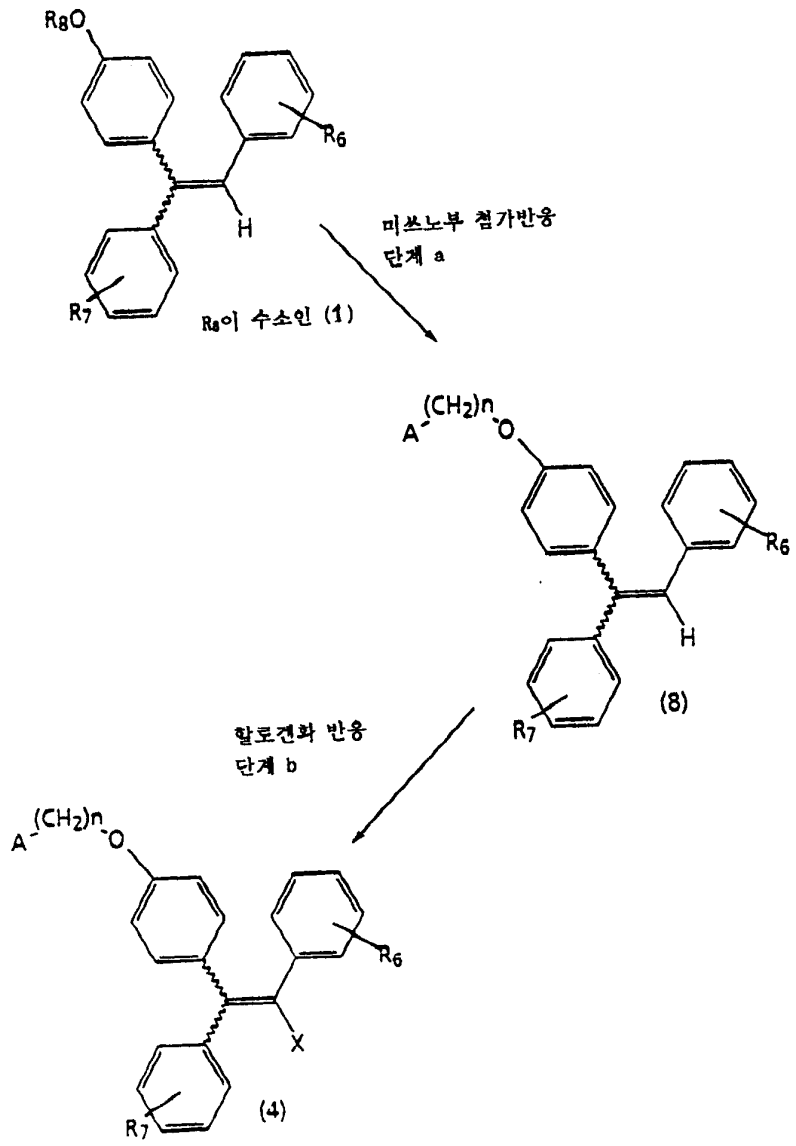
<195> 1,1-비스-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-2-페닐-2-클로로-에틸렌



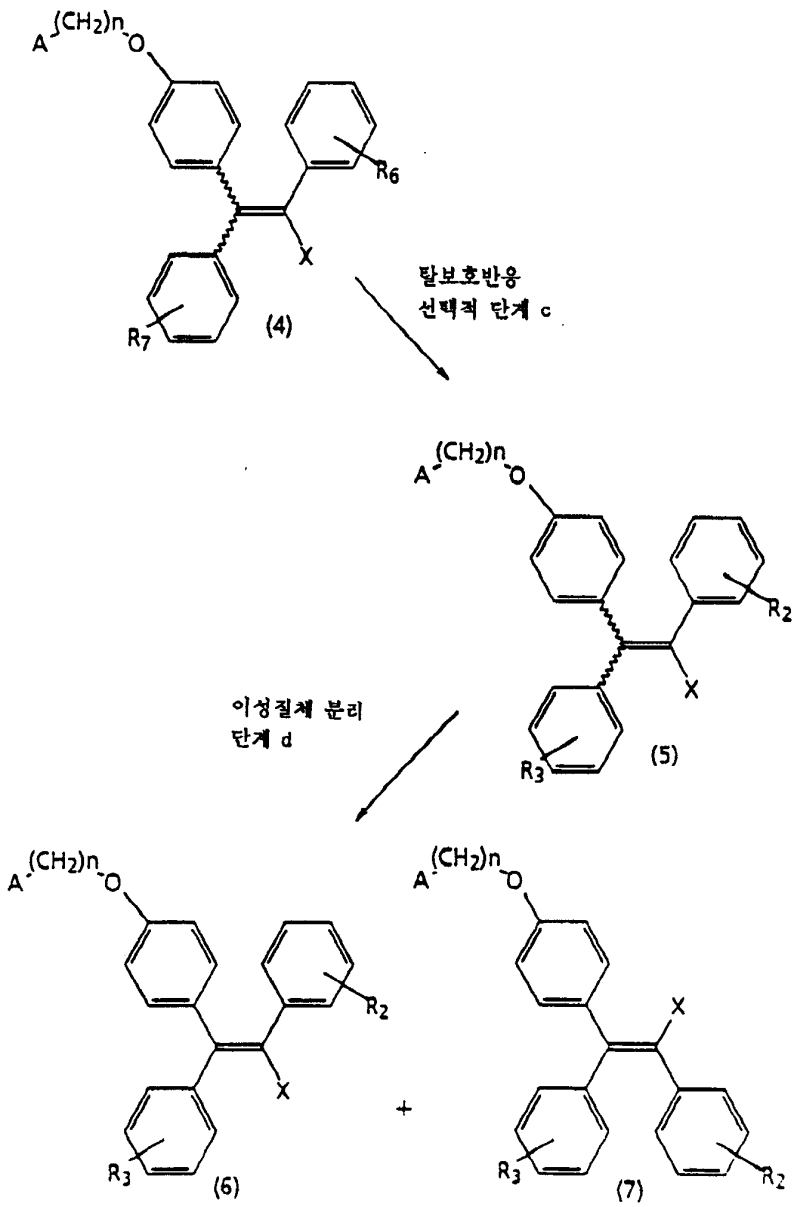
<197> 1,1-비스-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-2-페닐-2-클로로-에틸렌(0.950g, 1.89 mmol), 디에틸아민(15 mL), 요오드화칼륨(0.10 g), 에탄올(5 mL) 및 물(15 mL)을 배합하였다. 가만히 환류 가열하였다. 8 시간 후 반응 혼합물을 상온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸아세테이트로 배분하였다. 유기층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에 건조한후, 진공 증발시켰다. 20% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 잔사물을 수득하였다. 잔사물 및 부탄온(5 mL)을 배합하였다. 부탄온(5 mL)중에 용해된 구연산(0.110 g)을 가하였다. 용해될 때까지 가열하고 메탄올을 가하였다. 고체가 형성될 때까지 서서히 증발시키고, 여과수집한후 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<198> 별도로, Y 가 O 인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물들은 반응도식 B 에 도시된 대로 제조하였다. 다른 지시가 없으면 모든 치환체들은 상기 정의와 동일하다. 시약 및 출발물질들은 당업자에게 용이하게 이용될 수 있다.

반응 도식 B


R8O
R6
H
R7
R8이 수소인 (1)
미쓰노부 첨가반응
단계 a
A-(CH2)n-O
R6
H
R7
(8)
할로겐화 반응
단계 b
A-(CH2)n-O
R6
X
R7
(4)

반응 도식 B (계속)



<201> 반응도식 B, 단계 a 에서, 적절한 ω-아미노알콜을 R_8 이 수소인 구조식(1)의 적절한 트리아릴-에틸렌에 미쓰노부(Mitsunobu) 첨가 반응에 의해 첨가하여 구조식(8)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제조하였다.

<202> 적절한 ω-아미노알콜, $HO-(CH_2)_n-A$ 은 A 및 n 이 상기 정의와 동일하고, 일반식(I) 및 일반식(II)의 최종 생성물의 목적하는 바와 동일한 것이다. 구조식(1)의 적절한 트리아릴-에틸렌은 R_8 이 수소이고; R_6 은 R_2 의 정의와 동일하거나, 또는 탈보호 반응후 R_2 가 히드록시기인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제공하는 적절히 보호된 히드록시이며; 및 R_7 은 R_3 의 정의와 동일하거나, 또는 R_7 은 탈보호 반응후 R_3 이 히드록시기인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제공하거나 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A=A_1$ 임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제조하기 위한 중간물질을 제공하는 적절히 보호된 히드록시기이거나; 또는 R_7 은 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, $p\neq n$ 및 $A=A_1$ 또는 $A\neq A_1$ 임)이거나 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A\neq A_1$ 임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제조하기 위한 중간물질을 제공하는 연속적인 방법에서 제거하기 위한 적절히 보호된 히드록시기이다. 벤질, p-메톡시벤질, 메틸, t-부틸디메틸실릴 및 아세틸 등의 적절한 히드록시 보호기의 선택, 사용, 제거 및 연속적인 제거는 공지되어 있고, 당업계에 공지되어 있으며, T. Greene 에 의한 Protecting Groups in Organic Synthesis 에 기재되어 있다.

<203> 예컨대, 적절한 ω-아미노알콜은 R_8 이 수소인 구조식(1)의 트리아릴-에틸렌의 몰 당량 및 테트라히드로푸란(THF) 등의 적절한 용매에서 트리페닐포스핀의 몰 당량과 접촉시켰다. 테트라히드로푸란 등의 적절한 용매중의 용액으로서 또는 순수한 상태로 디에틸 아조카르복실레이트를 첨가하였다. 1-72 시간

동안 교반한후, 생성물을 당업계에 공지된 기술로 분리 및 정제할 수 있다. R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A=A_1$ 임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물의 경우 R_7 이 히드록시인 화합물을 부가 당량의 적절한 ω-아미노알콜, 트리페닐포스핀과 함께 사용하고, 디에틸 아조디카르복실레이트를 사용하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 잔사물을 수득하였다. 잔사물을 적절한 유기 용리액을 사용한 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 크로마토그래피하여 수득한 재료를 재결정화하여 구조식(8)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제조할 수 있다.

<204> 반응도식 B 의 단계 b 에서, 구조식(8)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 염소화 또는 브롬화하여 구조식(4)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제조하였다.

<205> 예컨대, 구조식(8)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌은 클로로포름 또는 디클로로메탄 등의 적절한 용매에서 과량의 몰량의 염소, 브롬, N-클로로숙신이미드, 및 N-브로모숙신이미드와 접촉시켰다. 반응은 상온 내지 용매의 환류 온도에서 실시된다. 12-72 시간동안 교반한후, 생성물을 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제할 수 있다. 예컨대, 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 생성물을 염형성, 적절한 용매로 용리한 크로마토그래피 또는 적절한 유기 용매로부터의 재결정화 등 당업계에 공지된 기술에 의해 정제할 수 있다.

<206> 반응 도식 B, 단계 a 및 b에서, 임의의 순서대로 실시될 수 있다.

<207> 반응 도식 B 의 선택적인 단계 c 에서 R_6 또는 R_7 이 보호된 히드록시기인 구조식(4)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제조하기 위하여 보호기는 탈보호 단계에서 제거되어 일반식(I) 및 일반식(II)의 최종 생성물에서 목적하는 바와 같이 R_2 또는 R_3, 또는 R_2 및 R_3 이 히드록시인 구조식(5)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제공하였다. R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, $p\neq n$ 및 $A=A_1$ 또는 $A\neq A_1$ 임)이거나 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A=A_1$ 또는 $A\neq A_1$ 임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물의 제조는 R_7 이 히드록시기인 구조식(4)의 화합물을 제공하는 연속적인 방법에서 보호기의 제거를 요구할 수있다. 당업자에게 명백하듯이 R_7 이 히드록시기인 구조식(4)의 화합물은 반응도식 A 의 단계 b 와 c, 또는 반응도식 B 의 단계 a를 진행하여 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, $p\neq n$ 및 $A=A_1$ 또는 $A\neq A_1$ 임)이거나 R_3 이 $-O(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A\neq A_1$ 임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 비스-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌 화합물 또는 p=n 및 $A=A_1$ 인 일반식(I) 및 일반식(II)의 비스-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌 화합물을 제조하였다.

<208> 벤질, p-메톡시벤질, 메틸, t-부틸디메틸실릴 및 아세틸 등의 적절한 히드록시 보호기의 선택, 사용, 제거 및 연속적인 제거는 공지되어 있고, 당업계에 인식되어 있으며, T. Greene 에 의한 Protecting Groups in Organic Synthesis 에 기재되어 있다.

<209> 반응도식 B의 단계 d 에서, 구조식(4) 또는 (5)의 ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌의 이성질체들을 분리하여 반응도식 A 의 단계 e 에서 기재된 바와 같이 (E)- ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌 및 (Z)- ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌을 제조하였다.

<210> (E)- ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌 또는 (Z)-ω-아미노알콕시-트리아릴-에틸렌의 제약상 허용가능한 염은 당업계에 공지되어 있고 실시되는 바대로 부가 단계에서 형성될 수 있다.

<211> 하기 실시예들은 반응도식 B 에 기재된 바와 같이 전형적인 합성법을 제공한다. 이들 실시예들은 단지 예시적인 것으로 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 제한하려는 의도로 해석되어서는 안된다. 하기 실시예에서 사용된 바와 같이, 다음 용어들은 다음의 의미를 가진다: "g"는 그램이고, "mg"은 밀리그램이며, "mmol"은 밀리몰이고, "mL"은 밀리리터이며, "℃"는 섭씨온도이고, "mp"는 융점이며, "HPLC"는 고성능 액체크로마토그래피를 나타낸다.

<212> **실시예 23**

<213> (E 및 Z)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-에틸렌

<214> (E 및 Z)-1-[(4-히드록시)페닐]-1,2-디페닐-에틸렌(3.05 g, 11.2 mmol), 6-디에틸아미노헥산올(2,0 g, 11.5 mmol), 및 트리페닐포스핀(3,73 g, 14.2 mmol)을 THF(25 mL) 중에서 배합하였다. 디에틸 아조디카르복실레이트(2,24 mL, 14,2 mmol)을 적가하였다. 24시간 동안 교반하였다. 진공하에 농축하였다. 7% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 포함하는 분획을 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

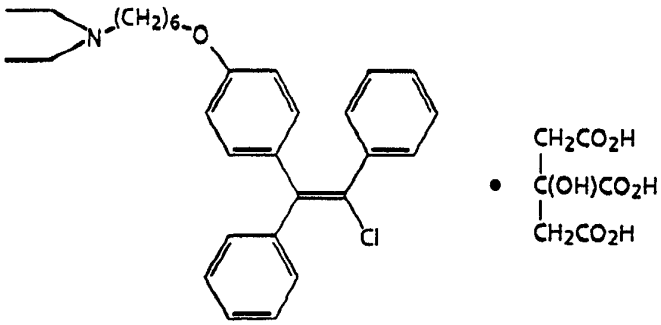
<215> **실시예 24**

<216> (E 및 Z)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<217> (E 및 Z)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-에틸렌(2.17 g, 5.07 mmol), N-클로로숙신이미드(0.745 g, 5.57 mmol), 및 클로로포름(40 mL) 를 배합하였다. 18 시간동안 환류 가열하였다. 상온으로 냉각하였다. N-클로로숙신이미드(0.745 g, 5.57 mmol)를 가하였다. 환류 가열하였다. 2 시간후 진공하에 증발시켰다. 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 포함하는 분획을 합하고 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다. Waters and Associates μ Porasil 컬럼(19 mm x 300 mm)을 사용하여 20 mL/분의 속도로 80/20/0.2 클로로포름/헥산/트리에틸아민으로 용리한, 1회당 90 mg 주입하는, HPLC 에 의해 이성질체들을 분리하여 (E)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 및 (Z)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<218> **실시예 25**

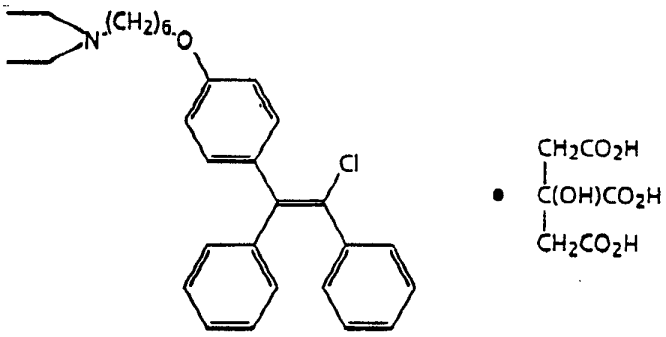
<219> (E)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<221> 구연산(370 mg, 0.80 mmol) 및 에탄올(4 mL)을 배합하고 고체가 용해될 때 까지 가열하였다. (E)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(154 mg, 0.80 mmol) 및 따뜻한 에탄올(5 mL)을 배합하고 상기에서 제조한 구연산 용액에 교반하면서 가하였다. 따뜻한 동안 여과하고 결정체가 형성될 때까지 냉동기에서 -20 ℃에서 냉각시킨후 상온에서 18 시간동안 방치하였다. 여과하여 고체로서 표제 화합물을 수득하였다: mp; 84-87℃.

<222> 실시예 26

<223> (Z)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<225> 구연산(56 mg, 0.29 mmol) 및 에탄올(2 mL)을 배합하고 고체가 용해될 때까지 가열하였다. (Z)-1-[4-(6-디에틸아미노헥속시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(134 mg, 0.29 mmol) 및 따뜻한 에탄올(3 mL)을 배합하고 상기에서 제조한 구연산 용액에 교반하면서 가하였다. 따뜻한 동안 여과하고 결정체가 형성될 때까지 냉동기에서 -20 ℃에서 냉각시킨후 상온에서 18 시간동안 방치하였다. 여과하여 고체로서 표제 화합물을 수득하였다: mp; 84-87℃.

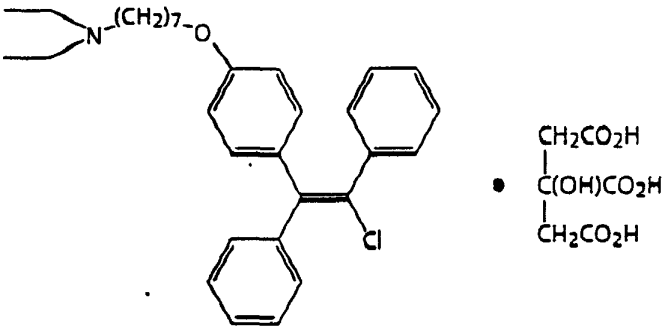
<226> 실시예 27

<227> (E 및 Z)-1-[4-(7-디에틸아미노헵톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<228> 7-디에틸아미노헵탄올을 사용하여 실시예 23 및 실시예 24의 방법을 실시하여 표제 화합물을 수득하였다. Waters and Associates μ Porasil 컬럼(19 mm x 300 mm)을 사용하여 20 mL/분의 속도로 19/4.8/76.2/0.1 에틸아세테이트/클로로포름/헥산/트리에틸아민으로 용리한, 다중 주입한, HPLC 에 의해 이성질체들을 분리하여 (E)-1-[4-(7-디에틸아미노헵톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 및 (Z)-1-[4-(7-디에틸아미노헵톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<229> 실시예 28

<230> (E)-1-[4-(7-디에틸아미노헵톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염

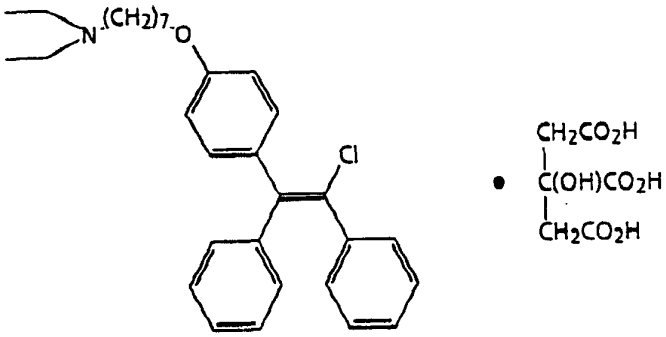


<232> (E)-1-[4-(7-디에틸아미노헵톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.225 g) 및 뜨거운 이소프로필 알콜(4 mL)을 배합하였다. 뜨거운 이소프로필 알콜(2 mL)중에서 구연산(0.090 g)의 용액을 가하였다. 냉각하고 고체가 형성될 때까지 증발시켰다. 여과 및 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp;

106-108 ℃.

<233> 실시예 29

<234> (Z)-1-[4-(7-디에틸아미노헵톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<236> (Z)-1-[4-(7-디에틸아미노헵톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.087 g) 및 뜨거운 이소프로필 알콜(3 mL)을 배합하였다. 뜨거운 이소프로필 알콜(1 mL)중에서 구연산(0.035 g)의 용액을 가하였다. 냉각하고 고체가 형성될 때까지 증발시켰다. 여과 및 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다: mp; 94-96 ℃.

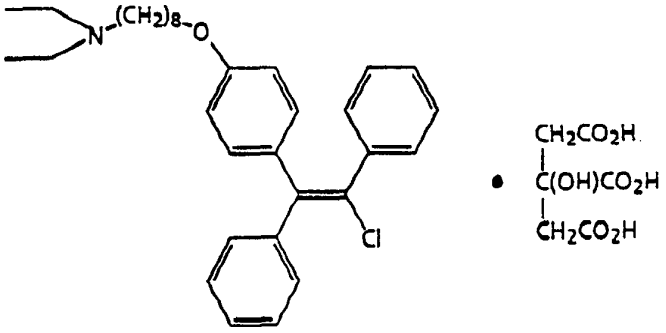
<237> 실시예 30

<238> (E 및 Z)-1-[4-(8-디에틸아미노옥톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<239> 8-디에틸아미노옥탄올을 사용하여 실시예 23 및 실시예 24의 방법을 실시하여 표제 화합물을 수득하였다. 5 ㎛ Spherisorb CN (21.2 mm x 250 mm)을 사용하여 20 mL/분의 속도로 0.1 % 트리에틸아민을 함유한 50/50 클로로포름/헥산으로 용리한, 다중으로 주입한, HPLC 에 의해 이성질체들을 분리하여 (E)-1-[4-(8-디에틸아미노옥톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 및
(Z)-1-[4-(8-디에틸아미노옥톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<240> 실시예 31

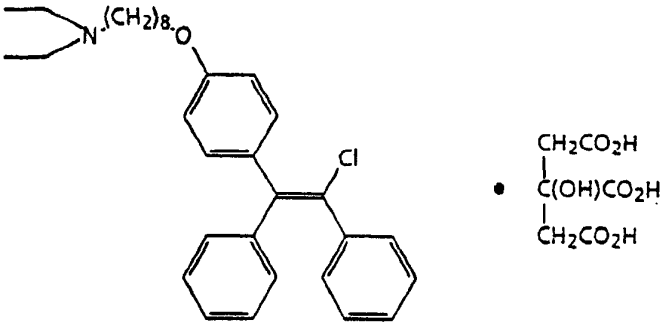
<241> (E)-1-[4-(8-디에틸아미노옥톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<243> (E)-1-[4-(8-디에틸아미노옥톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.063 g) 및 구연산(0.025 g)을 사용하여 부탄온(2 mL)중에서 구연산염을 형성하여 표제 화합물을 수득하였다: mp; 90-92 ℃.

<244> 실시예 32

<245> (Z)-1-[4-(8-디에틸아미노옥톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<247> (Z)-1-[4-(8-디에틸아미노옥톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.049 g) 및 구연산(0.0094 g)을 사용하여 부탄온(0.5 mL)중에 구연산염을 형성하였다: mp; 105-107 ℃.

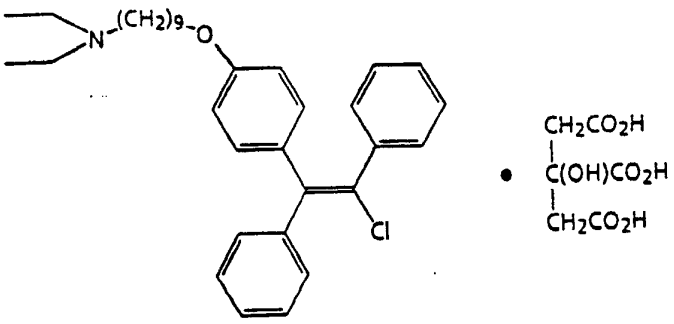
<248> 실시예 33

<249> (E 및 Z)-1-[4-(9-디에틸아미노노녹시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<250> 9-디에틸아미노난올을 사용하여 실시예 23 및 실시예 24의 방법을 실시하여 표제 화합물을 수득하였다. 5 ㎛ Spherisorb CN (21.2 mm x 250 mm)을 사용하여 20 mL/분의 속도로 0.1 % 트리에틸아민을 함유한 40/60 클로로포름/헥산으로 용리한, 다중 주입한, HPLC 에 의해 이성질체들을 분리하여 (E)-1-[4-(9-디에틸아미노노녹시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 및 (Z)-1-[4-(9-디에틸아미노노녹시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<251> 실시예 33

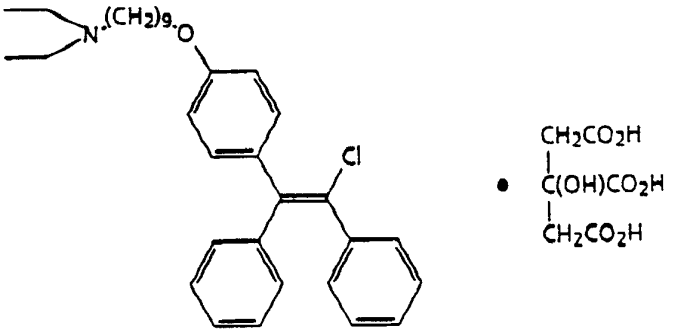
<252> (E)-1-[4-(9-디에틸아미노노녹시)페닐]1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<254> 부탄온(2 mL)중의 (E)-1-[4-(9-디에틸아미노노녹시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.105 g) 및 구연산(0.040 g)을 사용하여 부탄온(2 mL)중에서 구연산염을 형성하여 표제 화합물을 수득하였다: mp; 92-93 ℃.

<255> 실시예 35

<256> (Z)-1-[4-(9-디에틸아미노노녹시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<258> 부탄온(2 mL)중의 (Z)-1-[4-(9-디에틸아미노노녹시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.036 g) 및 구연산(0.013 g)을 사용하여 부탄온(0.5 mL)중에 구연산염을 형성하여 표제 화합물을 수득하였다: mp; 83-85 ℃.

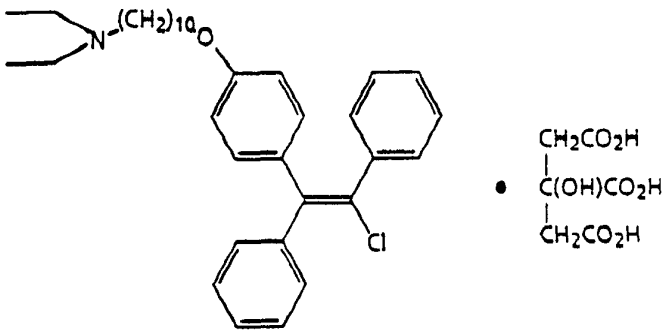
<259> 실시예 36

<260> (E 및 Z)-1-[4-(10-디에틸아미노데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<261> 10-디에틸아미노데칸올을 사용하여 실시예 23 및 실시예 24의 방법을 실시하여 표제 화합물을 수득하였다. 5 ㎛ Spherisorb CN (21.2 mm x 250 mm)을 사용하여 20 mL/분의 속도로 0.1 % 트리에틸아민을 함유한 30/70 클로로포름/헥산으로 용리한, 다중 주입한, HPLC 에 의해 이성질체들을 분리하여 (E)-1-[4-(10-디에틸아미노데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 및 (Z)-1-[4-(10-디에틸아미노데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<262> 실시예 37

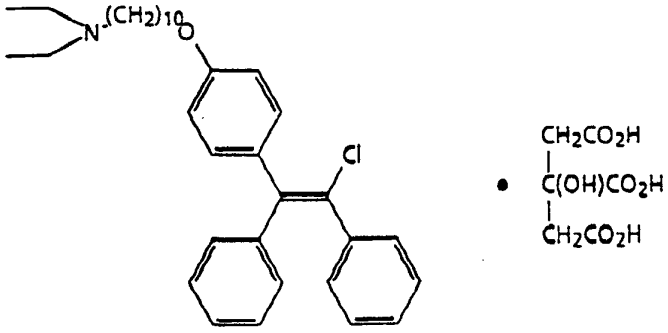
<263> (E)-1-[4-(10-디에틸아미노데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<265> 부탄온(0.5 mL)중의 (E)-1-[4-(10-디에틸아미노데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.092 g) 및 구연산(0.034 g)을 사용하여 부탄온(2 mL)중에서 구연산염을 형성하여 표제 화합물을 수득하였다: mp; 94-95 ℃.

<266> 실시예 38

<267> (Z)-1-[4-(10-디에틸아미노데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<269> 부탄온(0.5 mL)중의 (Z)-1-[4-(10-디에틸아미노데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.046 g) 및 구연산(0.017 g)을 사용하여 부탄온(0.5 mL)중에 구연산염을 형성하여 표제 화합물을 수득하였다: mp; 89-90 ℃.

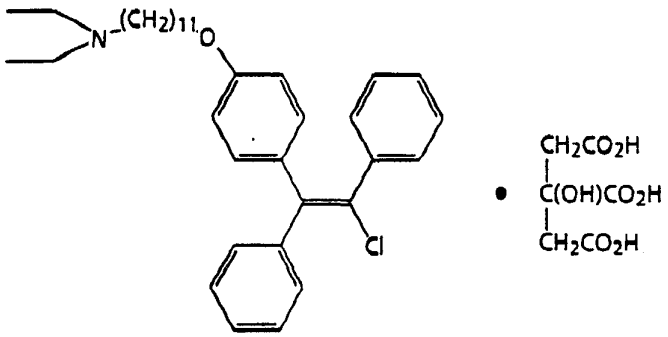
<270> 실시예 39

<271> (E 및 Z)-1-[4-(11-디에틸아미노운데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<272> 11-디에틸아미노운데칸올을 사용하여 실시예 23 및 실시예 24의 방법을 실시하여 표제 화합물을 수득하였다. Lichrosorb RP-18 컬럼 (21 mm x 250 mm)을 사용하여 20 mL/분의 속도로 0.05% 트리에틸아민을 포함하는 메탄올로 용리한, 다중주입한, HPLC 에 의해 이성질체들을 분리하여 (E)-1-[4-(11-디에틸아미노운데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 및 (Z)-1-[4-(11-디에틸아미노운데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<273> 실시예 40

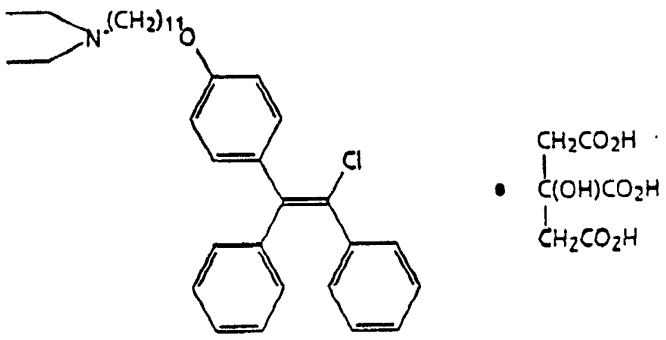
<274> (E)-1-[4-(11-디에틸아미노운데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<276> 부탄온(1 mL)중의 (E)-1-[4-(11-디에틸아미노운데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.082 g) 및 구연산(0.029 g)을 사용하여 부탄온(2 mL)중에서 구연산염을 형성하여 표제 화합물을 수득하였다: mp; 104-105 ℃.

<277> 실시예 41

<278> (Z)-1-[4-(11-디에틸아미노운데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<280> 부탄온(1 mL)중에서 (Z)-1-[4-(11-디에틸아미노운데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.0284 g) 및 구연산(0.0102 g)을 사용하여 부탄온(2 mL)중에 구연산염을 형성하여 표제 화합물을 수득하였다: mp; 89-92 ℃.

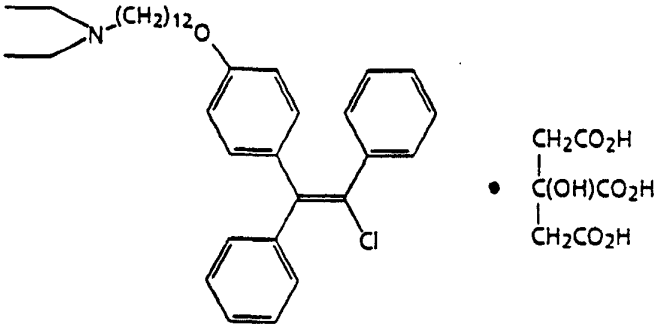
<281> **실시예 42**

<282> (E 및 Z)-1-[4-(12-디에틸아미노도데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<283> 12-디에틸아미노도데칸올을 사용하여 실시예 23 및 실시예 24의 방법을 실시하여 표제 화합물을 수득하였다. Lichrosorb RP-18 컬럼(21 mm x 250 mm)을 사용하여 20 mL/분의 속도로 0.05% 트리에틸아민을 포함하는 메탄올로 용리한, 다중 주입한, HPLC 에 의해 이성질체들을 분리하여 (E)-1-[4-(12-디에틸아미노도데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 및 (Z)-1-[4-(12-디에틸아미노도데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌을 수득하였다.

<284> **실시예 43**

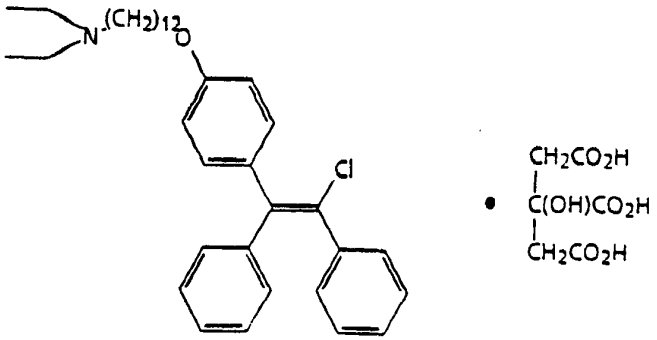
<285> (E)-1-[4-(12-디에틸아미노도데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



<287> 부탄온(0.5 mL)중에서 (E)-1-[4-(12-디에틸아미노도데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.090 g) 및 구연산(0.031 g)을 사용하여 부탄온(2 mL)중에서 구연산염을 형성하여 표제 화합물을 수득하였다: mp; 96-98 ℃.

<288> **실시예 44**

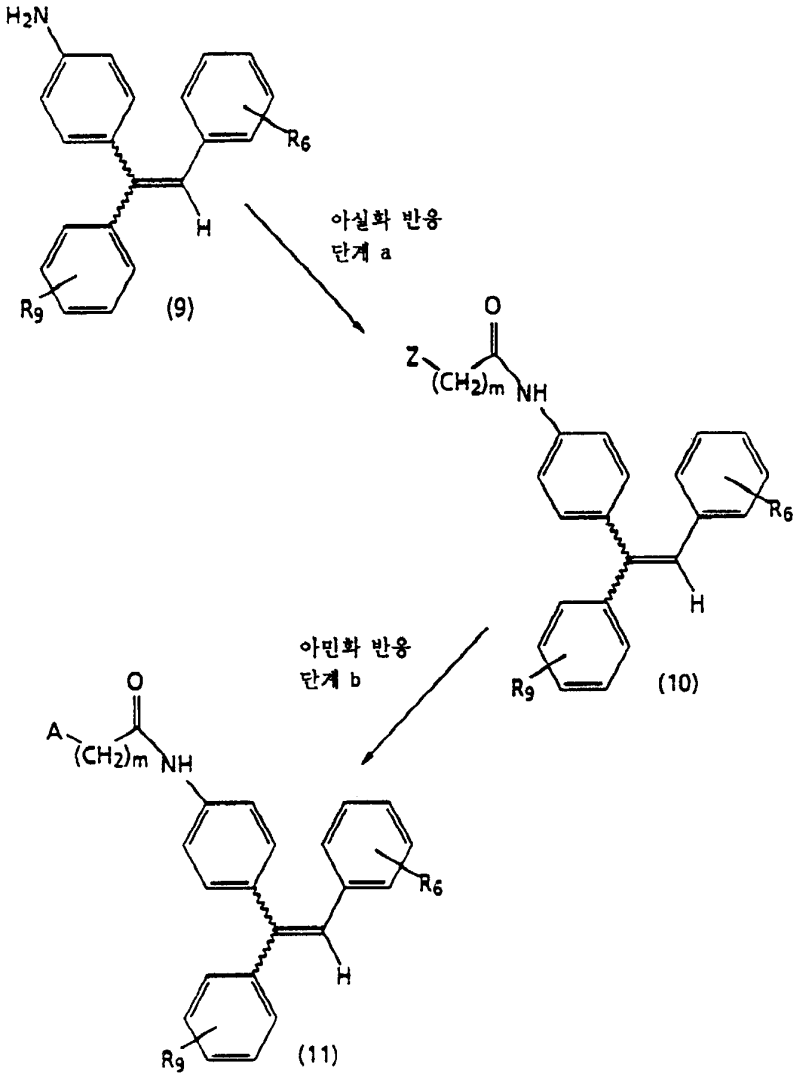
<289> (Z)-1-[4-(12-디에틸아미노도데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌 구연산염



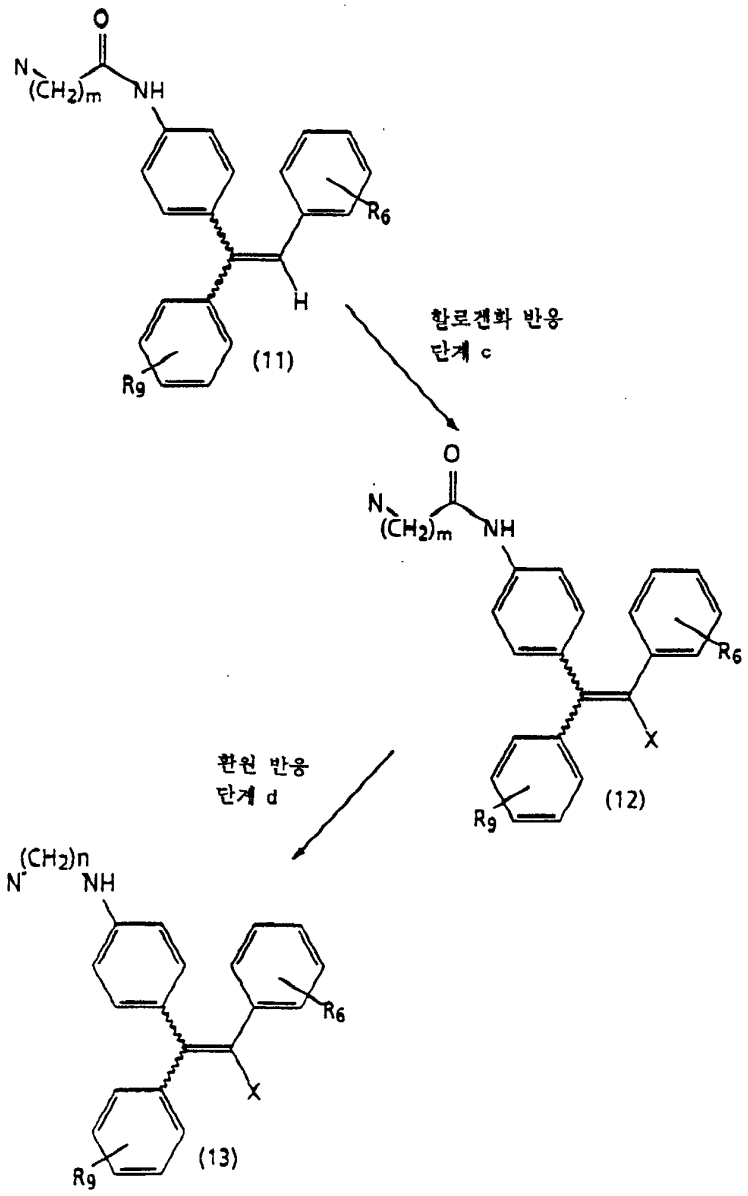
<291> (Z)-1-[4-(12-디에틸아미노도데콕시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.032 g) 및 구연산(0.011 g)을 사용하여 부탄온(2 mL)중에 구연산염을 형성하여 표제 화합물을 수득하였다: mp; 98-100 ℃.

<292> Y 가 NH 인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물들은 반응도식 C 에 도시된 바대로 제조하였다. 다른 지시가 없다면 모든 치환체들은 상기 정의와 동일하다. 시약 및 출발물질은 당업자에게 용이하게 이용될 수 있다.

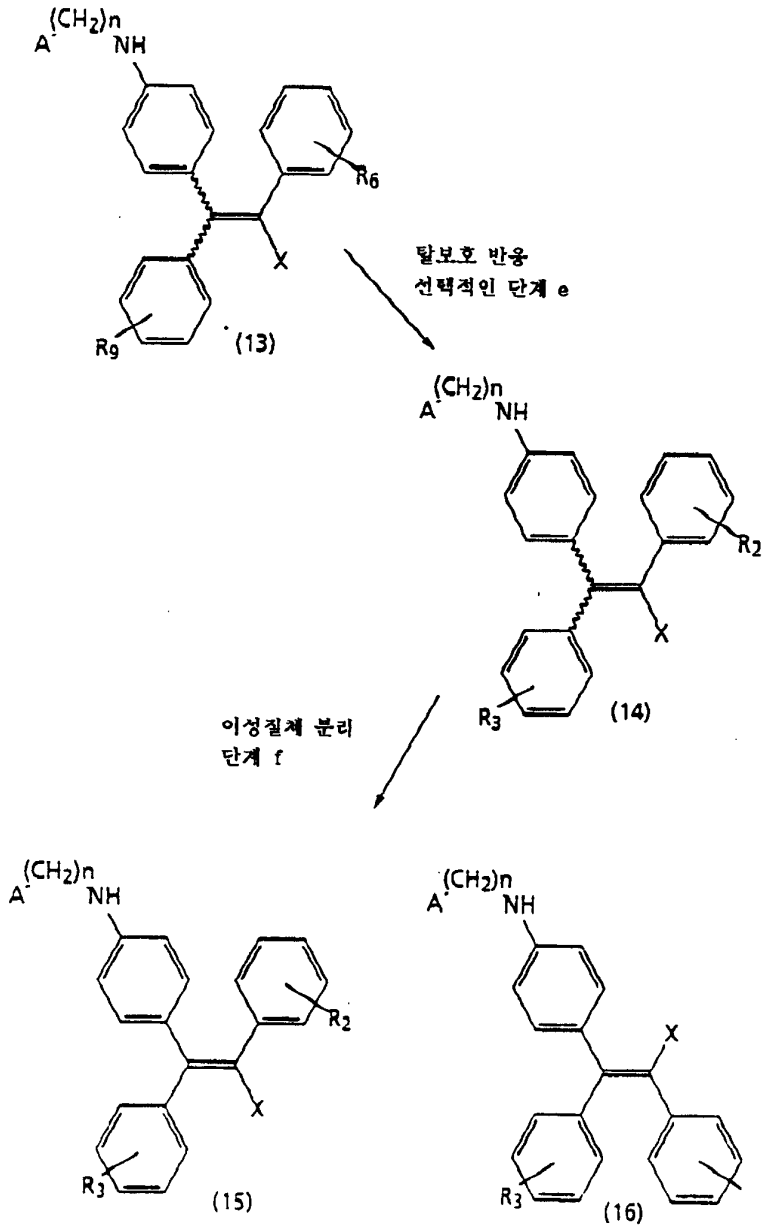
반응 도식 C


H2N
R6
H
R9
(9)
아실화 반응
단계 a
O
Z
(CH2)m
NH
R6
H
R9
(10)
아민화 반응
단계 b
O
A
(CH2)m
NH
R6
H
R9
(11)

반응 도식 C (계속)



반응 도식 C (계속)



<296> 반응 도식 C 의 단계 a 에서 적절한 ω-할로알킬산 할로겐화물인 $Z-(CH_2)_m-C(O)Z_1$ 을 아실화 반응에서 구조식(9)의 적절한 아미노-트리아릴-에틸렌에 가하여 구조식(10)의 ω-할로알킬아미도-트리아릴-에틸렌을 수득하였다.

<297> 적절한 ω-할로알킬산 할로겐화물인 $Z-(CH_2)_m-C(O)Z_1$ 은 m 이 상기 정의된 n 보다 작고, 일반식(I) 및 일반식(II)의 최종 생성물에서 목적하는 바와 같으며, Z 및 Z_1 은 각각 염소원자 또는 브롬원자일 수 있다. 구조식(9)의 적절한 아미노-트리아릴-에틸렌은 R_6 이 상기 정의한 바와 같은 R_2 이거나, 또는 탈보호 반응후 R_2 가 히드록시기인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물들을 제공하는 적절히 보호된 히드록시이며; R_9 는 상기 정의한 바와 같은 R_3 이거나, 또는 탈보호 반응후 R_3 이 히드록시기인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물들을 제공하는 적절한 보호 히드록시이거나, 또는 R_9 는 아미노기, 보호된 아미노기, 또는 니트로기 등 아미노기를 생성할 수 있는 기인 것이다. 구조식(9)의 적절한 아미노-트리아릴-에틸렌은 미합중국 특허 제2,914,563호, R.E.Allen *et al*; 미합중국 특허 제2,429,556호, C.F.Longfellow *et al*; 및 Syn. Comm. 17, 1787-1796 (1987), M.I. Al-Hassan 에 기재된 구조식(1)의 트리아릴-에틸렌을 제조하기 위해 사용된 방법들과 유사한 방법들에 의해 용이하게 제조된다.

<298> 예컨대, ω-할로알킬산 할로겐화물의 다소 과량의 몰량은 피리딘, 디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 또는 테트라히드로푸란 등의 적절한 용매에서 구조식(9)의 아미노-트리아릴-에틸렌과 접촉시켰다. 반응은 피리딘, 트리에틸아민, 탄산나트륨, 또는 중탄산나트륨 등의 적절한 염기 존재하에서 진행된다. 반응은 4-디메틸아미노피리딘 등의 촉매 존재하에 진행될 수도 있다. 이 반응을 1-72 시간동안 교반하였다. R_3 이 $-NH(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 A=A_1 임)인 일반식(I) 및 (II)의 화합물의 제조방법은 R_9 가 아미노인 구조식(1)의 화합물의 사용 및 2 몰 당량의 ω-할로알킬산 할로겐화물보다 다소 다량을 필요로 하고, 비스-

ω-할로알킬아미도-트리아릴-에틸렌인 구조식(10)의 화합물을 생성하였다. 생성물은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제할 수 있다. 예컨대, 반응 혼합물은 진공하에 농축하여 잔사물을 수득하였다. 잔사물은 적절한 유기 용리액을 사용한 실리카겔상에서 크로마토그래피할 수 있다. 크로마토그래피로부터 수득한 물질을 재결정화하여 구조식(10)의 ω-할로알킬아미도-트리아릴-에틸렌을 수득할 수 있다.

<299> 반응 도식 C, 단계 b 에서, 구조식(10)의 ω-할로알킬아미도-트리아릴-에틸렌은 적절한 아민, $HNRR_1$(이때, R 및 R_1 은 상기 정의와 동일함), 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 4-메틸피파리진, 또는 피롤리딘과 아민화 반응에서 접촉하여 구조식(11)의 ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌을 생성하였다.

<300> 예컨대, 구조식(10)의 ω-할로알킬아미도-트리아릴-에틸렌은 과량의 적절한 아민과 접촉시켰다. 과량의 아민을 사용하면 아민은 염기로서도 작용하여 반응에서 방출된 산을 포획하게 하였다. 반응은 에탄올, 메탄올, 물, 에탄올/물 혼합물, 또는 메탄올/물 혼합물 등의 적절한 용매에서 진행된다. 반응은 요오드화칼륨등 적절한 촉매의 존재하에서 진행된다. 반응 용기를 밀봉하여 휘발성 아민이 휘발하는 것을 막는다. 반응 혼합물을 40 내지 100 ℃의 온도로 가열하였다. R_9 가 ω-할로알킬아미도기인 구조식(10)의 화합물의 경우에 적절한 아민의 부가적인 부분을 사용하여 R_3 이 $-NH(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A=A_1$ 임)인 일반식(I) 및 (II)의 화합물을 생성하는 비스-ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌을 수득하였다. 생성물을 증발 또는 추출에 의해 반응 영역으로부터 분리하고 크로마토그래피 또는 염형성 및 재결정화에 의해 정제하여 구조식(11)의 ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌을 제조하였다.

<301> 반응 도식 C, 단계 c 에서, 구조식(11)의 ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌은 염소화 또는 브롬화되어 구조식(12)의 ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌을 생성하였다.

<302> 예컨대, 구조식(11)의 ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌은 클로로포름 또는 디클로로메탄 등의 용매에서 과량의 염소, 브롬, N-클로로숙신이미드, 또는 N-브로모숙신이미드와 접촉시켰다. 반응은 상온 내지 용매의 환류 온도에서 진행된다. 12-72 시간동안 교반한후, 생성물은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 정제할 수 있다. 예컨대, 반응 혼합물을 진공하에 농축할 수 있고, 생성물을 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제하여 구조식(12)의 ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌을 제조하였다.

<303> 반응 도식 C, 단계 d 에서, 구조식(12)의 ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌은 환원 반응에서 적절한 환원제와 접촉 반응하여 구조식(13)의 ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌을 생성하였다.

<304> 적절한 환원제는 화합물에 존재하는 다른 기에 영향을 미치지 않고 구조식(12)의 ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌의 아미도기를 환원시킬 것이다. 이와 같은 환원제의 선택 및 사용은 당업계에 공지 및 인식되어 있다.

<305> 예컨대, 구조식(12)의 ω-아미노알킬아미도-트리아릴-에틸렌은 수소화리튬 알루미늄, 보란, 또는 보란 착물 등의 적절한 환원제 과량과 접촉시켰다. 반응은 적절한 환원제가 수소화리튬 알루미늄일 때는 디에틸에테르 또는 테트라히드로푸란, 또는 적절한 환원제가 보란일 때는 디클로로메탄 또는 클로로포름 등의 용매에서 진행된다. 반응은 상온 내지 용매의 환류 온도에서 진행된다. R_9 가 ω-아미노알킬아미도기인 구조식(12)의 화합물의 경우에, 적절한 환원제의 부가적인 부분의 사용을 통해 R_3 이 $-NH(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A=A_1$ 임)인 일반식(I) 및 (II)의 화합물을 생성하는 비스-ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌을 수득하였다. 생성물은 퀀칭, 추출 및 증발등 당업계에 공지된 기술에 의해 분리할 수 있고; 크로마토그래피 또는 재결정화등 당업계에 공지된 기술에 의해 반응 영역으로 부터 정제하여 구조식(13)의 ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌을 제조하였다.

<306> 반응 도식 C, 선택적인 단계 e 에서, R_6 또는 R_9 가 보호된 히드록시기인 구조식(13)의 ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌의 경우에, 보호기는 탈보호 반응에서 제거되어 R_2 또는 R_3 각각, 또는 R_2 및 R_3 이 일반식(I) 및 일반식(II)의 최종 생성물에서 목적하는 바와 같이 히드록시인 구조식(14)의 ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌을 생성하였다. 부가적으로 R_9 가 보호된 아미노기인 구조식(13)의 ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌에서 탈보호 반응이 일어나 R_9 가 아미노기인 구조식(14)의 ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌을 제공하는 것은 반응도식 C의 단계들을 연속적으로 수행함으로써 R_3 이 $-NH(CH_2)_pA_1$ (이때 $p \neq n$ 및 $A=A_1$ 또는 $A \neq A_1$ 임)이거나 R_3 이 $-NH(CH_2)_pA_1$ (이때, p=n 및 $A \neq A_1$ 임)인 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물을 제조하기 위한 중간물질로서 사용될 수 있다. T.Creene에 의해 Protecting Groups in Organic Synthesis 에 기재된 바와 같이 적절한 보호기를 사용하는 아민 보호기의 제거는 당업자에게 공지되어 인식되어 있다.

<307> 벤질, p-메톡시벤질, 메틸, t-부틸디메틸실릴 및 아세틸 등의 적절한 히드록시 보호기의 선택, 사용, 제거 및 연속적인 제거는 공지되어 있고 당업자에 의해 인식되어 있으며 T.Greene에 의해 Protecting Groups in Organic Synthesis 에 기재되어 있다.

<308> 반응 도식 C, 단계 f에서 구조식(13) 또는 (14)의 ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌의 이성질체들은 분리되어 (E)-ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌 및 (Z)-ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌을 생성하였다.

<309> 예컨대, 구조식(13) 또는 (14)의 화합물들의 이성질체들은 고성능 액체크로마토그래피 또는 염의 분별 재결정화에 의해 분리 및 정제되어 (E)-ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌 및 (Z)-ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌을 생성하였다.

<310> (E)-ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌 및 (Z)-ω-아미노알킬아미노-트리아릴-에틸렌의 제약상 허용가능한 염은 공지된 바와 같이 부가적인 단계에서 형성되어 당업계에 사용된다.

<311> 하기의 실시예들은 반응 도식 C 에 기재된 전형적인 합성법을 제공한다. 이들 실시예들은 단지 예시적인 것으로 이해되어야 하고 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되어서는 안

된다. 하기 실시예들에서 사용된 용어의 의미는 다음과 같다: "g"는 그램이고, "mg"는 밀리그램이며, "mmol"은 밀리몰이고, "mL"은 밀리리터이며, "mm"는 밀리미터이고, "℃"은 섭씨온도이며, "R_f"은 보유 인자이고, "mp"는 융점이며, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 말한다.

<312> **실시예 45**

<313> (E 및 Z)-1-[4-N-(4-클로로부티릴아미노)페닐]-1,2-디페닐-에틸렌

<314> 피리딘(5 mL)중에서 (E 및 Z)-1-[(4-아미노)페닐]-1,2-디페닐-에틸렌(0.57 g, 2.1 mmol), 4-클로로부티릴 염화물(0.338 g, 2.4 mmol), 및 디메틸아미노피리딘 (10 mg)를 배합하였다. 16 시간동안 불활성 분위기하에서 교반하였다. 진공하에 증발시켜 잔사물을 수득하였다. 디클로로메탄으로 희석하고 3M 염산 용액으로 3회 추출하였다. $MgSO_4$ 상에서 유기층을 건조, 여과 및 진공증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<315> **실시예 46**

<316> (E 및 Z)-1-[4-N-(4-디에틸아미노부티릴아미노)페닐]-1,2-디페닐-에틸렌

<317> (E 및 Z)-1-[4-N-(4-클로로부티릴아미노)페닐]-1,2-디페닐-에틸렌(3.2 g, 11.8 mmol), 디에틸아민(30.0 mL), 요오드화칼륨(100 mg, 0.66 mmol) 및 물(2.0 mL)을 배합하고 압력 용기에 밀봉하였다. 4 시간동안 100 ℃로 가열하였다. 상온으로 냉각하고 조심스럽게 용기를 개방하였다. 진공하에 증발시켰다. 디클로로메탄으로 희석하고 물로 추출하였다. $MgSO_4$ 상에서 유기층을 건조, 여과 및 진공증발시켰다. 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 포함하는 분획을 배합하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

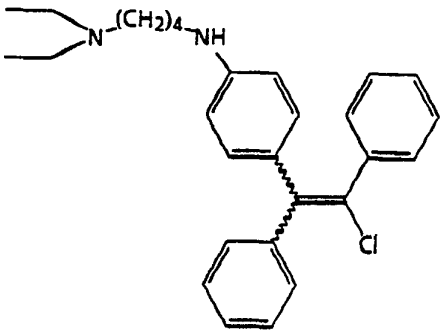
<318> **실시예 47**

<319> (E 및 Z)-1-[4-N-(4-디에틸아미노부티릴아미노)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌

<320> 디클로로메탄(15 mL)중에서 (E 및 Z)-1-[4-N-(4-디에틸아미노부티릴아미노)페닐]-1,2-디페닐-에틸렌(1.0 g, 2.4 mmol) 및 N-클로로숙신이미드(0.80 g, 6.0 mmol)을 배합하였다. 환류 가열하고 48 시간동안 환류하에 교반하였다. 상온으로 냉각하였다. 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리한 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 포함하는 분획을 배합하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<321> **실시예 48**

<322> (E 및 Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부티릴아미노)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌



<324> THF(10 mL)중에 (E 및 Z)-1-[4-N-(4-디에틸아미노부티릴아미노)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌(0.55 g, 1,23 mmol) 및 보란(5 mL, 테트라히드로푸란중 1M, 5.0 mmol)을 배합하였다. 환류 가열하고 20 시간동안 환류하에 교반하였다. 메탄올로 퀀칭하고 진공하에 증발시켰다. 디클로로메탄 및 물로 배분하였다. 유기층을 분리하고 $MgSO_4$ 상에서 건조, 여과 및 진공 증발시켰다. 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

<325> 다른 실시예에서, 본 발명은 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효한 항종양제의 양을 종양 질환상태로 고통받는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

<326> 본 명세서에서 사용된 용어 "종양 질환상태"란 신속하게 증식하는 세포 성장 또는 종양의 특성을 가지는 비정상적인 상태나 조건을 말한다. 일반식(I) 또는 일반식(II)의 화합물로 치료하는 것이 특히 유용할 종양 질환상태는 급성 임파아구종, 만성 임파구, 급성 골수아구종 및 만성 골수아구종 등으로 제한되지 않고 이들을 포함하는 백혈병; 경부, 흉부, 전립선, 식도, 위, 소장, 결장 및 폐 등으로 제한되지 않고 이들을 포함하는 암 및 선암; 오에스테로마, 오스테오사르코마, 지방종, 지방육종, 혈관종 및 혈관육종 등으로 제한되지 않고 이들을 포함하는 육종; 무흑피증 및 흑피증을 포함하는 흑색종; 및 암육종, 림프구 조직형, 난포형 망상질, 세포 육종 및 흡킨스 질환 등으로 제한되지 않고 이들을 포함하는 종양의 혼합형을 포함한다. 일반식(I) 및 (II)의 화합물로 치료하는 것이 특히 바람직할 종양 질환 상태는 흉부, 자궁 및 경부의 딱딱한 종양을 포함하는 호르몬-의존성 종양 질환상태이다.

<327> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 "치료상 유효한 항종양제의 양"은 환자에게 1회 또는 다중 투여시 상기 치료법의 부재시 예기되었던것 이상으로 종양의 성장을 제어하거나 환장의 생존율을 연장시키는데 유효한 양을 말한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 종양의 "성장 제어"란 종양의 성장 및 전이를 서서히 진행, 방해, 진행의 억제, 또는 정지시키는 것을 말하며, 반드시 종양의 전체 제거를 의미하는 것은 아니다.

<328> 다른 실시예에서, 본 발명은 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 예방적으로 유효한 항종양제의 양을 종양 질환상태에 걸릴 위험에 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 환자의 예방적 치료 방법을

제공한다.

<329> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 "예방적으로 유효한 항종양제의 양"이란 환자에게 1회 또는 다중 투여시 종양 질환상태의 발발을 방지하거나 지연시키는데 유효한 양을 말한다.

<330> 종양 질환상태에 대해 예방적 치료를 받을 필요성이 있는 한자들의 동정은 당업자의 능력 및 지식내에 있다. 종양 질환상태에 걸릴 위험이 있는 환자들의 동정 방법은 종양 질환상태의 발병 및 종양 질환상태의 발병과 관련된 위험 인자들의 존재의 가족사등 의약 업계에 공지 및 인식되어 있다. 당업계에서 숙련된 임상의는 임상 시험, 물리적 실험 및 의학/가족사를 이용함으로써 종양 질환상태에 걸릴 위험이 있는 환자들을 용이하게 동정할 수 있고, 따라서 각 개인이 종양 질환상태에 대한 예방적 치료를 필요로 하는 환자라면 용이하게 측정할 수 있다.

<331> 치료상 유효한 항종양제의 양 및 예방상 유효한 항종양제의 양은 당업자인 진단자를 보살피고, 공지된 기술을 사용하여 유사한 환경하에서 수득된 결과를 측정함으로써 용이하게 측정될 수 있다, 치료상 유효한 항종양제의 양 또는 투여량 및 예방상 유효한 항종양제의 양 또는 투여량을 측정함에 있어서, 포유동물의 종류, 크기, 연령, 및 일반적인 건강; 관련된 특수한 질환; 질환의 정도, 연관성 또는 심각성; 각 환자의 반응성; 투여된 구체적인 화합물; 투여 양태; 투여된 제제의 생유용성 특성; 선택된 투여량 식이요법; 수반하는 약물의 사용; 기타 관련된 상황으로 제한되지는 않지만 이들을 포함하는 수많은 인자들이 진단의를 보살필 때 고려된다.

<332> 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효한 항종양제의 양 및 예방상 유효한 항종양제의 양은 1일 체중(kg)당 약 0.1 ㎎ (㎎/kg/일> 내지 약 100 ㎎/kg/일로 다양한 것으로 예상된다. 바람직한 양은 약 0.5 내지 약 10 ㎎/kg/일로 다양한 것으로 예상된다.

<333> 다른 실시예에서, 본 발명은 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효한 저콜레스테린혈중의 양을 고콜레스테린혈중으로 고통받는 환자에게 투여함을 포함하는 환자의 치료 방법을 제공한다.

<334> 고콜레스테린혈중은 LDL 콜레스테롤 또는 혈청 콜레스테롤의 수치가 당업계의 통상적인 전문가에 의해 정상으로 간주된 것 이상으로 임상적으로 상당한 양만큼이나 상승된 특징을 가지는 질환 상태이다. 고콜레스테린혈증을 치료할 필요성이 있는 환자들의 동정은 당업자에게 공지되어 있고 잘 인식되어 있다. 예컨대, 임상 실험 시험에 의해 측정한 혈청 콜레스테롤 수치 또는 LDL 콜레스테롤 수치가 당업자에 의해 정상인 것으로 간주된 것 이상으로 실질적으로 및 만성적으로 상승된 개인은 고콜레스테린혈중의 치료가 필요한 환자이다. 다른 예에 의하면, 또한 고콜레스테린혈중에 걸릴 위험이 있는 개인도 고콜레스테린혈중의 치료가 필요한 환자일 수 있다. 당업계에서 숙련된 임상의는 임상 시험, 물리적 실험 및 의학/가족사를 이용함으로서 고콜레스테린혈중으로 고통받는 한자 및 고콜레스테린혈중에 걸릴 위험이 있는 환자들을 용이하게 동정할 수 있고, 따라서 개인이 고콜레스테린혈증 치료가 필요한 환자인지 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

<335> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료상 유효한 저콜레스테린혈중양"은 이것이 필요한 환자에게 혈청 콜레스테롤 수치 또는 LDL 콜레스테롤 수치를 감소시키는데 유효한 양을 말한다. 이와 같이 고콜레스테린혈중 환자의 성공적인 치료는 환자의 혈청 콜레스테롤 또는 LDL 콜레스테롤 수치를 감소시키는 것을 포함하는 것으로 이해된다. 고콜레스테린혈중의 성공적인 치료는 또한 고콜레스테린혈중에 걸릴 위험이 있는 환자의 혈청 콜레스테롤 또는 LSL 콜레스테롤 수치가 임상적으로 크게 상승하는 것을 방지함에 있어서 예방을 포함하는 것으로 이해된다.

<336> 유효한 저콜레스테린혈중의 양은 당업계의 숙련가로서 진단자를 보살피고, 공지된 기술을 사용하고, 유사한 환경하에서 수득된 결과를 측정함으로써 용이하게 측정될 수 있다.

<337> 다른 실시예에서, 본 발명은 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효한 항아테롬성 동맥경화제를 아테롬성 동맥경화증으로 고통받는 환자들에게 투여함을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

<338> 아테롬성 동맥경화증은 아테롬성 동맥경화증 장애 또는 반점의 전개 및 성장의 특징을 가지는 질환 상태이다. 아테롬성 동맥경화증을 치료받을 필요성이 있는 환자들의 동정은 당업자의 능력 및 지식 범주내에 있다. 예컨대, 임상적으로 크게 아테롬성 동맥경화증으로 고통받거나 임상적으로 상당부분 아테롬성 동맥경화증에 걸릴 위험이 있는 개인은 아테롬성 동맥경화증을 치료받을 필요성이 있는 환자이다. 당업계에 숙련된 임상의는 임상 시험, 물리적 실험 및 의학/가족사를 이용함으로서 개인이 아테롬성 동맥경화증을 치료받아야할 환자인지 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

<339> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 "치료상 유효한 항아테롬성 동맥경화제의 양"은 이 물질이 필요한 환자에게 아테롬성 동맥경화증의 발병 또는 성장을 저해하는데 유효한 양이다. 이와 같이, 아테롬성 동맥경화증 환자의 성공적인 치료법은 아테롬성 동맥경화증의 장애 또는 반점이 전개 또는 성장을 효과적으로 느리게 진행시키거나, 방해, 억제 또는 방지하는 것을 포함하는 것으로 이해되며, 반드시 아테롬성 동맥경화증의 전체 제거를 의미하는 것은 아니다. 또한 아테롬성 동맥경화증 장애 또는 반점 형성을 방지함에 있어서 아테롬성 동맥경화증의 성공적인 치료 방법이 예방조치를 포함할 수 있음은 당업자에게 이해 및 인식되어 있다.

<340> 유효한 항아테롬성 동맥경화제의 양은 당업계의 숙련가로서 진단자를 보살피고, 공지된 기술을 사용하고, 유사한 환경하에서 수득된 결과를 측정함으로써 용이하게 측정될 수 있다.

<341> 본 명세서에서 사용된 용어 "환자"란 종양 질환 상태에 걸릴 위험이 있는 특수한 종양 질환 상태로 고통받거나, 또는 예컨대, 가족 고지혈증으로 고통받는 환자의 경우에는 아테롬성 동맥경화증 또는 고콜레스테린혈중을 치료받을 필요성이 있는 마우스, 래트, 햄스터, WHHL 토끼 또는 인간 등의 온혈동물을 말한다.

<342> 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효한 항아테롬성 동맥경화제의 양 및 치료상 유효한 저콜레스테린혈중의 양은 1일 체중(kg)당 약 0.1 ㎎ (㎎/kg/일) 내지 약 100 ㎎/kg/일로 다양한 것으로

예상된다. 바람직한 양은 약 0.5 내지 약 10 ㎎/㎏/일로 다양한 것으로 예상된다.

<343> 상술한 질환 상태로 고통받는 환자의 치료를 진행하거나 상술한 질환 상태로 고통받을 수 있는 환자의 예방적 치료를 진행함에 있어서, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물은 유효량의 화합물을 생유용가능한 경구적 및 비경구적 경로를 포함하는 임의의 형태 또는 양태로 투여될 수 있다. 예컨대, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물은 경구적, 피하내, 근육내, 정맥내, 경피성, 비강내, 직장내 기타 투여될 수 있다. 일반적으로 바람직하게는 경구적 투여법이다. 제제를 제조하는 기술의 숙련가는 선택된 화합물의 구체적인 성질, 치료될 질환 상태, 질환 단계 기타 관련된 상황에 따라 적절한 형태 및 양태를 용이하게 선택할 수 있다.

<344> 화합물들은 선택된 화합물의 가용성 및 화학적 성질, 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무에 의해 그의 비율 및 성질이 결정된, 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합된 제약 조성물의 형태 또는 단독으로 투여될 수 있다. 그들 자체가 유효한 본 발명의 화합물들은 안정성, 유리한 결정화도, 증대된 가용성 등의 목적에 따라 제약상 허용가능한 산부가염의 형태로 제제 및 투여될 수 있다.

<345> 다른 실시태양에서 본 발명은 혼합물에서 일반식(I) 또는 (II)의 화합물을 포함하는 조성물 또는 그렇지 않으면 하나 이상의 불활성 담체들과 배합한 조성물을 제공한다. 이들 조성물들은 예컨대, 분석 표준, 벌크 선적을 제조하는 편리한 수단 또는 제약상 조성물로서 유용하다. 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 분석가능한 양은 당업자에 의해 공지되어 있고 인식된 표준분석 과정 및 기술에 의해 용이하게 측정할 수 있는 양이다. 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 분석가능한 양은 통상 조성물 중량의 약 0.001 내지 약 75%에서 달라질 수 있다. 불활성 담체는 분해되지 않거나 그렇지 않으면 일반식(I) 또는 (II)의 화합물과 공유적으로 반응하는 임의의 물질일 수 있다. 적절한 불활성 담체의 예로는 물; 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석에서 통상 유용한 것들인 수용성 완충액; 아세토니트릴, 에틸아세테이트, 헥산 등의 유기 용매; 및 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제가 있다.

<346> 보다 구체적으로 본 발명은 혼합물 형태로 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 치료상 유효량 또는 예방상 유효량을 포함하거나, 또는 그렇지 않으면 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합한 제약 조성물을 제공한다.

<347> 제약 조성물은 제약 업계에 공지된 방법으로 제조된다, 담체 또는 부형제는 유효 성분을 위한 매개체 또는 매체로서 작용할 수 있는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 적절한 담체 또는 부형제는 당업계에 공지되어 있다. 제약 조성물은 경구용 및 비경구용으로 사용될 수 있고, 환자에게 정제, 캡슐, 좌약, 용액, 현탁액 등의 형태로 투여될 수 있다.

<348> 본 발명의 화합물들은 예컨대 불활성 희석액 또는 식용성 담체와 함께 경구적으로 투여할 수 있다. 이들은 젤라틴 캡슐내 둘러싸여 있거나 정제로 압축될 수 있다. 경구적 치료 투여목적을 위해서 화합물들은 부형제와 함께 혼입되거나 정제, 트로키제, 캡슐, 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉검 등의 형태로 사용될 수 있다. 이들 제제는 본 발명의 화합물중 적어도 4%의 유효 성분을 포함하지만, 구체적인 형태에 따라 달라질 수 있고, 단위 중량의 4 내지 약 70%일 수 있다. 조성물에 존재하는 화합물의 양은 적절한 투여형태가 수득될 수 있도록 한다. 본 발명에 의한 바람직한 조성물 및 제제는 경구 투여 단위형이 본 발명의 화합물의 5.0-300 ㎎이 되도록 제조된다.

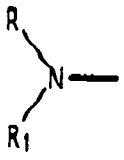
<349> 정제, 알약, 캡슐, 트로키제 등은 또한 하기의 하나 이상의 보조제를 포함할 수 있다; 미세결정형 셀룰로오스, 트래거캔트 고무 또는 젤라틴 등의 결합제; 전분 또는 락토오스 등의 부형제, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 옥수수 전분 등의 붕괴제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스레로텍스(Sterotex) 등의 윤활제; 콜로이드형 이산화규소 등의 활제; 설탕 또는 사카린 등의 감미료를 부가하거나 페퍼민트, 살리실산메틸, 오렌지 향료 등의 향료들을 부가할 수 있다. 투여 단위형태가 캡슐일 때, 상기 유형의 물질이외에 폴리에틸렌글리콜 또는 지방산 오일 등의 액체 담체를 포함할 수 있다. 다른 투여 단위형태는 투여단위의 물리적 형태를 변형시킨 다른 다양한 물질, 즉 피복물을 포함할 수 있다. 따라서 정제 또는 알약은 당, 셀락 또는 다른 내부 피복제로 코팅시킬 수 있다. 시럽은 본 화합물이외에 감미료로서의 수크로오스, 임의의 방부제, 염료 및 착색제 및 향료를 포함할 수 있다. 다양한 조성물을 제조하는데 사용된 물질은 제약상 순수하고 사용된 양에서 비독성이어야 한다.

<350> 비경구적 치료 투여를 목적으로 하는 경우에, 본 발명의 화합물들은 용액 또는 현탁액에 혼입될 수 있다. 이들 제제는 본 발명의 화합물중 적어도 0.1%를 포함해야 하지만, 그의 중량의 0.1 내지 약 50%일 수 있다. 상기 조성물에서 본 발명의 화합물의 양은 적절한 투여량이 수득되게 한 양이다. 본 발명에 의한 바람직한 조성물 및 제제는 비경구적 투여단위가 본 발명의 화합물의 5.0 내지 100 ㎎을 포함하도록 제조된다.

<351> 용액 또는 현탁액은 또한 하나 이상의 하기 보조제를 포함할 수 있다: 주사용수, 염수 용액, 지방유, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 프로필렌글리콜, 기타 합성 용매 등의 살균용 희석액; 벤질알콜 또는 메틸파라벤 등의 살균제; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨 등의 항산화제; 에틸렌 디아민테트라아세트산 등의 킬레이트화제; 아세테이트, 시트레이트, 포스페이트 및 염화나트륨이나 덱스트로스 등의 삼투성 조절용 시약 등의 완충액을 하나 이상 포함할 수 있다. 비경구적 제제는 앰풀, 1회용 주사기 또는 유리나 플라스틱으로 제조된 다중 투여량 바이얼내에 포함될 수 있다.

<352> 특별한 유전적 유용성을 가지는 구조적으로 관련 화합물들의 임의의 군과 함께 소정의 군 및 구조식이 상기 목적의 적용에서 일반식(I) 및 일반식(II)의 화합물에 대해 바람직하다.

<353> 치환체 X 에 관하여는 X 가 클로로인 일반식(I) 및 (II)의 화합물들이 일반적으로 바람직하다.

치환체 A 에 관하여는 A 가 

<355> (이때, R 및 R_1 은 에틸임)인 일반식(I) 및 (II)의 화합물들이 통상 바람직하다.

<356> 하기 실시예들은 본 발명의 화합물들의 유용성을 서술한 것이다. 이 실시예는 단지 예시적인 것으로 이해되어야 하며 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 제한하는 의도로 이해되어서는 안된다. 본 명세서에서 사용된 하기 용어들은 다음의 의미를 지닌다; "mL"은 밀리리터이고, "mg"는 밀리그램이며, "mmol"은 밀리몰이고, "㎟"은 밀리미터 3제곱이며, "kg"은 킬로그램이고, "mL"은 밀리 몰농도이며, "Ga"는 게이지를 말한다.

<357> **실시예 49**

<358> 종양 크기에 대한 화합물의 저해 효과

<359> MCF-7 및 ZR-75-1 종양은 거의 융합 세포배양으로부터 1×10^6 내지 2×10^6의 피하 주사에 의해 암컷 누드(치매) 마우스에서 확인되었다. 또한 마우스들은 종양 세포가 이들의 성장에 대해 에스트로겐에 의존하는 것으로 알려졌기 때문에 피하 이식된 에스트라디올 펠렛 0.25mg 을 가진다. 주입된 세포에 의해 형성된 종양은 종양을 잘라내어 이들을 약 3 ㎣ 조각으로 절단함으로써 연속적으로 통과된 후, 이들 조각들을 10 Ga 투관침(trocar)을 사용하여 미경험의 누드 마우스에 피하이식시켰다. 통상적으로 종양은 약물처리를 개시하기 2-3주 전에 발병된다.

<360> 투여된 약물은 소량의 디메틸술폭시드에 용해된후 0.1 mM 구연산, 6.25% 에탄올 및 3.75% 트윈 80을 포함하는 0.9% 염수 용액에서 주입하기 위해 희석시켰다. 그후 0.2 mL 의 약물을 마우스에 복강내 주입에 의해 투여하였다. 종양은 베어니르(Vernier) 캘리퍼스를 사용하여 2차원으로 매주 측정하며 종양 용량은 다음식: {(길이×폭^2)÷2}(이때, 폭은 두 개의 측정단위중 보다 짧음)을 사용하여 측정하였다.

일	(E)-1-[4-(2-디에틸아미노에톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌, 트랜스-클로미펜의 매일 복강내 투여에 의한 MCF-7 인간 흉부암 성장의 저해도				
	대조용	0.05mg	0.1mg	0.2mg	0.5mg
21	56 ± 7	77 ± 14	70 ± 14	63 ± 15	42 ± 3
32	138 ± 18	183 ± 41	160 ± 35	118 ± 33	72 ± 12
39	195 ± 24	233 ± 65	235 ± 53	150 ± 41	73 ± 13
46	263 ± 42	305 ± 76	307 ± 63	201 ± 41	85 ± 15
53	365 ± 67	366 ± 136	401 ± 114	216 ± 41	95 ± 23
60	447 ± 69	407± 154	442 ± 124	205 ± 83	94 ± 27

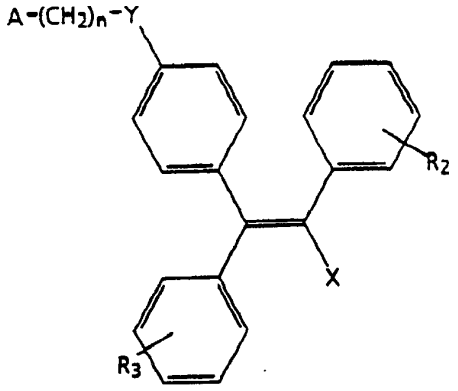
일	(E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌의 매일 복강내 투여에 의한 MCF-7 인간 흉부암 성장의 저해도				
	대조용	0.05mg	0.1mg	0.2mg	0.5mg
20	63 ± 6	58 ± 9	65 ± 10	70 ± 9	55 ± 10
27	171 ± 27	98 ± 17	95 ± 17	76 ± 13	57 ± 10
34	302 ± 53	109 ± 20	134 ± 27	79 ± 19	56 ± 12
41	438 ± 74	128 ± 29	123 ± 23	77 ± 14	50 ± 11
48	571 ± 95	153 ± 39	126 ± 30	75 ± 17	58 ± 15
55	715 ± 125	158 ± 50	127 ± 32	83 ± 30	52 ± 13
62	1040 ± 193	155 ± 25	170 ± 35	116 ± 48	55 ± 12
69	1200 ± 246	163 ± 24	164 ± 39	111 ± 54	53 ± 13

일	(E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌의 매일 복강내 투여에 의한 MCF-7 인간 흉부암 성장의 저해도					
	대조용	0.005 mg	0.01 mg	0.02 mg	0.05 mg	0.1 mg
13	46 ± 6	40 ± 6	41 ± 4	42 ± 5	52 ± 6	43 ± 6
18	73 ± 7	77 ± 18	72 ± 13	64 ± 5	90 ± 7	72 ± 11
26	110 ± 16	147 ± 37	116 ± 23	89 ± 16	131 ± 25	86 ± 22
32	146 ± 18	206 ± 54	143 ± 36	118 ± 27	154 ± 39	101 ± 25
39	267 ± 50	267 ± 64	171 ± 42	131 ± 29	182 ± 43	123 ± 33
46	311 ± 45	370 ± 96	222 ± 49	144 ± 31	198 ± 53	126 ± 46
53	437 ± 66	443 ± 140	259± 52	166 ± 38	196 ± 42	154 ± 55

(57) 청구의 범위

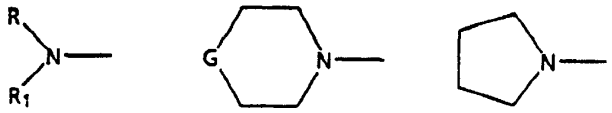
청구항 1

하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.



식중에서,

A 는 일반식

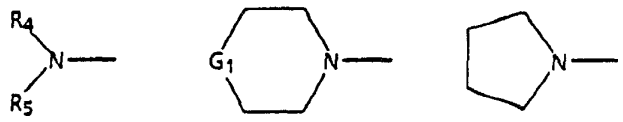


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

청구항 2

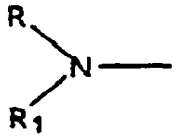
제1항에 있어서, X 가 클로로인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, Y 가 O 인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, A 가 하기식의 라디칼인 화합물.



식중에서 R 및 R_1은 에틸이다.

청구항 5

(E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌인 화합물.

청구항 6

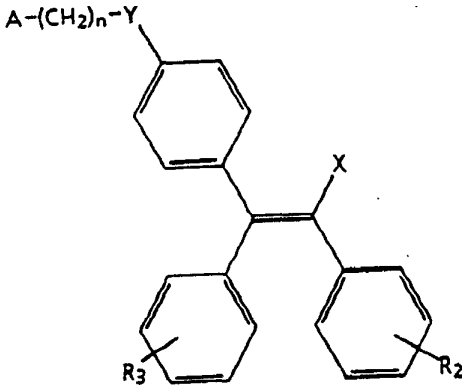
(E)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌인 화합물.

청구항 7

(E)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌인 화합물.

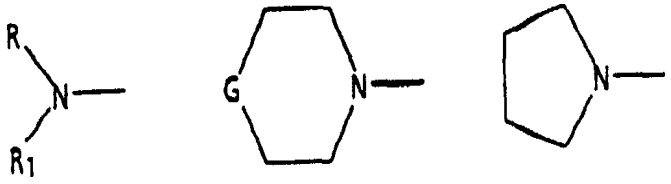
청구항 8

하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.



식중에서,

A 는 일반식

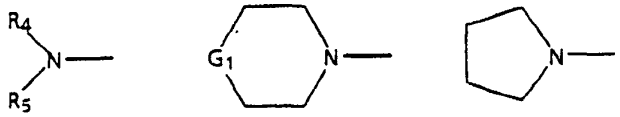


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12 이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

청구항 9

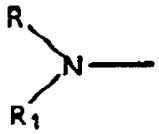
제8항에 있어서, X 가 클로로인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, Y 가 O 인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, A 가 하기식의 라디칼인 화합물.



식중에서 R 및 R_1 은 에틸이다.

청구항 12

(Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌인 화합물.

청구항 13

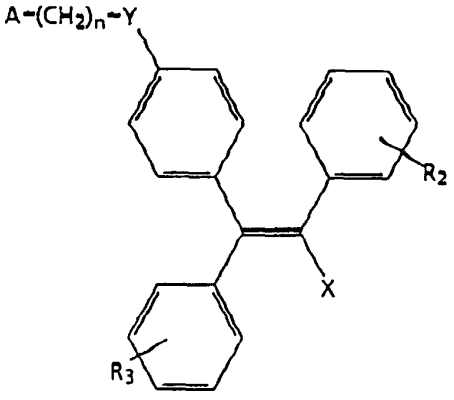
(Z)-1-[4-(5-디에틸아미노펜톡시)페닐]-1,2-디페닐-2-클로로-에틸렌인 화합물.

청구항 14

(Z)-1-[4-(4-디에틸아미노부톡시)페닐]-1-(4-히드록시)페닐-2-페닐-2-클로로-에틸렌인 화합물.

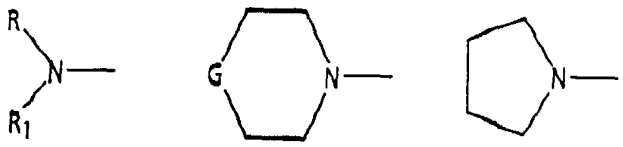
청구항 15

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는, 종양 질환상태 치료용 제약 조성물.



식중에서,

A 는 일반식

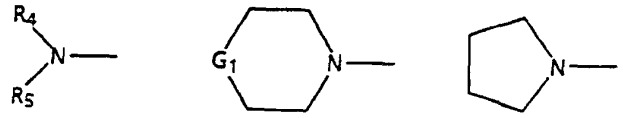


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬. C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



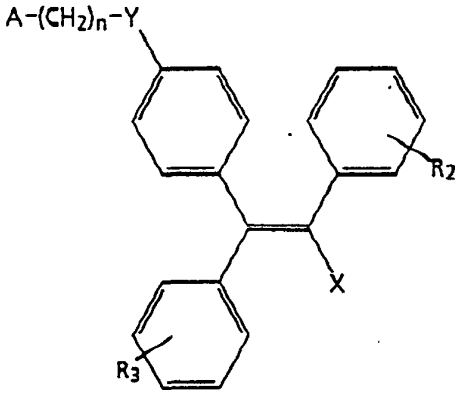
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고: G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

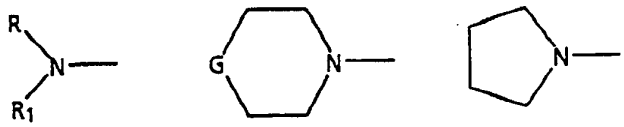
청구항 16

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 종양 질환상태에 걸릴 위험을 치료하기 위한 제약 조성물.



식중에서.

A 는 일반식

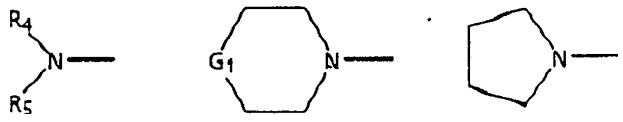


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



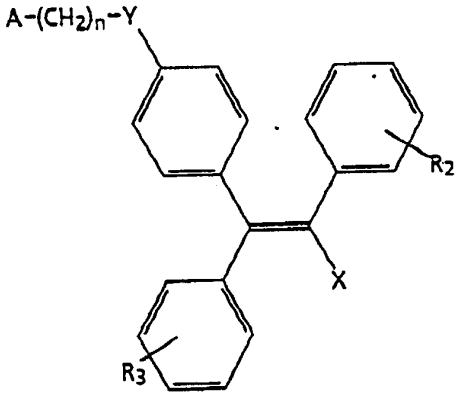
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

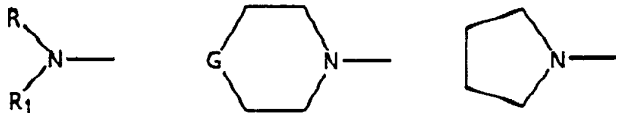
청구항 17

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 종양의 성장 제어용 제약 조성물.



식중에서,

A 는 일반식

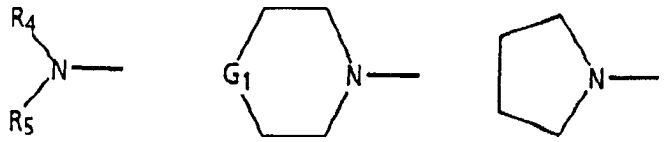


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



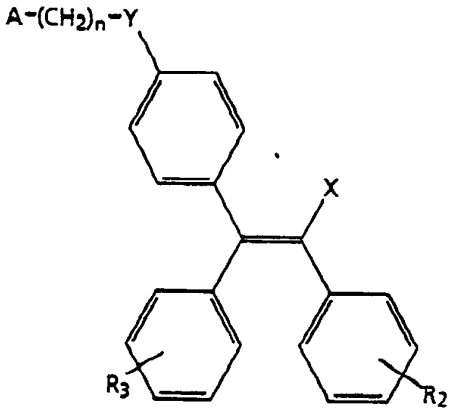
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며, p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

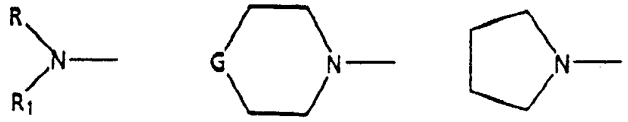
청구항 18

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 종양 질환상태 치료용 제약상 조성물.



식중에서,

A 는 일반식

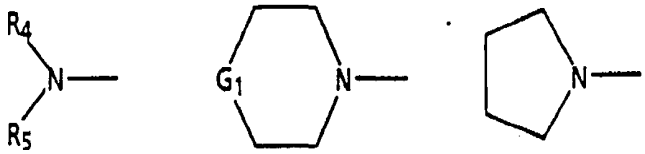


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고: G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



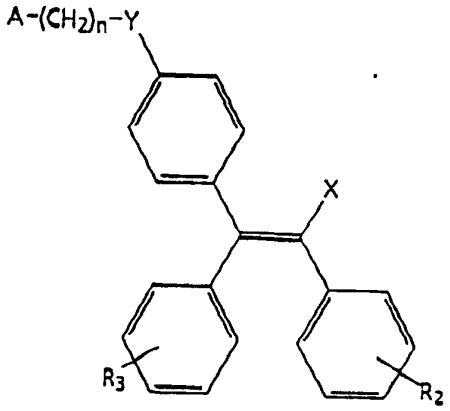
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 NH, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며: p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

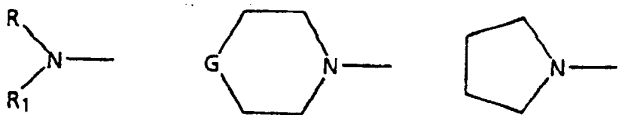
청구항 19

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 종양 질환상태에 걸릴 위험을 치료하기 위한 제약 조성물.



식중에서,

A 는 일반식

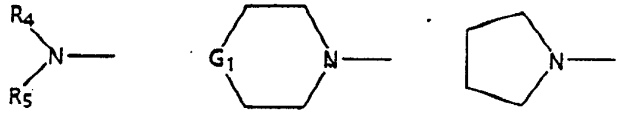


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



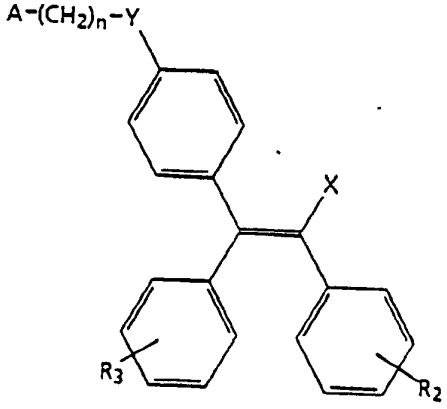
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고: G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

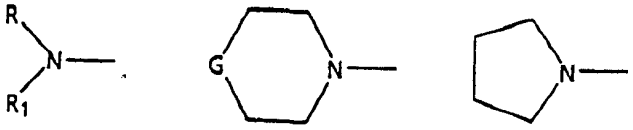
청구항 20

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 종양의 성장 제어용 제약 조성물.



식중에서,

A 는 일반식

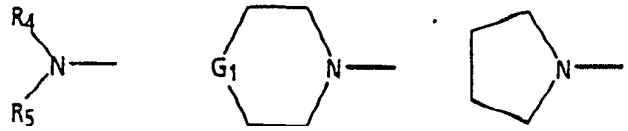


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_PA_1$ (이때, A_1 은 일반식



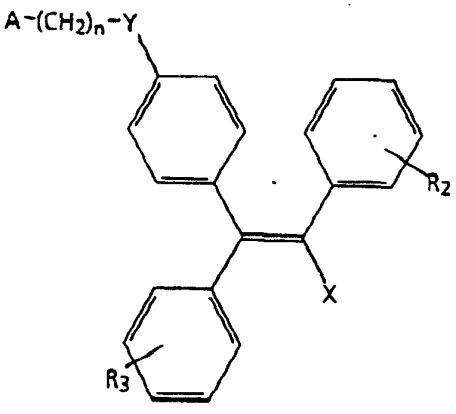
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

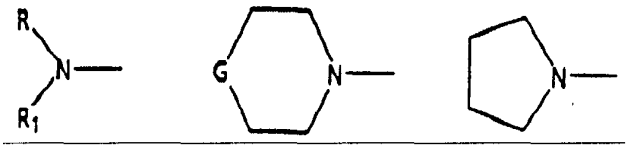
청구항 21

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 고콜레스테린혈중 치료용 제약 조성물.



식중에서,

A는 일반식

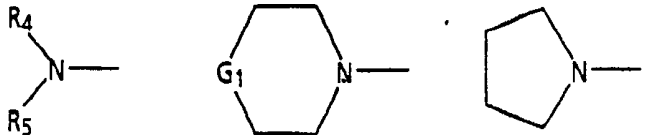


의 라디칼(이때 R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며;

n 은 4 내지 12 의 정수이고:

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고:

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



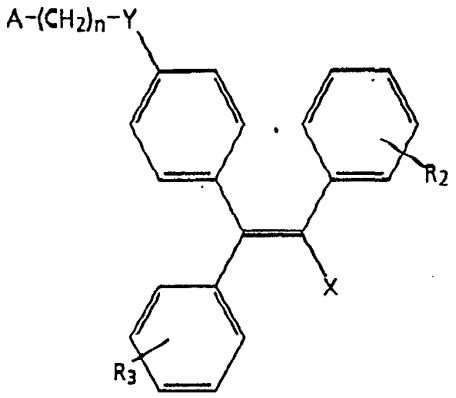
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며, Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

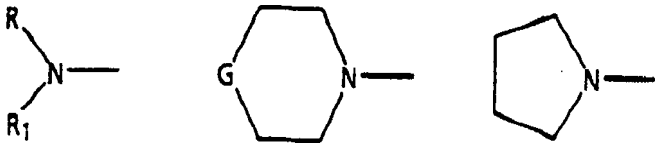
청구항 22

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 아테롬성 동맥경화증 치료용 제약 조성물.



식중에서,

A는 일반식

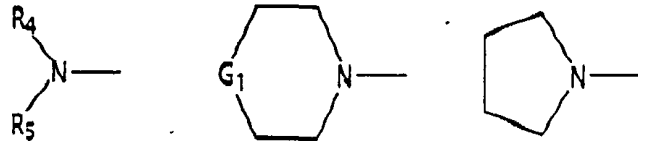


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고: G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며;

n 은 4 내지 12 의 정수이고;

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고;

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



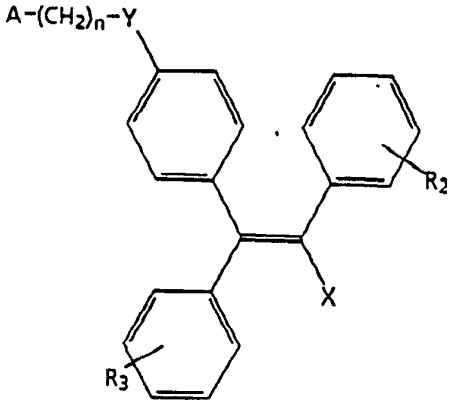
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

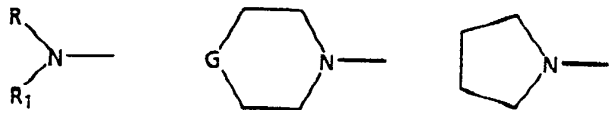
청구항 23

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 고콜레스테린혈중 및 아테롬성 동맥경화증 치료용 제약 조성물.



식중에서,

A는 일반식

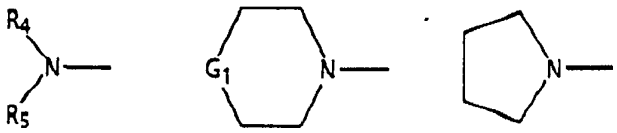


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며;

n 은 4 내지 12 의 정수이고;

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고;

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_PA_1$ (이때, A_1 은 일반식



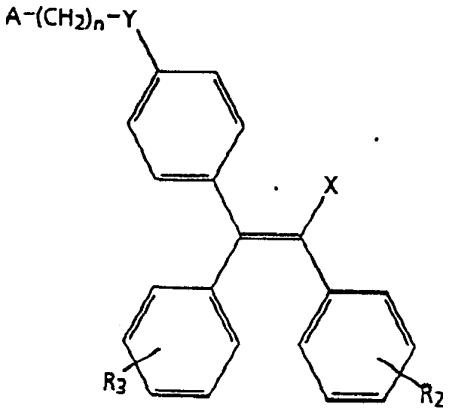
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

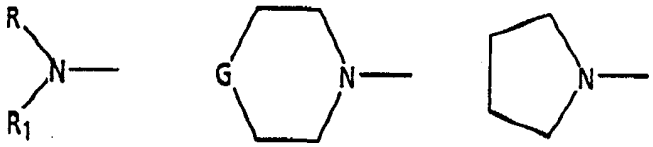
청구항 24

임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 고콜레스테린혈중 치료용 제약 조성물.



식중에서,

A 는 일반식

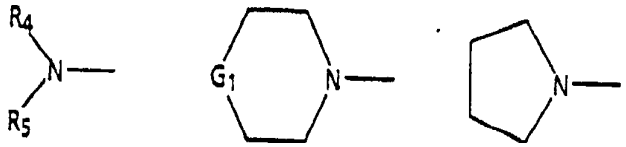


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



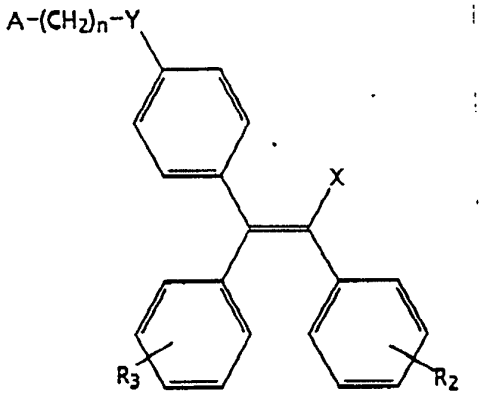
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

청구항 25

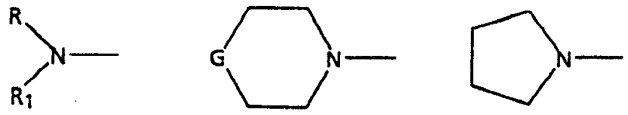
임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식(II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 아테롬성 동맥경화증 치료용 제약 조성물.



(II)

식중에서,

A 는 일반식

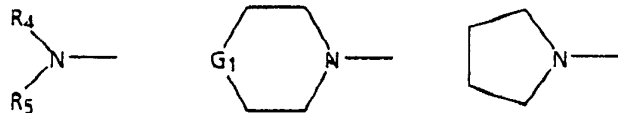


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



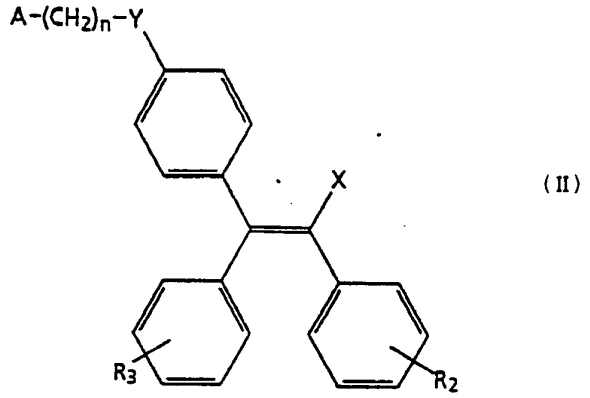
의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,

X 는 클로로 또는 브로모이고,

Y 는 O 또는 NH 이다.

청구항 26

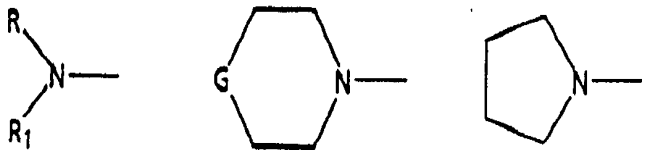
임의로 제약상 허용가능한 담체와 배합된 하기 일반식(II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 고콜레스테린혈중 및 아테롬성 동맥경화증 치료용 제약 조성물.



(II)

식중에서,

A 는 일반식

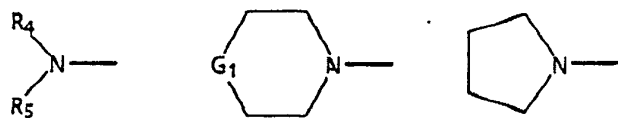


의 라디칼(이때, R 및 R_1 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고: G 는 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이고,

n 은 4 내지 12 의 정수이고,

R_2 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐 또는 히드록시이고,

R_3 은 수소, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로겐, 히드록시 또는 $-Y(CH_2)_pA_1$ (이때, A_1 은 일반식



의 라디칼(이때, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; G_1 은 HN, H_3CN, CH_2 또는 O 임)이며; p 는 정수 4 내지 12이며; Y 는 O 또는 NH임)이고,