



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년02월19일
(11) 등록번호 10-0884417
(24) 등록일자 2009년02월11일

- (51) Int. Cl.
C07C 233/51 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2002-7009836
(22) 출원일자 2002년07월31일
심사청구일자 2006년02월01일
번역문제출일자 2002년07월31일
- (65) 공개번호 10-2002-0073194
(43) 공개일자 2002년09월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/001285
국제출원일자 2001년02월06일
(87) 국제공개번호 WO 2001/58852
국제공개일자 2001년08월16일
- (30) 우선권주장
MI2000A000227 2000년02월11일 이탈리아(IT)
- (56) 선행기술조사문헌
W02000002903 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
둠페 파르마 에스.피.에이.
이탈리아, 라펠라 67100, 비아 캄포 디 필레
- (72) 발명자
알레그레티, 마르첼로
이탈리아, 라펠라아이-67100, 비아캄포디필레
베르티니, 리카르도
이탈리아, 라펠라아이-67100, 비아캄포디필레
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
강명구, 강석용

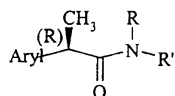
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이준혁

(54) 호중구의 I L-8-유도된 화학주성의 저해에 유용한 아미드

(57) 요약

화학식 I



화학식 I의 N-(2-아릴-프로피오닐)-아미드를 개시한다. 또한, 이의 제조 공정 및 제약학적 제형을 개시한다. 본 발명의 아미드는 염증 부위에서 다핵성 호중구(백혈구 PMN)의 심화된 유입으로 인한 조직 손상의 예방과 치료에 유용하다. 특히, 본 발명은 IL-8에 의해 유도된 호중구의 화학주성의 저해에 유용한 화학식 (I)의 N-(2-아릴-프로피오닐)아미드의 R 거울상 이성질체에 관한다. 본 발명의 화합물은 건선, 류머티스 관절염, 궤양성 대장염, 급성 호흡기 부전, 특발성 심유증, 사구체 신염의 치료에 사용한다.

(72) 발명자

친지아, 비짜프리

이탈리아, 라펠라아이-67100, 비아캄포디필레

사바티니, 빌마

이탈리아, 라펠라아이-67100, 비아캄포디필레

카셀리, 지안프란코

이탈리아, 라펠라아이-67100, 비아캄포디필레

체스타, 마리아칸디다

이탈리아, 라펠라아이-67100, 비아캄포디필레

간돌피, 카르멜로

이탈리아, 라펠라아이-67100, 비아캄포디필레

콜로타, 프란세스코

이탈리아, 라펠라아이-67100, 비아캄포디필레

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 남아프리카

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

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

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

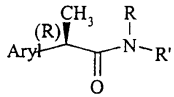
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 2-아릴-프로피온산의 R-거울상이성질체 또는 제약학적으로 수용가능한 이의 염:

화학식 I



여기서,

Aryl은 할로젠 원자, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 하이드록시, C₁-C₇-아실옥시, 시아노, 니트로, 아미노, C₁-C₃-아실아미노, 할로 C₁-C₃-알킬, 하이드록시 C₁-C₃-알킬, 할로 C₁-C₃-알콕시, 하이드록시 C₁-C₃-알킬아릴, 벤조일, 4-(2,2-디메틸)비닐페닐, (CH₃)₂=CH-C₆H₄, 3-페녹시-페닐, 3-벤질-페닐, 3-C₆H₅-CH(OH)-페닐, 5-벤조에틸렌-2-yl, 1-옥소-이소인돌리닐-페닐, 2-플로로-4-바이페닐일, 6-메톡시나프틸 또는 3-α-메틸벤질-페닐에서 선택된 동일한 또는 상이한 치환체 1 내지 3개로 선택적으로 치환된 페닐이며; 또는

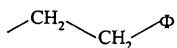
Aryl은 수프로펜(suprofen), 피르프로펜(pirprofen) 또는 페노프로펜(fenoprofen)에서 선택된 항염증성 2-아릴 프로피오닉산의 공지된 모이어티(moiety)가 되며,

R은 H, C₁-C₄-알킬, 알릴, 프로파르길, CH₂-CO₂H 또는 (CH₂)₂-CO₂H이며;

R'은

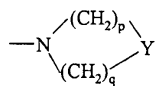
- 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 카르복시기 CO₂H로 치환되는 페닐알킬로 구성되는 아미노산 잔기;
- 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 카르복시기 CO₂H로 치환되고 산소 또는 황에서 선택되는 헤테로원자를 보유하는 페닐알킬로 구성되는 아미노산 잔기;
- 화학식 -CH₂-CH₂X-(CH₂-CH₂O)_nR의 잔기, 이때 R은 전술한 바와 동일하고, n은 0 내지 5의 정수이며, X는 산소 또는 황이고;
- 화학식 (R) 또는 (S)-CH(CH₃)-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH의 잔기;
- 화학식 OR의 잔기, 이때 R은 전술한 바와 동일하고;
- 화학식 (III)의 잔기:

화학식 III



여기서, Φ는 2-(1-메틸-피롤리딜), 2-피리딜, 4-피리딜, 1-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 1-메틸-4-이미다졸릴, 1-메틸-5-이미다졸릴 또는 NRaRb기이고, 상기 Ra와 Rb는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 C₁-C₆ 알킬 또는 (CH₂)_m-OH 하이드록시알킬(m은 2 내지 3의 정수)이거나, 대안으로 N 원자에 동시 결합된 Ra와 Rb는 화학식 (I) V)의 3 내지 7개 원소의 헤테로고리를 구성한다:

화학식 IV



여기서, Y는 단일 결합, CH₂, O, S 또는 N-Rc이고, 상기 Rc는 H, C₁-C₆ 알킬, (CH₂)_m-OH 하이드록시알킬 또는 -(CH₂)_m-Ar' 잔기(Ar'은 아릴, 헤테로아릴, 고리지방족 또는 헤테로고리지방족 잔기이고, m'은 0 또는 1 내지 3의 정수이며, p와 q 각각은 1 내지 3의 정수)를 나타낸다;

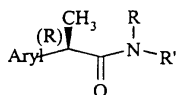
- 2-피리딜 또는 4-피리딜, 2-피리미디닐 또는 4-피리미디닐; 2-피라지닐, 5-메틸-2-피라지닐; 3-1,2,4-티아지닐; 3-1,2,4-티아졸릴, 3-1-벤질-1,2,4-티아졸릴; 2-1,3-티아졸리디닐, 2-1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-디하이드로-3-옥소-이속사졸릴, 5-메틸-이속사졸-4-일, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴-5-카르복사미드, 2-이미다졸릴-4,5-디카르보닐트릴, 5-인다닐, 5-인다졸릴, 7-아자-인돌-3-일, 2-, 3- 또는 4-퀴놀리닐에서 선택되는 헤테로아릴이며;

단, Aryl이 페닐이며, R이 H이고, R'가 루이신인 경우의 화합물은 제외한다.

청구항 2

화학식 (Ia)의 2-아릴-프로피온 아마이드의 R-거울상이성질체 또는 제약학적으로 수용가능한 이의 염:

화학식 Ia



여기서,

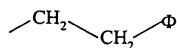
Aryl은 이소프로필, 아세틸, (2'',6''-디클로로페닐)아미노, α-하이드록시이소프로필, (R,S) α-하이드록시에틸 또는 이의 단일 R과 S 이성질체, (R,S)-α-하이드록시벤질 또는 이의 단일 R과 S 이성질체, (R,S)-α-메틸벤질 또는 이의 단일 R과 S 이성질체 또는 (R,S)-α-하이드록시-α-메틸벤질 또는 이의 단일 R과 S 이성질체로 치환된 페닐기이고;

R은 H, C₁-C₄-알킬, 알릴, 프로파르길, CH₂-CO₂H 또는 (CH₂)₂-CO₂H이며;

R'은

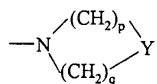
- 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 카르복시기 CO₂H로 치환되는 페닐알킬로 구성되는 아미노산 잔기;
- 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 카르복시기 CO₂H로 치환되고 산소 또는 황에서 선택되는 헤테로원자를 보유하는 페닐알킬로 구성되는 아미노산 잔기;
- 화학식 -CH₂-CH₂X-(CH₂-CH₂O)_nR의 잔기, 이때 R은 전술한 바와 동일하고, n은 0 내지 5의 정수이며, X는 산소 또는 황이고;
- 화학식 (R) 또는 (S)-CH(CH₃)-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH의 잔기;
- 화학식 OR의 잔기, 이때 R은 전술한 바와 동일하고;
- 화학식 (III)의 잔기;

화학식 III



여기서, Φ 는 2-(1-메틸-피롤리딜), 2-피리딜, 4-피리딜, 1-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 1-메틸-4-이미다졸릴, 1-메틸-5-이미다졸릴 또는 NRaRb기이고, 상기 Ra와 Rb는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 C₁-C₆ 알킬 또는 (CH₂)_m-OH 하이드록시알킬(m은 2 내지 3의 정수)이거나, 대안으로 N 원자에 동시 결합된 Ra와 Rb는 화학식 (I V)의 3 내지 7개 원소의 헤테로고리를 구성한다:

화학식 IV



여기서, Y는 단일 결합, CH₂, O, S 또는 N-Rc이고, 상기 Rc는 H, C₁-C₆ 알킬, (CH₂)_m-OH 하이드록시알킬, -(CH₂)_m-Ar' 잔기(Ar'은 아릴, 헤테로아릴, 고리지방족 또는 헤테로고리지방족 잔기이고, m'은 0 또는 1 내지 3의 정수이며, p와 q 각각은 1 내지 3의 정수)를 나타낸다;

- 2-피리딜 또는 4-피리딜, 2-피리미디닐 또는 4-피리미디닐; 2-피라지닐, 5-메틸-2-피라지닐; 3-1,2,4-티아지닐; 3-1,2,4-티아졸릴, 3-1-벤질-1,2,4-티아졸릴; 2-1,3-티아졸리디닐, 2-1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-디하이드로-3-옥소-이속사졸릴, 5-메틸-이속사졸-4-일, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴-5-카르복사미드, 2-이미다졸릴-4,5-디카르보니트릴, 5-인다닐, 5-인다졸릴, 7-아자-인돌-3-일, 또는 2-, 3- 또는 4-퀴놀리닐에서 선택되는 헤테로아릴이 되며;

단, Aryl이 페닐이며, R이 H이고, R'가 루이신인 경우의 화합물은 제외한다.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

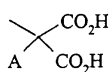
청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 아미노산 잔기 R'은 (L)아미노산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 아미노산 잔기 R'은 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 노르-루이신, 페닐알라닌, 티로신, 히스티딘, S-메틸시스테인, S-카르복시메틸시스테인, S-2-하이드록시에틸시스테인, 메티오닌, O-메틸세린, O-2-하이드록시에틸세린, 프롤린, 하이드록시프롤린, 글리신의 잔기, 페닐글리신, β-알라닌, γ-아미노노-부틸산, δ-아미노-발레르산, 시스-4-아미노-사이클로헥산카르복실산, 트랜스-4-아미노메틸-사이클로헥산카르복실산, 3-아미노-1,5-펜탄디온산 또는 화학식 (II)의 잔기에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

화학식 II



여기서, A는 H, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, (CH₂)_nCO₂H(n은 1 내지 3의 정수), 벤질, p-하이드록시-벤질, -CH₂-O-C₂H₅, -CH₂-S-CH₃, CH₂-S-CH₂-CO₂H, 유리산이나 제약학적 염 형태 또는 이들의 메틸, 에틸, 알릴 에스테르

형태의 전술한 산의 잔기이다.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R은 수소이고 R'은 L-알라닌, L-카르복시메틸시스테인, L-페닐알라닌, L-루이신, L-메티오닌, L-O-메틸세린, 또는 L-알라닐-글리신의 잔기인 것을 특징으로 하는 화합물.

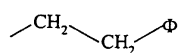
청구항 8

제 1 항에 있어서, 화학식 I에서 R은 수소이고 R'는 작용기 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{R}$ 이고, 여기서 R은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 이고, n은 정수 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R은 수소이고 R'는 화학식 (III)의 치환체인 것을 특징으로 하는 화합물:

화학식 III



여기서, Φ 는 N,N-디메틸 아민, N,N-디에틸 아민, N,N-디이소프로필 아민, 4-모르폴릴, 1-피페리딜, 1-피롤리딜, 1-피페라지닐, 1-(4-벤질)-피라지닐, 1-(4-디페닐-메틸)-피페라지닐, 1-(4-(4',4"-디플루오르-디페닐)-메틸)-피페라지닐, 1-(4-에틸)-피페라지닐 또는 1-(4-하이드록시에틸)-피페라지닐과 같은 -NRaRb 염기성 잔기이다.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R'는 2-피리딜 또는 4-피리딜, 2-피리미디닐 또는 4-피리미디닐, 2-피라지닐, 2-1,3-티아졸릴, 1-1,3-티아졸리디닐 또는 2-이미다졸리드인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 다음에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

(R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-메틸 프로피온아미드;

(R)(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-카르복실메틸 프로피온아미드;

(R)(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-메톡시카르보닐메틸 프로피온아미드;

시스-(R)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(4' 카르복시-사이클로헥실)프로피온아미드;

트랜스-(R)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(4' 카르복시-사이클로헥실)프로피온아미드;

(R,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-메톡시카르보닐에틸)프로피온아미드;

(R,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-카르복시에틸)프로피온아미드;

(R,S')-2-[(4'-메톡시)페닐]-N-(2-카르복시에틸)프로피온아미드;

(R)-N-[2'-(4"-이소부틸페닐)프로파노일]-2-아미노 아크릴산과 이의 메틸 에스테르;

(R)(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2"-하이드록시에톡시에틸)프로피온아미드;

(R,S')-2-[(4"-이소부틸)페닐]-N-[1'-메틸-2'-(2""-하이드록시에톡시)에틸]프로피온아미드;

(R,R')-2-[(4"-이소부틸)페닐]-N-[1'-메틸-2'-(2""-하이드록시에톡시)에틸]프로피온아미드;

(R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(2"-피리딜)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

(R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(4"-피리딜)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

(R)(-)-2-(3'-벤조일)페닐)-N-(2"-피리딜)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

(R)(-)-2-[(2'-하이드록시-5'-벤조일)페닐]-N-(2"-피리딜)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;
 (R)(-)-2-[(2'-하이드록시-5'-벤조일)페닐]-N-(4"-피리딜)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;
 (R)(-)-2-[(2'-하이드록시-5'-벤조일)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드;
 (R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(2"-피라지닐)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;
 (R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(2"-피리미디닐)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;
 (R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(4"-피리미디닐)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;
 (R)(-)-2-[(3'-이소프로필)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드;
 (R,S')(-)-2-[(3'- α -메틸벤질)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드;
 (R,R')(-)-2-[(3'- α -메틸벤질)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드.

청구항 12

적당한 담체와 함께 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 화합물을 활성 성분으로 하고, 건선, 류머티스 관절염, 궤양성 대장염, 급성 호흡기 부전, 특발성 섬유증, 사구체 신염의 치료 및 허혈 및 재관류로 인한 조직 손상의 예방과 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 13

삭제

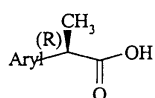
청구항 14

삭제

청구항 15

화학식 (Va)의 2-아릴-프로피온산의 (R)-거울상이성질체 또는 제약학적으로 수용가능한 이의 염:

화학식 Va



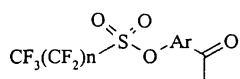
여기서,

Aryl은 이소프로필, 아세틸, α -하이드록시이소프로필, (R,S) α -하이드록시에틸 및 이의 단일 R과 S 이성질체, (R,S)- α -하이드록시벤질 및 이의 단일 R과 S 이성질체, (R,S)- α -메틸벤질 및 이의 단일 R과 S 이성질체 또는 (R,S)- α -하이드록시- α -메틸벤질 및 이의 단일 R과 S 이성질체로 치환된 페닐기이다.

청구항 16

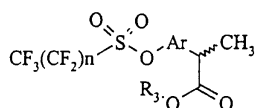
제 2 항에 따른 화학식 Ia 화합물의 제조하는 방법에 있어서, 다음과 같이 구성되는 것을 특징으로 하는 방법:

화학식 Vd



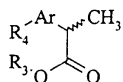
화합물 (Vd)를 윌게로트 재배열(willgerodt rearrangement)하고, 이후 에스트르화 및 알파 메틸화시켜 아릴프로피온 유도체(Ve)(n은 1 내지 9의 정수이고, R₃은 C₁-C₄ 알킬 또는 C₂-C₄ 알케닐)를 얻고;

화학식 Ve



화학식 Ve 화합물을 트리부틸틴(tributyltin) R₄ 화합물(여기서, R₄는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬)과 반응시켜 상응하는 화학식 (Vf)의 (R,S) 2-아릴프로피오네이트를 얻는다:

화학식 Vf



명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 N-(2-아릴-프로피오닐)-아미드, 이들의 제조방법 및 염증 부위에서 다핵성 호중구(백혈구 PMN)의 침화된 유입으로 인한 조직 손상의 예방과 치료에 유용한 제약학적 제형에 관한다. 특히, 본 발명은 IL-8에 의해 유도된 호중구의 화학주성의 저해에 유용한 N-(2-아릴-프로피오닐)아미드의 R 거울상이성질체에 관한다.

배경기술

- <2> 케모킨은 염증 반응, 면역 세포의 전치, 세포 요소의 지향적 이동에 직접적으로 관여하는 저분자량의 사이토킨 군에 속한다. 화학주성 사이토킨의 약어인 "케모킨"은 이들 세포 매개물질의 전형적인 생물학적 기능을 보여준다.
- <3> 케모킨은 단백질의 N-말단 영역에 불변적으로 존재하는 2개의 시스테인 잔기를 보유하는 아미노산 CC와 CXC 서열에 따라 구별되는 2가지 종류로 세분된다. 한가지 경우 예를 들면 단핵구 화학주성 단백질-1(MCP-1)에서 2개의 시스테인 잔기는 연속하고, 다른 경우 예를 들면 인터루킨-8(IL-8)과 이와 밀접하게 관련된 의사물질(GRO- α , β , γ , ENA-78, NAP-2, GCP-2)에서 제 2 아미노산이 2개의 시스테인사이에 위치한다.
- <4> 기능적 관점에서, 케모킨은 작용의 세포 특이성으로 인해 다른 사이토킨과 구별된다: 이들 각각은 특이적인 방식으로, 단일 세포종의 이동과 기능성을 조절한다. 따라서, MCP-1이 단핵구의 움직임에 영향을 주고 감독하는 경우에, IL-8은 특이적 호중구-화학주성 인자의 핵심 역할을 수행한다. 이는 호중구에 의해 매개되는 다수의 급성 질환 과정에서 나타나는 염증 부위와 주변 유체에서 고농도의 IL-8의 존재 및 호중구-의존성 질환 동물 모델에서 실시한 실험 과정동안 안티-IL-8 항체의 투여이후 관찰되는 중증도의 조직 손상 예방과 호중구의 침투 감소로 확인할 수 있다. 전형적인 임상적 이상은 대뇌 재-관류에 의해 야기된 손상 및 심근층의 허혈과 재관류에 의해 야기된 손상이다.
- <5> 이들 관찰결과는 IL-8이 호중구에 의해 유도되는 조직 손상의 주요 매개물질이라는 가설을 뒷받침하고, 따라서 인터루킨-8은 호중구에 의해 매개되는 급성 염증 상태를 해결하기 위한 치료요법적 개입의 최적 표적으로 제시되고 있다(N. Mukaida et al., Inflammation Research 47(Suppl. 3)S151, 1998). 이를 위해, 안티-IL-8 항체의 대안으로 저분자량 물질들이 많은 주목을 받고 있으며 임상적으로도 유용한데, 이들은 시그널 전달의 세포간 회로 및 세포내 회로에 관여하여 매우 특이적인 방식으로 IL-8 및 이의 의사물질에 의해 촉진되는 사람 호중구의 이동을 저해할 수 있다.
- <6> 최근에, PCT/EP/9907740은 사이클로-옥시게나제(COX-1 및/또는 COX-2) 저해와 관련된 염증 과정과 무관하게 IL-8에 의해 촉진되는 호중구의 화학주성에 대하여 저해활성을 갖는 (R)-2-아릴프로피온산의 N-아실설폰아미드를 개시하였다.
- <7> 다른 한편, 2-아릴프로피온산의 (S) 거울상이성질체에 특이적인 프로스타글란딘(PG) 및 이들의 특정 유도체의 합성 저해는 질병 자체를 악화시키는 것과 같은 IL-8에 의해 촉진되는 호중구-의존성 염증 과정의 역학에 부정

적인 영향을 주는 것으로 보인다. 이런 상황에서, PG 합성의 저해로 종양 괴사 인자-알파(TNF- α)의 합성을 조절하는 내인성 인자인 PGE₂는 소멸된다. 결과적으로, 급성 심근 경색의 과정동안 IL-8과 경쟁하는 TNF- α 는 사이토킨 IL-6과 IL-1 및 부착 분자(E-셀렉틴, ICAM-1, C-반응성 단백질)와 함께 조직 손상의 정도 및 중증도를 악화시키는 한 원인이 될 수 있다(R. Pudil et al. Clin. Chim. Acta, 280, 127, 1999).

<8> 또한, 공지된 (R)-2-(4-이소부틸-페닐)-프로피온아미드(PCT/EP/9907740)는 IL-8에 의해 유도된 사람 백혈구의 화학주성의 예방 및 저해에서 활성이 입증되었지만, 이런 성질은 (S) 거울상이성질체에서 거의 나타나지 않는다(표 1).

<9> 표 1. IL-8(10ng/ml)에 의해 촉진된 사람 PMN의 화학주성의 화합물 저해%

<10> (R)-2-(4-이소부틸-페닐)-프로피온아미드* 57±12

<11> (S)-2-(4-이소부틸-페닐)-프로피온아미드* -2±8

<12> * conc. 10⁻⁸ M

<13> 이에 더하여, IL-8(10ng/ml)에 의해 촉진된 백혈구 화학주성의 저해물질로서 상기 화합물 및 이보다 효능이 덜 하긴 하지만[10⁻⁸ M 농도에서 25 ±9% 저해] 이에 상응하는 (R)-N-메틸-2-(4-이소부틸-페닐)-프로피온아미드는 1μg/ml 리포폴리사카라이드(LPS)로 촉진한 이후 대식세포에서 PGE₂의 합성을 저해하지 않을 뿐만 아니라, TNF- α 생산(H₂O₂와 리포사카라이드에 의해 유리된 대식세포에서 촉진된)을 하향-조절한다는 점에서 특징적이다. 반대로, 동일 실험 조건에서 S-케토프로펜(2-아릴-프로피온산의 전형적인 예, COX 저해물질)은 대식세포에서, LPS에 의해 유도된 TNF- α 합성의 증폭을 촉진하는데, TNF- α 의 합성과 방출에 대한 변이 퍼센트는 300%이다; 실제로, 배양 배지 단독에 존재하는 검출가능한 최소값(20 pg/ml)이하의 사이토킨 대조군 수치에서, 10 ±5ng/ml는 LPS에서 관찰되고 39 ±5 ng/ml은 LPS와 S-케토프로펜 10⁻⁵M에서 관찰된다(Ghezzi et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 287, 969-974, 1998). 좀더 최근에, TNF- α 방출의 현저한 증가는 S-케토프로펜에 의한 TNF- α -mRNA 촉진의 직접적인 결과인 것으로 밝혀졌다(P. Mascagni et al., Eur. Cytokine Netw., 11:185-192, 2000).

<14> N-(α -하이드록시에틸)-d,1-2-(4-이소부틸)프로피온아미드의 제조를 위한 2-아릴프로피온산과 아미노 알코올의 아미드는 ES 500990과 ES 2007236에서 개시한다.

<15> 이부프로펜 및 L과 D 아미노산의 아미드(W. Kwapiszewski et al., Acta Pol. Pharm., 42, 545, 1985); 글리신 및 2-아릴-프로피온산의 라셈체 또는 S-거울상이성질체의 아미드(P. Singh et al., Indian J. Chem., sect. B, 29B, 551, 1990); 다음 아미노산: 리신, 글루탐산, 아스파르트산(A. Reiner, US Patent No. 4,341,789)과의 아미드 역시 공지되어 있다.

<16> 이들 화합물은 개별 부분입체이성질체의 기여도를 정의하는 것이 불가능한 경우 부분입체이성질체의 혼합물로 평가한다.

<17> 2-아릴프로피온산의 거울상이성질체 및 타우린, 글루타민, 오르니틴, 아르기닌, 글루탐산, 아스파르트산, 세린, 알라닌의 아미드는 다양한 동물종에서 이들 산의 요 대사물질(urinary metabolite)로 알려져 있다(R.I. Jeffrey et al., Xenobiotica, 4,253, 1978).

<18> 2-아릴프로피온산의 전구-약물로 연구된 다른 아미드는 S. Biniecki et al., PL 114050, H.A. Kguen et al., Arzneim-Forsch., 46,891, 1986; G.L. Levitt et al., Russ. J. Org. Chem., 34, 346, 1998에서 기술한다. 이런 아미드는 전구물질에 비하여 감소된 효능을 보충하는 부작용 감소와 관련된 우수한 항-염증 활성 및 위장관 수준에서 우수한 내성(tolerability)을 보유한다.

<19> (±)-이부프로펜 및 다른 비-스테로이드성 항-염증 약물, 예를 들면 인도메타신, 플루페남산, 메페남산은 2-아미노메틸-피리딘에 의해 상응하는 아미드로 전환된 이후, 피브린 용해활성이 완전히 소멸되는 것으로 보고되었다(G. Orzalesi et al., Progress in Fibrinolysis and Thrombolysis, 3,483, 1978).

<20> 이부프로펜(라셈체), 케토프로펜(라셈체), 3-벤조일페닐아세트산의 일련의 아미드에 대한 비교 연구에서, 항-염증, 마취, 해열 특성, 행동 효과, 급성 독성을 생쥐에서 평가하였다(R.C.W. Spickett et al., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 11, 7, 1976). 이런 비교는 단순한 아미드(-CONH₂) 및 이들의 N-에틸과 N-디메틸 유도체,

상응하는 우레이드와 티오우레이드, 아닐리드, 특정 헤테로고리 아미드(예, 2-아미노티아졸리딘, 2-아미노티아졸, 2-아미노-4-메틸-피리딘, 1-페닐-2,3-디메틸-4-아미노-피라졸과의 아미드)와 관련된다. 이런 제약학적 연구는 피르케토프로펜으로 알려진 (R,S)-2-[3-벤조일페닐프로피온아미도]-4-메틸-피리딘의 선별 및 개발로 이어졌다(A. Gallardo, GB 1436502).

<21> 또한, 결장직장암과 낭포성 섬유증의 치료를 위한 약물로서 R-2-아릴프로피온산의 활용이 최근에 보고되었다(US 5,955,504; US 5,981,592).

<22> 본 발명의 설명

<23> 적절한 치환체로 특징지어지고 (R)-2-(4-이소부틸-페닐)-프로피온아미드에 구조적으로 결합되는 아미드는 IL-8에 의해 유도된 화학주성을 저해하는 놀라운 특성을 보이는 것으로 밝혀졌다.

<24> 이런 치환체의 예는 글리신, L-알라닌, D-알라닌, L-세린에서 선택되는 α-아미노산의 잔기, 화학식 -CH₂-CH₂-OH, CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂OH의 작용기, 또는 방향족 또는 헤테로-방향족 라디칼(예, 페닐과 피리딜)이다.

<25> 화합물은 (R)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 클로라이드를 적절한 아민 및 전술한 α-아미노산의 메틸 에스테르와 반응시켜(통상적인 염기의 존재하에) 수득한다.

<26> 후자의 경우에, 비-라세미화 조건에서 카르복실에스테르의 후속 비누화 반응으로 개별 아미드의 유리 지방산을 수득한다. 이와 같은 또는 비누화 반응이후의 본 발명의 아미드는 우수한 용해 특성을 갖는다.

<27> IL-8에 의해 유도된 화학주성의 저해 특성은 입체화학 및 아미드 질소에 대한 치환체의 입체적, 전자적, 극성 효과에 의존한다. 실제로, L-계열 아미노산과의 아미드는 D-계열 아미노산과의 아미드보다 훨씬 강한 활성을 보인다. 다시 말하면, 방향족 또는 헤테로-방향족 아미드의 경우에, 방향족 고리에서 치환체의 존재는 활성에 강한 영향을 주게 된다. 또한, 분자유형간 극성 상호작용, 예를 들면 분자간 수소결합이 약리학적 활성에 중요할 수 있다.

발명의 상세한 설명

<28> 하기 단락은 본 발명에 따른 화합물을 구성하는 화학적 성분의 정의를 제시하는데, 이는 달리 명시하지 않는 경우 명세서 전체 및 청구범위에 동일하게 적용된다.

<29> "C₁-C₄-알킬", "C₁-C₅-알킬" 또는 "C₁-C₆-알킬"은 1 내지 4개, 1 내지 5개 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 보유하는 1가 알킬기를 의미한다. 이들의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸 등을 들 수 있다.

<30> "아릴"은 단일 고리(예, 페닐) 또는 밀집된 다중 고리(예, 나프틸)를 보유하는 6 내지 14개 탄소 원자의 불포화 방향족 탄소고리 작용기를 의미한다.

<31> "알케닐"은 가급적 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖고 한 개이상의 알케닐 불포화 위치를 보유하는 알케닐기를 의미한다. 바람직한 알케닐기에는 에테닐(-CH=CH₂), n-2-프로페닐(알릴, -CH₂CH=CH₂)등이 포함된다.

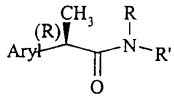
<32> "치환되거나 치환되지 않은"(개별 치환체의 정의에 의해 달리 한정되지 않는 경우) 작용기, 예를 들면 전술한 "알킬", "알케닐", "아릴"기들은 "C₁-C₆-알킬", "C₁-C₆-알킬 아릴", "C₁-C₆-알킬 헤테로아릴", "C₂-C₆-알케닐", 1차, 2차, 3차 아미노기 또는 4차 암모늄 성분, "아실", "아실옥시", "아실아미노", "아미노카르보닐", "알콕시 카르보닐", "아릴", "헤테로아릴", 카르복실, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 메톡시, 니트로, 설폭시, 설포닐, 알콕시, 티오알콕시, 트리할로메틸등에서 선택되는 1 내지 5개 치환체로 임의 치환할 수 있다. 본 발명에서, "치환"은 인접한 치환체에서 고리 닫힘이 진행되는 상황, 특히 인근의 기능성 치환체가 관계하여 락탐, 락톤, 고리형 무수물 또는 사이클로알칸등이 형성되는 상황을 의미하는데, 가령 아세탈, 티오아세탈, 아미날은 보호기를 얻기 위한 과정동안 고리 닫힘에 의해 형성된다.

<33> "제약학적으로 수용가능한 염"은 소요 활성을 보유하는 하기 화학식 I 화합물의 염 또는 복합체를 의미한다. 이런 염의 예에는 무기산(예, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산등)에 의해 형성된 산점가염 및 유기산(예, 아세트산, 옥살산, 주석산, 숙신산, 사과산, 푸마르산, 말레산, 아스코브산, 벤조산, 타닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌 설포산, 나프탈렌 디설포산, 폴리-갈락투론산)에 의해 형성된 염이 포함되지만, 이들에 국한되지 않는다. 상기 화합물은 또한, 당업자에게 공지된 제약학적으로 수용가능한 4차염으로 투여할 수 있다.

염의 예에는 또한, 무기 염기(예, 수산화나트륨) 및 유기 염기(예, 트로메타민, L-리신, L-아르기닌등)와 형성되는 산첨가염이 포함된다.

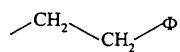
<34> 본 발명은 인터루킨-8에 의해 유도된 호중구의 화학주성을 저해하는 약물로 사용되는 화학식 (I)의 2-아릴-프로피온산의 R-거울상이성질체의 아미드 및 제약학적으로 수용가능한 이의 염에 관한다:

화학식 I



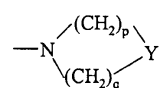
- <35>
- <36> 여기서,
- <37> Aryl은 치환되거나 치환되지 않은 아릴기이고;
- <38> R은 H, C₁-C₄-알킬, 알릴, 프로파르길, CH₂-CO₂H 또는 (CH₂)₂-CO₂H이며;
- <39> R'은
- <40> - 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 카르복시기 CO₂H로 치환되는 페닐알킬로 구성되는 아미노산 잔기;
- <41> - 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 카르복시기 CO₂H로 치환되고 산소 또는 황에서 선택되는 헤테로원자를 보유하는 페닐알킬로 구성되는 아미노산 잔기;
- <42> - 화학식 -CH₂-CH₂X-(CH₂-CH₂O)_nR의 잔기, 이때 R은 전술한 바와 동일하고, n은 0 내지 5의 정수이며, X는 산소 또는 황이고;
- <43> - 화학식 (R) 또는 (S)-CH(CH₃)-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH의 잔기;
- <44> - 화학식 OR의 잔기, 이때 R은 전술한 바와 동일하고;
- <45> - 화학식 (III)의 잔기:

화학식 III



- <46>
- <47> 여기서, Φ는 2-(1-메틸-피롤리딜), 2-피리딜, 4-피리딜, 1-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 1-메틸-4-이미다졸릴, 1-메틸-5-이미다졸릴 또는 NRaRb 작용기이고, 상기 Ra와 Rb는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 C₁-C₆ 알킬 또는 (CH₂)_m-OH 하이드록시알킬(m은 2 내지 3의 정수)이거나, 대안으로 N 원자에 동시 결합된 Ra와 Rb는 화학식 (I V)의 3 내지 7개 원소의 헤테로고리를 구성한다:

화학식 IV

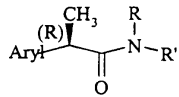


- <48>
- <49> 여기서, Y는 단일 결합, CH₂, O, S 또는 N-Rc이고, 상기 Rc는 H, C₁-C₆ 알킬, (CH₂)_m-OH 하이드록시알킬, -(CH₂)_m-Ar' 잔기(Ar'은 아릴, 헤테로아릴, 고리지방족 및/또는 헤테로고리지방족 잔기이고, m'은 0 또는 1 내지 3의 정수이며, p와 q 각각은 1 내지 3의 정수)를 나타낸다;
- <50> - 2-피리딜 또는 4-피리딜, 2-피리미디닐 또는 4-피리미디닐; 2-피라지닐, 5-메틸-2-피라지닐; 3-1,2,4-티아지닐; 3-1,2,4-티아졸릴, 3-1-벤질-1,2,4-티아졸릴; 2-1,3-티아졸리디닐, 2-1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴, 3-이속

사졸릴, 4-디하이드로-3-옥소-이속사졸릴, 5-메틸-이속사졸-4-일, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴-5-카르복사미드, 2-이미다졸릴-4,5-디카르보닐, 5-인다닐, 5-인다졸릴, 7-아자-인돌-3-일, 2-, 3- 또는 4-퀴놀리닐에서 선택되는 헤테로아릴이다.

<51> 본 발명은 또한, 화학식 (Ia)의 2-아릴-프로피온 아미드의 신규한 R-거울상이성질체 및 제약학적으로 수용가능한 이의 염에 관한다:

화학식 Ia



<52>

<53> 여기서,

<54> Aryl은 이소프로필, 아세틸, (2'',6''-디클로로페닐)아미노, α-하이드록시이소프로필, (R,S) α-하이드록시에틸 및 이의 단일 R과 S 이성질체, (R,S)-α-하이드록시벤질 및 이의 단일 R과 S 이성질체, (R,S)-(α-메틸벤질) 및 이의 단일 R과 S 이성질체, (R,S)-α-하이드록시-α-메틸벤질 및 이의 단일 R과 S 이성질체로 치환된 페닐기이고;

<55> R은 H, C₁-C₄-알킬, 알릴, 프로파르길, CH₂-CO₂H 또는 (CH₂)₂-CO₂H이며;

<56> R'은

<57> - 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 카르복시기 CO₂H로 치환되는 페닐알킬로 구성되는 아미노산 잔기;

<58> - 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하나 또는 복수의 카르복시기 CO₂H로 치환되고 산소 또는 황에서 선택되는 헤테로원자를 보유하는 페닐알킬로 구성되는 아미노산 잔기;

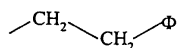
<59> - 화학식 -CH₂-CH₂X-(CH₂-CH₂O)_nR의 잔기, 이때 R은 전술한 바와 동일하고; n은 0 내지 5의 정수이며, X는 산소 또는 황이고;

<60> - 화학식 (R) 또는 (S)-CH(CH₃)-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH의 잔기;

<61> - 화학식 OR의 잔기, 이때 R은 전술한 바와 동일하고;

<62> - 화학식 (III)의 잔기:

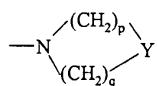
<63> 화학식 III



<64>

<65> 여기서, Φ는 2-(1-메틸-피롤리딜), 2-피리딜, 4-피리딜, 1-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 1-메틸-4-이미다졸릴, 1-메틸-5-이미다졸릴 또는 NRaRb 작용기이고, 상기 Ra와 Rb는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 C₁-C₅ 알킬 또는 (CH₂)_m-OH 하이드록시알킬(m은 2 내지 3의 정수)이거나, 대안으로 N 원자에 동시 결합된 Ra와 Rb는 화학식 (IV)의 3 내지 7개 원소의 헤테로고리를 구성한다:

화학식 IV



<66>

<67> 여기서, Y는 단일 결합, CH₂, O, S 또는 N-Rc이고, 상기 Rc는 H, C₁-C₅ 알킬, (CH₂)_m-OH 하이드록시알킬,

$-(CH_2)_m-Ar'$ 잔기(Ar' 은 아릴, 헤테로아릴, 고리지방족 및/또는 헤테로고리지방족 잔기이고, m' 은 0 또는 1 내지 3의 정수이며, p 와 q 각각은 1 내지 3의 정수)를 나타낸다;

<68> - 2-피리딜 또는 4-피리딜, 2-피리미디닐 또는 4-피리미디닐; 2-피라지닐, 5-메틸-2-피라지닐; 3-1,2,4-티아지닐; 3-1,2,4-티아졸릴, 3-1-벤질-1,2,4-티아졸릴; 2-1,3-티아졸리디닐, 2-1,3-티아졸릴, 1,3-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-디하이드로-3-옥소-이속사졸릴, 5-메틸-이속사졸-4-일, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴-5-카르복사미드, 2-이미다졸릴-4,5-디카르보닐트릴, 5-인다닐, 5-인다졸릴, 7-아자-인돌-3-일, 2-, 3- 또는 4-퀴놀리닐에서 선택되는 헤테로아릴이다.

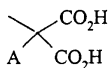
<69> 본 발명은 또한, 전술된 화합물의 약물로서 용도에 관한다.

<70> "아릴기"는 바람직하게는, 할로겐 원자, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 하이드록시, C_1-C_7 아실옥시, 시아노, 니트로, 아미노, C_1-C_3 아실아미노, 할로 C_1-C_3 알킬, 하이드록시 C_1-C_3 알킬, 할로 C_1-C_3 알콕시, 하이드록시 C_1-C_3 아릴알킬, 벤조일 또는 항-염증 2-아릴프로피온산의 공지된 성분(예, 이부프로펜, 케토프로펜, 수프로펜, 피르프로펜, 페노프로펜)에서 선택되고 동일하거나 상이한 1 내지 3개의 치환체로 선택 치환된 페닐을 의미한다.

<71> 아릴기는 좀더 바람직하게는, 페닐, 4-메틸-페닐, 3-이소프로필-페닐, 4-메톡시-페닐, 4-아세톡시-페닐, 4-벤조일옥시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-이소부틸페닐, 4-(2,2-디메틸)비닐페닐, $(CH_3)_2C=CH-C_6H_4-$, 4-(2-메틸)-알릴-페닐, 3-벤조일-페닐, 3-페녹시-페닐, 3-벤질-페닐, $3-C_6H_5-CH(OH)-$ 페닐, 5-벤조일-티엔-2-일, 4-티엔노일-페닐, 1-옥소-2-이소인돌리닐-페닐, 2-플루오르-4-비페닐릴, 6-메톡시나프틸, 5-벤조일-2-아세톡시-페닐, 5-벤조일-2-하이드록시-페닐, 3- α -메틸벤질-페닐, 3-하이드록시프로필-페닐, 3-하이드록시에틸-페닐에서 선택된다.

<72> 상기 정의된 아미노산 잔기 R' 은 바람직하게는 L- α -아미노산의 잔기, 좀더 바람직하게는 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 노르-루이신, 페닐알라닌, 티로신, 히스티딘, S-메틸시스테인, S-카르복시메틸시스테인, S-2-하이드록시에틸시스테인, 메티오닌, O-메틸세린, O-2-하이드록시에틸세린, 프롤린, 하이드록시프롤린, 글루탐산, 아스파르트산, 글루타민, 글리신의 잔기, 페닐글리신, β -알라닌, γ -아미노-부틸산, δ -아미노-발레르산, 시스-4-아미노-사이클로헥산카르복실산, 트랜스-4-아미노메틸-사이클로헥산카르복실산, 3-아미노-1,5-펜탄디온산 또는 화학식 (II)의 잔기에서 선택되고,

화학식 II



<73>

<74> 여기서, A는 H, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 -알킬, $(CH_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ (n 는 1 내지 3의 정수), 벤질, p-하이드록시-벤질, $-CH_2-O-C_2H_5$, $-CH_2-S-CH_3$, $CH_2-S-CH_2-CO_2H$, 유리산(free acid)이나 염 형태 또는 메틸, 에틸, 이들의 알릴 에스테르 형태의 전술한 산의 잔기를 나타낸다.

<75> 제약학적으로 수용가능한 염기 또는 산과 화학식 (I) 화합물의 염 역시 본 발명에 포함된다.

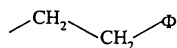
<76> 바람직하게는, 화학식 (I) 화합물에서 R은 수소이고 R'는 글리신, 시스-4-사이클로헥산카르복실산, 아미노말론산, 아미노메틸-말론산, 벤질-아미노말론산과 같은 아미노산 잔기, 단일카르복실 또는 이중카르복실 L- α -아미노산의 잔기, 또는 L-알라닐글리신, 글리실-L-알라닌, 글리실-D-알라닌에서 선택되는 디펩티드 잔기이다.

<77> 좀더 바람직하게는, 화학식 (I) 화합물에서 R은 수소이고 R'은 L-알라닌, L-카르복시메틸시스테인, L-페닐알라닌, L-루이신, L-메티오닌, L-O-메틸세린, L-알라닐-글리신의 잔기이다.

<78> 화학식 (I)의 특히 선호되는 아미드에서, R은 수소이고 R'는 상기 정의된 작용기 $-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-O)_n-R$ 이고, 여기서 n 은 0 내지 2의 정수, 좀더 바람직하게는 1이다.

<79> 화학식 (I)의 다른 선호되는 아미드에서, R은 수소이고 R'는 화학식 (III)의 치환체다:

<80> **화학식 III**



<81>

<82> 여기서, Φ 는 N,N-디메틸 아민, N,N-디에틸 아민, N,N-디이소프로필 아민, 4-모르폴린, 1-피페리딘, 1-피롤리딘, 1-피페라지닐, 1-(4-벤질)-피라지닐, 1-(4-디페닐-메틸)-피페라지닐, 1-(4-(4',4"-디플루오르-디페닐)-메틸)-피페라지닐, 1-(4-에틸)-피페라지닐, 1-(4-하이드록시에틸)-피페라지닐과 같은 -NRaRb 염기성 잔기이다.

<83> 화학식 (I)의 특허 선호되는 단일치환된 아마이드에서, 헤테로아릴기 R'는 2-또는 4-피리딘, 2- 또는 4-피리미디닐, 2-피라지닐, 2-1,3-티아졸릴, 1-1,3-티아졸리디닐, 2-이미다졸리디닐이고, 좀더 바람직하게는 4-피리디닐이다.

<84> 본 발명에 따른 화합물의 구체적인 예는 다음과 같다:

<85> (R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-메틸 프로피온아미드;

<86> (R)(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드;

<87> (R)(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-메톡시카르보닐메틸 프로피온아미드;

<88> 시스-(R)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(4' 카르복시-사이클로헥실)프로피온아미드;

<89> 트랜스-(R)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(4' 카르복시-사이클로헥실)프로피온아미드;

<90> (R,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-메톡시카르보닐에틸)프로피온아미드;

<91> (R,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-카르복시에틸)프로피온아미드;

<92> (R,S')-2-[(4'-메톡시)페닐]-N-(2-카르복시에틸)프로피온아미드;

<93> (R)-N-[2'-(4"-이소부틸페닐)프로파노일]-2-아미노 아크릴산과 이의 메틸 에스테르;

<94> (R)(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2"-하이드록시에톡시에틸)프로피온아미드;

<95> (R,S')-2-[(4"-이소부틸)페닐]-N-[1'-메틸-2'-(2"-하이드록시에톡시)에틸]프로피온아미드;

<96> (R,R')-2-[(4"-이소부틸)페닐]-N-[1'-메틸-2'-(2"-하이드록시에톡시)에틸]프로피온아미드;

<97> (R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(2"-피리딘)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

<98> (R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(4"-피리딘)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

<99> (R)(-)-2-(3'-벤조일)페닐)-N-(2"-피리딘)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

<100> (R)(-)-2-[(2'-하이드록시-5'-벤조일)페닐]-N-(2"-피리딘)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

<101> (R)(-)-2-[(2'-하이드록시-5'-벤조일)페닐]-N-(4"-피리딘)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

<102> (R)(-)-2-[(2'-하이드록시-5'-벤조일)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드;

<103> (R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(2"-피라지닐)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

<104> (R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(2"-피리미디닐)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

<105> (R)(-)-2-(4'-이소부틸-페닐)-N-(4"-피리미디닐)프로피온아미드와 이의 하이드로클로라이드;

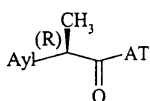
<106> (R)(-)-2-[(3'-이소프로필)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드;

<107> (R,S')(-)-2-[(3'- α -메틸벤질)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드;

<108> (R,R')(-)-2-[(3'- α -메틸벤질)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드.

<109> 본 발명에 따른 화학식 (I)의 아마이드를 제조하기 위하여 공지된 방법을 활용하는데, 상기 방법은 과몰량 염기의 존재하에(필요한 경우) 비-라세미화 반응 조건에서 화학식 (V)의 R-2-아릴프로피온산의 적절한 활성형과 화학식 (VI)의 아민을 반응시키는 단계로 구성된다:

화학식 V



<110>

화학식 VI



<111>

<112> 여기서, 화학식 (V) 화합물에서 AT는 잔기 활성화 카르복시기이다.

<113> 화학식 (V)의 R-2-아릴프로피온산의 적절한 활성화형(AT = H)의 예는 상응하는 클로라이드(AT = Cl), 이미다졸리드(AT = 1-이미다졸), n-니트로페놀과 같은 페놀과의 에스테르(AT = pNO₂-C₆H₄O), 또는 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT)의 존재하에 또는 디사이클로헥실카르보디이미드와 같은 카르보디이미드의 존재하의 반응으로 수득된 활성화형이다.

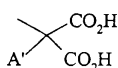
<114> 화학식 (VI)의 아민은 1차 또는 2차 아민이고, 여기서 R은 전술한 바와 동일하고 R'a는

<115> - 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 노르-루이신, 페닐알라닌, 티로신, 히스티딘, S-메틸시스테인, S-카르복시메틸시스테인, S-2-하이드록시에틸시스테인, 메티오닌, O-메틸세린, O-2-하이드록시에틸세린, 프롤린, 하이드록시프롤린에서 선택되는 L-α-아미노산의 에스테르 잔기;

<116> - 글리신, 페닐글리신, β-알라닌, γ-아미노-부틸산, δ-아미노-발레르산, 시스-4-아미노-사이클로헥산카르복실산, 트랜스-4-아미노메틸-사이클로헥산카르복실산, 3-아미노-1,5-펜탄디온산의 에스테르 잔기;

<117> - 화학식 (II')의 말론산 잔기;

화학식 II'



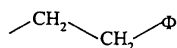
<118>

<119> 여기서, 치환체 A'는 H, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅-알킬, -(CH₂)_{ni}CO₂ 메틸 및/또는 에틸 에스테르(ni는 1 내지 3의 정수), 벤질, p-하이드록시-벤질, -CH₂-O-C₂H₅, -CH₂-S-CH₃, CH₂-S-CH₂-CO₂ 메틸 및/또는 에틸 에스테르를 나타낸다;

<120> - 화학식 -CH₂-CH₂X-(CH₂-CH₂O)_nR(R은 전술한 바와 동일하다)의 잔기 또는 화학식 (R) 또는 (S)-CH(CH₃)CH₂-O-CH₂-CH₂-OH의 잔기;

<121> - 화학식 (III)의 잔기;

화학식 III



<122>

<123> 여기서, Φ는 전술한 바와 동일하다;

<124> - 상기 정의된 헤테로아릴.

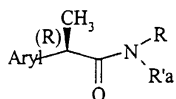
<125> 화학식 (V)의 산 활성화형과 화학식 (VI)의 2차 또는 1차 아민과의 반응에 의한 화학식 (I) 아미드의 형성은 가급적, 분자체에서 탈수된 통상의 양성자성 또는 비양성자성 용매, 또는 이들의 혼합물을 이용하여 실온에서 실시

한다. 상기 용매는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 에틸 포르메이트, 니트릴(예, 아세토니트릴), 직쇄 또는 고리 에테르(예, 디옥산, 테트라하이드로퓨란, 에틸 에테르, 설펜란), 아마이드(예, 디메틸포름아미드, 포름아미드), 할로겐화된 용매(예, 디클로로메탄), 방향족 탄화수소(예, 톨루엔, 클로로벤젠) 또는 헤테로-방향족 탄화수소(예, 피리딘, 피콜린)이다.

<126> 반응은 염기 존재하에 실시할 수도 있다; 적절한 무기 염기는 알칼리와 알칼리-토류 탄산염 및 중탄산염(예, 미세하게 분쇄된 탄산칼슘, 중탄산칼슘, 탄산마그네슘, 탄산칼슘)이다.

<127> 이렇게 수득된 화학식 (Ia) 산물은 화학식 (Ia) 화합물에 존재할 수 있는 임의 보호기의 해체 및/또는 에스테르 작용기의 선택적 가수분해로 화학식 (I)의 다른 산물로 전환시킬 수 있다:

<128> **화학식 Ia**



<129>

<130> 여기서, Aryl, R, R'a는 전술한 바와 동일하다.

<131> 일반적인 메틸과 에틸 작용기와 함께, 특히 바람직한 에스테르 작용기는 알릴기인데, 이는 예로써 J. Org. Chem., 54, 751(1989)에서 밝힌 과정에 따라 고도 선택성 비-라세미화 조건에서 모르폴린으로 이동시킬 수 있고, Pd(0) 촉매의 존재하에 수소의 전달체 및 핵친화성 수용체로 작용한다. 원하는 경우, 화학식 (Ia)의 화합물(여기서, R'a는 유리되거나 에스테르화된 티올기에 의해, 또는 유리된 또는 지방족 산이나 설펜(메탄 설펜, 벤젠 설펜, p-톨루엔 설펜)산에 의해 에스테르화된 하이드록시에 의해 β-치환된 α-아미노산 잔기)은 상기 치환체를 β-제거하고, 과량의 BBr₃으로 처리하여 화학식 (I) 화합물(R'은 2,3-디하이드로-아미노산)을 수득할 수 있다.

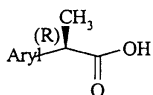
<132> 최종적으로, 전술한 바와 같이 화학식 (Ia)의 화합물은 이런 목적에 적합한 제약학적으로 수용가능한 염을 이용하는 화학식 (Ia) 화합물에 존재하는 1차, 2차 또는 3차 염기성 작용기의 염화 과정 또는 제약학적으로 수용가능한 염기를 이용하는 화학식 (Ia) 화합물에 존재할 수도 있는 임의 카르복실 또는 설펜 잔기의 염화과정으로, 화학식 (I)의 관련 산물로 전환시킬 수 있다.

<133> 제약학적으로 수용가능한 산의 예는 염산, 황산, 인산, 질산과 같은 1가와 다가 무기산; 또는 아세트산, 벤조산, 주석산, 구연산, 푸마르산, 말레산, 만델산, 옥살산, 말론산과 같은 1가와 다가 유기산이다.

<134> 제약학적으로 수용가능한 염의 예는 알칼리 또는 알칼리-토류 금속, 바람직하게는 나트륨과 마그네슘의 양이온과의 염 및 유기 염기(예, 트로메타민, D-글루코사민, 리신, 아르기닌, 테트라에틸 암모늄)와의 염이다.

<135> 화학식 (Va)의 2-아릴프로피온산의 R-거울상이성질체는 S-거울상이성질체와 비교하여 사이클로-옥시게나제 효소의 저해물질로서의 효과가 다소 떨어지는 공지된 화합물로, 하기 실시예에 상세히 기술된 방법에 따라 제조되는 것으로 특징지어진다:

화학식 Va



<136>

<137> 화학식 (V)의 적절한 R-2-아릴프로피온산은 치환된 R-2-페닐-프로피온산인데, 여기서 페닐 고리상의 치환기는 2-(1-옥소-2-이소인돌리닐)-, 3-페녹시-, 3-벤조일-, 4-티에노일-, 4-이소부틸-, 4-하이드록시-, 4-메톡시-, 5-벤조일-2-하이드록시-이고, 아릴기는 R-2-(5-벤조일옥시-티엔-2-일)-, 2-(2-플루오르-4-비페닐)-, R-2-(6-메톡시-나프틸)이다.

<138> 화학식 (V)의 특히 바람직한 R-2-아릴프로피온산에서, 아릴 잔기는 이부프로펜, 케토프로펜, 수르프로펜, 티아프로펜, 나프록센, 플루르비프로펜의 R-거울상이성질체이다. 상기 R-2-아릴-프로피온산은 공지된 화합물로, 상응하는 라세미 2-아릴프로피온산(또는 (R,S)-2-아릴프로피온산)의 광학적 해리 과정을 통하여 거울상이성질체로

수득할 수 있다. 개별 2-아릴프로피온산의 전체 합성 및 입체특이적 합성을 위한 방법은 폭넓게 공지되어 있다. 중간물질 2-아릴-2-프로필-케텐을 통한 (R,S)-2-아릴프로피온산의 거울상이성질체중 한가지로의 전환 역시 공지되어 있다.

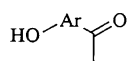
<139> 2-아릴-프로피온산의 거울상선택적 합성 방법은 원칙적으로, S-거울상이성질체와 연관하지만, 이런 방법을 변경하여 키랄 보조물질의 선택으로 R-거울상이성질체를 수득할 수 있다. α-아릴알카논산의 합성을 위한 기질로서 아릴알킬케톤의 용도는 B.M. Trost and J.H. Rigby, J. Org. Chem., 14, 2936, 1978을 참조한다; 펠드럼 산의 아릴화는 J.T. Piney and B.A. Rowe, Tetrah. Lett., 21, 963, 1580을 참조한다; 키랄 보조물질로서 주석산의 용도는 G. Castaldi et al., J. Org. Chem., 52, 3018, 1987을 참조한다; 키랄 시약으로서 알파-하이드록시에스테르의 용도는 R.D. Larsen et al., J. Am. Chem. Soc., 111, 7650, 1989와 US 4,940,813을 참조한다.

<140> 2-아릴프로피온산(여기서, 아릴은 5-벤조일-2-OH-페닐 및 이의 에스테르)의 제조를 위한 특이적인 방법은 이탈리아 특허 No. 1 283 649에서 기술한다.

<141> 상기 산의 R 거울상이성질체의 제조에 효과적인 방법은 디메틸에틸 아민과 같은 3차 아민으로 처리하여 (R,S)-2-(5-벤조일-2-아세톡시)프로피온산 클로라이드를 2-(5-벤조일-2-아세톡시)프로프-1-케톤으로 전환시키는 단계로 구성되고, 이는 R(-)-판토락톤과 반응하여 단일 부분입체이성질체로 R(-)디하이드로-3-하이드록시-4,4-디메틸-2(3H)-푸란-2-아세톡시-5-벤조일페닐 프로피오네이트를 산출한다(Myers et al., J. Am. Chem. Soc. 119,6496,1997; Larsen R.D. et al., J. Am. Chem. Soc., 111,7650,1989). LiOH와의 후속 비누화반응은 효과적으로 R-2-(5-벤조일-2-하이드록시페닐)-프로피온산을 산출하고, 텍스트로-및/또는 레보-드로프로피진(dropropizine) 염의 분별 결정으로 광학적 해리 과정을 회피한다.

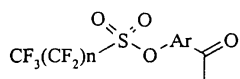
<142> 화학식 (Vb)의 (R) 2-아릴프로피온산 제조를 위한 일반 과정에서 단일- 또는 다중-치환된 하이드록시아릴케톤 (Vc)은 페르플루오르부탄설폰일플루오르화물과 반응시켜, 페르플루오르부탄설폰네이트 에스테르(Vd)(n은 1 내지 9의 정수)를 수득한다:

화학식 Vc



<143>

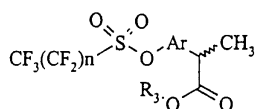
화학식 Vd



<144>

<145> 화합물 (Vd)은 윌게로트 재배열(willgerodt rearrangement)하고, 이후 에스트르화 및 알파 메틸화시켜 아릴프로피온 유도체(Ve)(n은 1 내지 9의 정수이고, R₃은 C₁-C₄ 알킬 또는 C₂-C₄ 알케닐)를 수득한다:

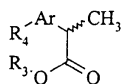
화학식 Ve



<146>

<147> 화학식 Ve 화합물은 적절한 트리부틸틴(tributyltin)R₄ 시약(여기서, R₄는 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 알키닐)과 반응시켜 화학식 (Vf)의 상응하는 (R,S) 2-아릴프로피오네이트를 얻는다:

화학식 VI



<148>

<149>

알케닐 또는 알킬닐 작용기는 촉매 조건하에 수소첨가하여, 상응하는 포화된 알킬기를 얻을 수 있다. 화학식 (Vf) 화합물은 상응하는 산 클로라이드의 케톤으로의 전환에 의해 전술한 바와 같이 탈라세미화(deracemization) 되고, R(-)판톨락톤과의 반응 및 후속 가수분해로 순수한 R 거울상이성질체를 산출하게 된다.

<150>

화학식 (VI)의 아민은 공지된 산물로서, 이들 대부분은 상업적으로 가용하거나 또는 공지된 방법으로 만들 수 있다.

<151>

α -아미노산 또는 ω -아미노산의 알릴 에스테르는 공지된 산물로서, 이들 대부분은 상업적으로 가용하거나 또는 공지된 방법으로 만들 수 있다(H. Waldmann and H. Kunz liebigs Ann. Chem., 1712(1983); J. Org. Chem., 1989).

<152>

본 발명에 따른 화합물의 시험관내 평가를 위하여, 텍스트란에서 침강 방법으로 건강한 성인으로부터 채취한 헤파린첨가된 사람 혈액에서 분리된 다핵형 백혈구(이후, PMN)를 사용한다; 단핵형 세포는 Ficoll/Hypaque로 제거하고, 적혈구는 저장성(hypotonic) 용액으로 처리하여 제거한다. PMN의 세포 생명력은 트리판 블루 배제로 계산하고, 세포원심분리액에서 PMN의 비율은 W.J. Ming et al., J. Immunol., 138,1469,1987에 기술된 과정에 따라 Diff Quinck 염색으로 평가한다. 하기에 상세하게 설명된 각 실험에서, 전-배양은 37°C 온도에서 실시하고 검사중인 화합물과의 10분 배양시간을 준수한다. 화학주성 실험 및 Ca^{++} 이온의 시토졸 수준을 측정하는 실험에 재조합 인터루킨-8(rhIL-8, Pepro Tech)을 사용한다; 동결건조된 단백질은 100mcg/ml의 농도로 HBSS(한크 균형염 용액)에 용해시키고, 이후 화학주성 실험에서는 10ng/ml 농도로, Ca^{2+} 의 세포내 조절(즉, $[Ca^{2+}]_i$)의 평가에서는 25-50ng/ml 농도로, 티로신 키나아제 활성화의 평가에서는 400ng/ml 농도로 희석시킨다.

<153>

화학주성 분석(W. Falket et al., J. Immunol. Methods, 33,239,1980)동안 5mcm의 구멍 및 복제를 실시하는데 적합한 플렉시글라스로 구성되는 마이크로챔버를 갖는 PVP-프리 필터를 사용한다. 25 μ l 수용력을 갖는 48웰을 포함하는 플렉시글라스 블록으로 구성되는 마이크로챔버에 상부 구획이 마이크로챔버상에 형성되도록 하는 방식으로 정렬된 48개의 통로를 갖는 뚜껑을 제공하는데, 뚜껑을 덮고 바닥부분에서 나사를 후진시키면 마이크로챔버는 50 μ l의 수용력을 갖게 된다.

<154>

검사중인 화합물은 PMN 현탁액을 함유하고 있는 웰 상층부 및 IL-8(또는 원하는 경우 다른 촉진 약물)이 첨가된 운반체를 함유하는 웰 바닥부에 동일 농도로 동시 첨가한다.

<155>

하기 표 2는 (R)-2-(4-이소부틸-페닐)-프로피온아미드와 비교하여, IL-8에 의해 유도된 화학주성의 저해물질로서 화학식 (I)의 대표 화합물의 시험관 평가 결과를 제시한다.

<156>

표 2

<157>

R' IL-8(10ng/ml)에 의해 촉진된

<158>

사람 PMN의 화학주성 저해%

<159>

1 H 57 \pm 12

<160>

2 CH3 25 \pm 9

<161>

3 -CH2-CH2-OH 20 \pm 11

<162>

4 -CH2-CH2H* 45 \pm 8

<163>

5 L-CH(CH3)-CO2H** 65 \pm 9

<164>

6 D-CH(CH3)-CO2H*** -17 \pm 6

<165>

7 L-CH(CH2OH)-CO2H*** 12 \pm 4

<166>	8	(CH ₂ -CH ₂ O) ₂ H	40±4
<167>	9	페닐	9±10
<168>	10	2-피리딜	36±6
<169>	11	3-피리딜	11±10
<170>	12	4-피리딜	61±8
<171>	* R-이부프로페노일-글리신; ** R-이부프로페노일-L-알라닌; *** R-이부프로페노일-D-알라닌; **** R-이부프로페노일-세린		
<172>	상기 결과는 서로 무관한 다수의 인자에 대한 예상치 못한 활성의 의존을 보여준다. R-2-아릴프로피온산(이 경우, 적절하게는 R-이부프로펜)에 의해 아실화되는 아미노산의 입체화학에 기인한 공간적 기여는 명백하다: D-알라닌(5)으로 아실화시킨 이후 현저한 "친-동력적" 패러독스 효과가 관찰되는데, 이는 글리신(4) 및 L-알라닌(6)과의 아미드에 의해 나타나는 화학주성에 대한 저해 효과와 전혀 상이하다.		
<173>	방향족과 헤테로-방향족형의 치환체에 의해 아미드 카르보닐에서 유도된 전기 효과는 활성에 상당한 영향을 준다: 2-피리딜-아미드 및 4-피리딜-아미드(10, 12)의 우수한 활성과는 대조적으로, 아닐리드(9)와 3-피리딜-아미드(11)의 활성은 미약하다.		
<174>	다른 치환체가 동일하다는 조건하에, 아미드(3, 7)의 알킬 잔기 R'에서 아미드 카르보닐의 γ 위치에 1차 알코올기의 존재가 생물학적 활성의 감소를 동반하고, -CH ₂ -CH ₂ -OH 잔기(8)로 에테르화된 이후에 이런 활성이 복구된다는 관찰결과는 아미드 카르보닐의 반데르발스 분자간 결합 참여에 대한 생물학적 효과의 잠재적인 의존을 암시한다.		
<175>	또한, 화학식 (I) 화합물에 존재하는 임의 R' 치환체의 절대 배열에 대한 생물학적 효과의 이런 엄밀한 의존은 2-(4-이소부틸-페닐)프로피온산(이부프로펜)의 거울상이성질체 및 알라닌의 거울상이성질체의 반응으로 수득된 개별 부분입체이성질체의 활성을 비교하여 입증한다. 표 3에 제시한 결과는 4가지 부분입체이성질체 각각이 작용 기전에 따라, 미지의 수용체와의 상호작용을 통하여 매우 상이한 방식으로 작용함을 보여준다.		
<176>	표 3		
<177>	R-이부프로페놀-알라닌의 입체화학		백혈구 화학주성의 저해%
<178>	R,L		65 ±9
<179>	S,L		4 ±13
<180>	S,D		4 ±19
<181>	R,D		-17 ±6
<182>	4-메틸-2-아미노-피리딘과 이부프로펜 및 케토프로펜의 아미드의 거울상이성질체의 약리학적 평가(표 4)로부터, 피리딘 고리에서 치환체의 존재 및 아미드 카르보닐에 대한 결과적인 전기적 또는 공간적 효과에 따른 생물학적 효과의 흥미로운 불연속성을 확인할 수 있다.		
<183>	표 4		
<184>	화합물		IL-8(10ng/ml)에 의해 촉진된
<185>			사람 PMN의 화학주성 저해%
<186>	R-2-(3-벤조일페닐)프로피온아미드-4-메틸-피리딘		-15±25
<187>	S-2-(3-벤조일페닐)프로피온아미드-4-메틸-피리딘		-1±10
<188>	R-2-(4-벤조일페닐)프로피온아미드-4-메틸-피리딘		-12±2
<189>	S-2-(4-벤조일페닐)프로피온아미드-4-메틸-피리딘		-3±5
<190>	가령, (R,S')-2-(4-이소부틸-페닐)-(N-카르복시에틸) 프로피온아미드는 10 ⁻⁸ 내지 10 ⁻¹⁰ M의 농도에서, IL-		

8(10ng/ml)에 의해 유도되는 화학주성을 약량-의존 방식으로 저해한다.

- <191> 본 발명의 화합물은 또한, IL-8에 의해 유도되는 Ca^{++} 이온의 세포내 농도의 증가를 저해할 수 있는데, 평가는 C. Bizzarri et al., Blood, 86, 2388, 1995에 기술된 실험 모델에 따라 실시한다. 이에 더하여, 본 발명의 화합물은 IL-8-유도된 티로신 키나아제 활성화를 현저하게 감소시킨다.
- <192> 진술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 Patrignani et al., J. Pharmacol. Exper. Ther., 271, 1705, 1994에 기술된 과정에 따른 탈체 평가에서 COX 효소를 저해하지 않는다. 또한, 거의 모든 경우에 본 발명에 따른 화학식 (I) 화합물은 10^{-5} 내지 10^{-8} M 농도의 리포폴리사카라이드(lmcg/ml)로 촉진된 류린 대식세포에서 유도된 PGE₂ 생산을 간섭하지 않는다. 기록되는 PGE₂ 생산의 저해는 통계학적 유의성 범위이내에 있고, 일반적으로 기저 수준의 15-20%미만이다.
- <193> PGE₂ 합성의 이런 미약한 저해는 대조적으로 PGE₂ 합성의 현저한 저해로 인해 TNF- α 의 합성 증폭을 위한 자극으로 작용하는 2-아릴프로피온산의 S-거울상이성질체 및 이들의 아마이드로부터 본 발명에 따른 화학식 (I) 화합물의 구별을 가능하게 한다.
- <194> 특히, TNF- α 합성의 증폭은 IL-8 합성에 대한 자극으로 작용할 뿐만 아니라, 호중구의 활성화를 증폭시키고 이들의 화학주성을 조장하는 원인이 된다. 또한, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 특정 화합물에서, 대식세포에서 LPS에 의해 정상적으로 촉진되는 TNF- α 의 합성의 저해 효과가 기록되는데, 이는 H₂O₂ 자극이후 사이토킨 자체의 합성과 관련하여 관찰되는 저해 효과다.
- <195> 상기 실험 증거 및 건설편(R.J. Nicholoff et al., Am. J. Pathol., 138, 129, 1991), 류머티스 관절염(M. Selz et al., J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), 궤양성 대장염(Y.R. Mahla et al., Clin. Sci., 82, 273, 1992), 급성 호흡기 부전과 특발성 섬유증(E.J. Miller; P.C. Carre et al., J. Clin. Invest., 88, 1882, 1991), 사구체 신염(T. Wada et al., J. Exp. Med., 180, 1135, 1994)과 같은 질환에서 호중구 침투의 가장 중요한 매개 물질과 촉진물질로서 IL-8 및 이의 의사물질의 참여 측면에서, 본 발명에 따른 화학식 (I) 화합물은 이들 질환의 치료 및 허혈과 재관류에 의해 초래된 손상의 예방과 치료에 사용된다(N, Sekido. et al., Nature, 365,654,1993).
- <196> 본 발명의 화합물은 통상적으로 이용되는 어쥬번트, 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 제약학적 조성물 및 이들의 단위 약형으로 투여할 수 있는데, 이런 형태는 경구 투여를 위한 고체(예, 정제 또는 충전된 캡슐) 또는 액체(예, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭서르 또는 이들로 채워진 캡슐)이거나, 장관외(피하 포함) 투여를 위한 멸균 주사용액이다. 이런 제약학적 조성물 및 이들의 단위 약형은 추가적인 활성 화합물이나 원소와 함께 또는 이들 없이, 통상적 비율의 성분으로 구성될 수 있고, 이런 단위 약형은 일일 약량 범위에 상응하는 효과량의 적절한 활성 성분을 함유할 수 있다.
- <197> 약물로서 본 발명의 아마이드는 제약학적 조성물 형태로 투여된다. 이런 조성물은 제약학적 분야에 공지된 방법으로 만들 수 있는데, 적어도 한가지의 활성 화합물로 구성된다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 제약학적 효과량으로 투여된다. 실질적으로 투여되는 화합물의 함량은 치료할 질병, 투여 루트, 투여되는 실제 화합물, 연령, 체중, 개별 환자의 반응, 환자 증상의 중증도등을 비롯한 여러 여건을 고려하여 치료자가 결정하게 된다.
- <198> 본 발명의 제약학적 조성물은 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 비강내를 비롯한 다양한 루트로 투여할 수 있다. 전달 루트에 따라, 화합물은 가급적 주사가능 조성물 또는 경구 조성물로 제조한다. 경구 투여용 조성물은 액체 원액이나 현탁액 또는 비산성(bulk) 분말의 형태를 취할 수 있다. 하지만, 좀더 일반적으로 조성물은 정확한 복용을 용이하게 하기 위하여 단위 약형으로 제공된다. "단위 약형"은 사람 개체 및 다른 포유동물에 대하여 단일 복용에 적합한 물리적으로 별개의 단일체를 의미하는데, 각 단일체는 적당한 치료요법적 부형제와 함께 소량의 치료효과를 달성하기 위하여 사전 계산된 함량의 활성성분을 함유한다. 전형적인 단위 약형에는 액체 조성물의 사전에 충전되고 측정된 앰플 또는 시린지 또는 고체 조성물의 알약, 정제, 캡슐등이 포함된다. 이런 조성물에서, 아마이드 화합물은 일반적으로 소량 성분(대략 0.1 내지 50wt%, 바람직하게는 대략 1 내지 40wt%)이고, 나머지는 소량의 약형을 만드는데 필요한 다양한 담체 또는 운반체 및 가공 보조물질이다.
- <199> 경구 투여에 적합한 액형은 완충제, 현탁제, 분산제, 착색제, 향미료등을 함유하는 적합한 수성 또는 비수성 운반체를 함유할 수 있다. 후술한 주사 조성물을 비롯한 액형은 광의 임의 촉매 효과, 예를 들면 과산화수소 또

는 과산화물 형성을 피하기 위하여, 항상 광이 없는 곳에 보관한다. 고형은 예로써 유사한 성질의 다음과 같은 성분 또는 화합물을 함유할 수 있다: 미세결정 셀룰로오스, 트래거캔스 고무(gum tragacanth) 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토오스와 같은 부형제; 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분과 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제; 콜로이드성 실리콘 디옥사이드와 같은 활택제; 자당 또는 사카린과 같은 감미료; 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지향과 같은 향미료.

<200> 주사가 가능한 조성물은 일반적으로, 주사가 가능한 멸균 식염수 또는 인산염-완충 식염수, 또는 당분야에 공지된 다른 주사가 가능 담체에 기초한다. 전술한 바와 같이, 이런 조성물에서 화학식 I의 아미드 유도체는 일반적으로 소량 성분, 바람직하게는 0.05 내지 10wt%이고, 나머지는 주사가 가능한 담체등으로 구성된다. 평균 일일 용량은 다양한 요인, 예를 들면 질환의 중증도 및 환자의 조건(연령, 성별, 체중)에 따라 달라지게 된다. 1회 분량은 일일 1 mg 또는 수 mg에서 1500 mg까지의 화학식 (I) 화합물로 매우 다양하고, 선택적으로 다중 투여로 세분할 수 있다. 본 발명의 화합물은 독성이 낮기 때문에, 오랜 기간동안 좀더 높은 용량을 투여할 수도 있다.

<201> 경구 투여되는 또는 주사가 가능한 조성물에 대하여 전술한 성분은 대표적인 성분일 뿐이다. 추가적인 재료 및 가공 기술등은 "Remington's Pharmaceutical Science handbook", 18th Edition, 1990, Mack Publishing Company, Easton, pennsylvania의 8장에 자세하게 기재되어 있다.

<202> 본 발명의 화합물은 또한, 지속 방출형으로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질에 관한 설명은 상기 Remington 편람에서 발견할 수 있다.

<203> 본 발명은 다음의 실시예로 설명하지만, 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

<204> 본 발명에 따른 화학식 (I) 화합물의 설명에서, 상기 화합물의 R' 치환체에 존재할 수도 있는 임의 키랄 치환체의 절대 배열은 당분야의 통상적인 기호(예, R', S', S" 등)로 표시한다.

<205> 약어:

<206> THF, 테트라하이드로퓨란; DMF, 디메틸포름아미드; HOBT, 1-하이드록시-벤조티아졸; DCC, 디사이클로헥실카르보디이미드.

실시예

<207> 실시예 1

<208> (R,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-카르복시에틸)프로피온아미드

<209> DMF(20 ml) 용매에 녹이고 대략 0℃로 냉각한 R(-)-이부프로펜(5g; 24.24 mmol) 용액은 교반하면서 3g HOBT(22.2 mmol)를 첨가한다. 15분후, DMF(5 ml) 용매에 녹인 L-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(3.2g; 22.2 mmol)와 트리에틸 아민(3 ml)의 혼합물을 첨가한다; 최종적으로, DCC는 총 5g(24.24 mmol)을 조금씩 연속으로 첨가한다. 혼합물은 0℃에서 2시간동안, 이후 하룻밤동안 실온에서 교반한다. 여과로 디사이클로헥실우레아 침전물을 제거한 이후, 여과액은 에틸 아세테이트(50 ml)로 희석한다. 유기상은 10% 구연산(2 x 20 ml) 용액, NaHCO₃(2 x 20ml) 포화용액, 최종적으로 NaCl(20 ml) 포화 용액으로 씻어낸다. Na₂SO₄에서 건조시키고 저압에서 용매를 증발시켜 잔류물(3.86g)을 얻고, 이는 헥산(60 ml)에 부유시키고 하룻밤동안 교반하여, 백색 결정질 침전물로 (R,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-메톡시카르보닐에틸)프로피온아미드(4.9g, 16.84 mmol)를 분리한다.

<210> 디옥산(9 ml) 용매에 녹인 2g(6.87 mmol) 후자 화합물 용액에 동일 부피의 NaOH 1N(9 ml)을 첨가하고, 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 물과 얼음(130 ml)으로 희석한 이후, 농축된 H₂SO₄로 산성 pH로 산성화시킨다. CH₂ Cl₂(4 x 20ml)로 수상을 완전히 추출한 이후, 유기 추출물은 모으고 NaCl(20 ml) 포화용액으로 씻어내고 Na₂SO₄에서 건조시키고 저압에서 증발시켜 잔류물을 얻고, 이는 에틸 에테르(30 ml)로 결정화시켜 (R,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-카르복시에틸)프로피온아미드(1.81g, 6.52 mmol)를 얻는다: m.p. 125-128℃, [α]_D = -46(c=1%; CH₃OH);

<211> ¹H-NMR(CDC1₃): δ 7.25-7.1(m, 4H); 5.85(bs, CONH); 4.52(m, 1H); 3.62(q, 1H, J₁ = 14Hz, J₂ = 7Hz); 2.47(d, 2H, J = 7Hz); 1.85(m, 1H); 1.53(d, 3H, J = 7Hz); 1.35(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).

<212> 대안으로, 원하는 경우 클로로포름 용매에 녹인 트리메틸실릴 요오드를 이용하여 메틸 에스테르의 가수분해를 실시할 수도 있다.

<213> CHCl_3 용매에 녹인 1.71 mmol 에스테르 용액은 2.56 mmol 트리메틸실릴 요오드를 첨가하고 50°C 로 여러 시간동안 가열한다; 이후, 반응 과정은 실온으로 냉각시켜 중단시킨다(부산물의 형성을 최소화시키기 위하여). 용매 증발후, 정제되지 않은 반응 산물은 한번 더 에틸 에테르에 용해시킨다; 유기상은 NaOH 1N(2 x 15ml)으로 추출한다; 염기성 수성 추출물은 모으고 산성화시키고 티오황산나트륨으로 불순물을 제거한다. 이후, 수상은 CH_2Cl_2 (2 x 15ml)로 추출하고, 유기 추출물은 통상적 처리(NaCl 포화용액으로 세정, Na_2SO_4 에서 건조)하여 소요의 (R,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-카르복시에틸)프로피온아미드를 수득한다.

<214> 실시예 2

<215> 실시예 1의 과정에서, L-알라닌을 D-알라닌 메틸 에스테르 및 글리신 메틸 에스테르로 치환하면, 다음과 같은 화합물이 만들어진다:

<216> 연한 황색 오일의 (R,R')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2"-카르복시에틸)프로피온아미드: $[\alpha]_D = +5(c=0.5\%; \text{CH}_3\text{OH})$;

<217> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.20-7.07(m, 4H); 5.97(bs, CONH); 4.45(m, 1H); 3.60(m, 1H); 2.45(d, 2H, $J = 7\text{Hz}$); 1.85(m, 1H); 1.53(m, 3H); 1.35(m, 3H); 0.91(d, 6H, $J = 7\text{Hz}$);

<218> R(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드: m.p. $87-90^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.23-7.07(m, 4H); 5.93(bs, CONH); 4.13-3.93(m, 2H); 3.63(q, 1H, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 15\text{Hz}$); 2.45(d, 2H, $J = 7\text{Hz}$); 1.87(m, 1H); 1.53(d, 3H, $J = 7\text{Hz}$); 0.93(d, 6H, $J = 7\text{Hz}$).

<219> 실시예 3

<220> (R)-N-[2'-(4"-이소부틸페닐)프로파노일]-2-아미노 아크릴산

<221> 실시예 1의 과정에서 L-시스테인 에틸 에스테르를 이용하여, (R,R')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-2"-(3"-메캅토-카르복시에틸)프로피온아미드를 얻는다. 불활성-가스 대기에서, -10°C 로 냉각된 무수성 CH_2Cl_2 (24 ml) 용매에 녹인 0.3g(0.89 mmol) 상기 화합물 용액은 교반하면서, CH_2Cl_2 (6 ml) 용매에 녹인 1M BBr_3 용액을 한방울씩 첨가한다. 반응 혼합물은 1시간동안 -10°C , 6시간동안 실온에서 교반한다. 이후, 혼합물은 물(20 ml)로 희석하고, 2가지 상은 분리하고, 수상은 CH_2Cl_2 로 재-추출한다. 모아진 유기 추출물은 NaHCO_3 (3 x 20ml) 포화용액으로 씻어낸다. 그 다음, 염기성 수상은 HCl 2N으로 pH 2로 산성화시키고 CH_2Cl_2 (3 x 10ml)로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 Na_2SO_4 에서 건조시키고 증발시켜, 유백광 오일로 (R)-N-[2'-(4"-이소부틸페닐)프로파노일]-2-아미노 아크릴산(0.080g, 0.29 mmol)을 수득한다;

<222> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.4-7.2(m, 4H); 6.81(s, 1H); 6.1(s, 1H); 3.80(m, 1H); 3.11(s, 3H); 3.03(s, 3H); 2.60(m, 2H); 2.01(m, 1H); 1.70(d, 3H, $J = 7\text{Hz}$); 1.07(d, 6H, $J = 7\text{Hz}$).

<223> 실시예 4

<224> 메틸 R-N-[2'-(4"-이소부틸페닐)프로파노일]-2-아미노 아크릴레이트

<225> 상기 산물은 (R,R')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-2"-(3"-메캅토-카르복시메틸)프로피온아미드($T = 0^\circ\text{C}$)를 출발물질로 하여, 무수성 에틸 에테르에서 포타슘 tert-부톡사이드(1.1 당량)의 존재하에 β -제거로 얻는다. 에틸 에테르에서 1.11 당량의 AcOH 로 희석하고 물에 녹인 NaH_2PO_4 포화 용액으로 리파티션(repartition)하고 분리하고 유기상을 건조하고 증발시켜, 연한 황색 오일로 메틸 (R)-N-[2'-(4"-이소부틸페닐)프로파노일]-2-아미노 아크릴레이트를 수득한다;

<226> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.25-7.15(m, 4H); 6.57(s, 1H); 5.83(s, 1H); 3.77(s, 3H); 3.63(m, 1H); 2.47(d, 2H, $J = 7\text{Hz}$); 1.87(m, 1H); 1.53(d, 3H, $J = 7\text{Hz}$); 0.93(d, 6H, $J = 7\text{Hz}$).

<227> 0℃에서 동일 함량의 물에서 동일 반응을 실시하여, 전술한 실시예의 유리산을 수득한다.

<228> **실시예 5**

<229> R(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2"-하이드록시에톡시에틸)프로피온아미드

<230> 티오닐 클로라이드(4 ml) 용매에 녹인 R(-)-이부프로펜(2g; 9.69mmol) 용액은 환류 온도에서 3시간동안 가열한다; 실온으로 냉각한 이후, 용매는 저압에서 증발시키고 잔류물은 디옥산으로 2회 용해시키고 높은-진공 조건에서 용매를 증발시켜, 잔류한 미량의 티오닐 클로라이드를 제거한다. 이렇게 수득된 R(-)-이부프로펜오일 클로라이드의 오일성 황색 잔류물(2.16g; 9.6mmol)은 무수성 CH₂Cl₂(15 ml) 용매에 녹인다. 상기 용액은 무수성 CH₂Cl₂(15 ml) 용매에 녹인 2-(2-아미노에톡시)에탄올(0.97ml; 9.7mmol)과 트리에틸 아민(1.35ml; 9.7mmol)의 용액에 실온에서 한방울씩 첨가한다. 반응 혼합물의 교반은 실온에서 하룻밤동안 지속한다; 이후, 혼합물은 CH₂Cl₂(30 ml)로 희석하고, 유기상은 HCl 1N(2 x 10ml)과 NaCl 포화용액으로 씻어낸다. Na₂SO₄에서 건조시키고 저압에서 용매를 증발시켜 수득된 잔류물은 플래시 크로마토그래피(용리액 CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2)로 정제하여, 투명한 오일로 1.87g R(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2"-하이드록시에톡시에틸)-프로피온아미드를 수득한다: [α]_D = -3.2(c=3%; EtOH);

<231> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.23(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 5.77(bs, CONH); 3.75-3.33(m, 9H); 2.47(d, 2H, J = 7Hz); 1.85(m, 1H); 1.63(bs, OH); 1.53(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).

<232> **실시예 6**

<233> 상기 실시예의 과정에서, (S)-1-메틸-2-(2'-하이드록시에톡시)-에틸 아민을 이용하여 (R,S)-2-[(4"-이소부틸)페닐]-N-[1'-메틸-2'-(2"-하이드록시-에톡시)에틸]프로피온아미드를 수득한다: [α]_D = -16(c=1%; CH₃OH); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.22(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 5.55(bs, CONH); 4.17(m, 1H); 3.65(m, 2H); 3.55(m, 4H); 3.40(m, 1H); 2.47(d, 2H, J = 7Hz); 2.05(bs, OH); 1.85(m, 1H); 1.53(d, 3H, J = 7Hz); 1.1(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).

<234> 상기 실시예의 과정에서, (R)-1-메틸-2-(2'-하이드록시에톡시)에틸 아민을 이용하여, (R,R')-2-[(4"-이소부틸)페닐]-N-[1'-메틸-2'-(2"-하이드록시에톡시)에틸]프로피온아미드를 수득한다.

<235> **실시예 7**

<236> 실시예 1의 과정에서, 2-아미노-피리딘, 3-아미노-피리딘, 4-아미노-피리딘에서 선택되는 헤테로고리 아민을 이용하여 다음의 화합물을 각각 수득한다:

<237> 투명한 오일 형태의 R(-)-2-(4'-이소부틸)페닐-N-(2'-피리딜)프로피온아미드: [α]_D = -56(c=1%; CH₃CH₂OH);

<238> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.25(m, 2H); 7.71(m, 2H); 7.22(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 7.05(bs, CONH); 3.70(m, 1H); 2.45(d, 2H, J = 7Hz); 1.85(m, 1H); 1.53(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz);

<239> 밀랍 고체 형태의 R(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(3"-피리딜)프로피온아미드: [α]_D = -96(c=1%; CH₃CH₂OH);

<240> ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.7(s, 1H); 8.22(d, 1H, J = 5Hz); 8.03(m, 1H); 7.13(m, 3H); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 3.80(m, 1H); 2.45(d, 2H, J = 7Hz); 1.80(m, 1H); 1.43(d, 3H, J = 7Hz); 0.85(d, 6H, J = 7Hz);

<241> R(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(4'-피리딜)프로피온아미드.

<242> 이들 아미드 각각은 필요한 경우 당분야에 공지된 과정에 따라 상응하는 염으로 전환시켜, 다음의 화합물을 수득할 수 있다:

<243> R(-)-2-(4'-이소부틸)페닐-N-(4"-피리딜)프로피온아미드 하이드로클로라이드: m.p. 95-100℃, [α]_D = -54(c=0.2%; CH₃OH);

<244> ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 10.91(s, 1H); 8.87(d, 2H, J = 7Hz); 7.83(d, 2H, J = 7Hz); 7.37(d, 2H, J = 7Hz);

7.20(d, 2H, J = 7Hz); 3.97(m, 1H); 2.45(d, 2H, J = 7Hz); 1.90(m, 1H); 1.50(d, 3H, J = 7Hz); 0.95(d, 6H, J = 7Hz).

<245> 유사한 방식으로 R-케토프로펜의 아실화로 다음의 화합물을 수득한다:

<246> R(-)-2-[(5'-벤조일)페닐]-N-(2'-피리딜)프로피온아미드 하이드로클로라이드: $[\alpha]_D = -6$ (c=1%; CH₃CH₂OH);

<247> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 12.65(bs, NH+); 8.75(m, 1H); 8.2(m, 1H); 7.93-7.33(m, 11H); 4.20(m, 1H); 1.67(d, 3H, J = 7Hz).

<248> **실시예 8**

<249> R(-)-2-(4'-이소부틸)페닐-N-메틸 프로피온아미드

<250> 디옥산 용매에 녹인 R-이부프로페노일 클로라이드 용액을 Schotten-Baumann 조건에서 N-메틸아민 수용액과 반응시켜, 연한 황색 오일 형태로 R(-)-2-(4'-이소부틸)페닐-N-메틸 프로피온아미드를 수득한다: $[\alpha]_D = -21$ (c=1%; CH₃CH₂OH);

<251> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.22(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 5.30(bs, CONH); 3.53(m, 1H); 2.73(d, 3H, J = 7Hz); 2.45(d, 3H, J = 7Hz); 1.87(m, 1H); 1.53(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).

<252> **실시예 9**

<253> 실시예 1의 과정에서 (R)-케토프로펜을 이용하여, 다음의 화합물을 수득한다:

<254> 거품이 이는 백색 고체 형태의 (R)(-)-2-[(5'-벤조일)페닐]-N-카르복시메틸 프로피온아미드: $[\alpha]_D = -9$ (c=1%; CH₃OH);

<255> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.81-7.30(m, 9H); 6.17(bs, CONH); 4.1-3.25(m, 4H); 1.47(d, 3H, J = 7Hz).

<256> **실시예 10**

<257> 실시예 1의 과정에서 시스와 트랜스 4-아미노사이클로헥산카르복실산의 메틸 에스테르를 이용하여, 다음의 화합물을 수득한다:

<258> 시스-(R)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(4' 카르복시-사이클로헥실)프로피온아미드;

<259> 트랜스-(R)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(4' 카르복시-사이클로헥실)프로피온아미드.

<260> **실시예 11**

<261> 10 ml AcOEt(분자체에서 건조된) 용매에 녹인 0.32g (R)-2-(2-아세톡시-5-벤조일)페닐-프로피온산 용액은 교반하면서 0.185g 카르보닐디이미다졸을 첨가한다; 대략 1시간후, 0.2g L-알라니노일-글리신 알릴 에스테르를 첨가한다. 혼합물은 실온에서 12시간동안 유지한다; 반응 혼합물은 AcOEt(5 ml)로 희석하고 중화될 때까지 H₂SO₄ 2N, 물, 5% NaHCO₃, 물 순서로 반복적으로 씻어내고, 이후 증발 건조시키고 실리카-겔 칼럼에서 정제하여 0.41g (R)-2-(2-아세톡시-5-벤조일)페닐-프로피오닐-L-알라니노일-글리신 알릴 에스테르를 얻는다.

<262> THF(10 ml) 용매에 녹이고 불활성 대기에서 교반된 0.24g의 상기 에스테르(0.05 mM) 용액에, 60mg 테트라(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 0.5ml 모르폴린을 연속으로 첨가한다. 대략 1시간후, 용매는 진공 조건하에 증발시킨다. 잔류물은 에틸 아세테이트에 녹인다; 용액은 중화될 때까지 H₂SO₄ 2N과 물로 반복적으로 씻어내고, 이후 황산나트륨에서 건조시키고 증발 건조시키고 규산 칼럼에서 잔류물을 여과하여, 0.12g (R)-2-(2-아세톡시-5-벤조일)페닐-프로파노일-L-알라니노일-글리신을 얻는다.

<263> "규산"은 칼럼 크로마토그래피용의 일군의 SiO₂를 의미하는데, 이는 HCl 6N에서 반복적인 현탁이후에, 중화되고 용리액(AgNO₃ 분석)에서 Cl⁻이온이 소멸될 때까지 씻어내고, 그 다음 적어도 24시간동안 120℃로 가열하여 재활성화시킨다.

<264> 동일한 과정에서 (R)-2-(2-플루오르-4-비페닐)-프로피온산, (R)-2-[(4'-메톡시)페닐]-프로피온산, (R)-2-(2-하이드록시-5-벤조일)-페닐-프로피온산, (R)-2-(3-페녹시페닐)-프로피온산, 페닐글리신, 글리신과 L-알라닌의 알릴 에스테르, L-페닐알라닌, L-알라니노일-글리신, 글리시노일-L-알라닌을 이용하여 다음의 화합물을 수득한다:

<265> (R)-2-(2-플루오르-4-비페닐)-프로파노일-글리신;

<266> (R)-2-(2-하이드록시-5-벤조일)페닐-프로파노일-글리신;

<267> (R)-2-[(4'-메톡시)페닐]-프로파노일-L-알라닌;

<268> (R)-2-(2-하이드록시-5-벤조일)페닐-프로파노일-글리시노일-L-알라닌;

<269> (R)-2-(2-하이드록시-5-벤조일)페닐-프로파노일-L-알라니노일-글리신;

<270> (R)-2-(2-하이드록시-5-벤조일)페닐-프로파노일-L-페닐알라닌;

<271> (R)-2-(3-페녹시페닐)-프로파노일-페닐글리신;

<272> (R)-2-(3-페녹시페닐)-프로파노일-글리신.

<273> 실시예 12

<274> 실시예 11의 과정에 따라 이부프로펜, 수프로펜, 티아프로펜, 플루르비프로펜, 나프록센에서 선택되는 R-2-아릴 프로피온산을 4-아미노피리딘 및 카르보닐이미다졸과 반응시켜 상응하는 이미다졸리드를 수득하고, 이는 4-아미노-피리딘 및 1-아미노에틸-4-(4',4"-디플루오르페닐)-메틸-피페라진과 in situ 반응시켜 다음의 화합물을 얻는다:

<275> N-[-2[4-(4',4"-디플루오르페닐)-메틸-피페라진-1-일)에틸]-R-2-(4-이소부틸페닐)-프로피온아미드;

<276> N-(피리드-4-일)-R-2(2-플루오르-4-비페닐)프로피온아미드;

<277> N-(피리드-4-일)-R-2(6-메톡시나프틸)프로피온아미드;

<278> N-(피리드-4-일)-R-2(4-티에노일페닐)프로피온아미드;

<279> N-(피리드-4-일)-R-2(5-벤조일-티엔-2-일)프로피온아미드.

<280> 실시예 13

<281> 실시예 11의 과정에 따라 R-이부프로펜의 이미다졸리드를 N-메틸글리신, 3-아미노-1,5 펜타디온산, N-(카르복시 메틸)글리신, N-카르복시에틸 글리신의 알릴 에스테르와 반응시켜, 다음의 화합물을 얻는다:

<282> N-[R-2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-N-메틸글리신;

<283> N-[R-2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-이미노디아세트산;

<284> R-3-아자-3-[2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-1,6-헥산디온산;

<285> N-3-[2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-1,5-펜탄디온산;

<286> 이들의 알릴 에스테르.

<287> 실시예 1의 과정에 따라 사르코신, N-알릴-글리신, N-프로파르길글리신의 메틸 에스테르를 R-이부프로펜과 반응시켜, 다음의 화합물을 얻는다:

<288> N-[R-2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-N-메틸 글리신;

<289> N-[R-2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-N-알릴 글리신;

<290> N-[R-2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-N-프로파라길 글리신;

<291> 이들의 메틸 에스테르.

<292> 실시예 14

<293> 실시예 11에서 L-S-카르복시메틸시스테인 디알릴 에스테르 및 L-루이신, L-메티오닌, L-O-메틸세린, 세린의 알릴 에스테르를 R-이부프로펜, R-케토프로펜, R-인도프로펜의 이미다졸리드와 반응시켜 상응하는 아미드의 알릴

에스테르를 얻고, 이들을 Pd(0)/모르폴린으로 처리하여 다음의 유리산으로 전환시킨다:

- <294> N-[R-2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-L-S-카르복시메틸 시스테인;
- <295> N-[R-2-(3-벤조일페닐)프로파노일]-L-S-카르복시메틸 시스테인;
- <296> N-[R-2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-L-루이신;
- <297> N-[R-2-(3-벤조일페닐)프로파노일]-L-루이신;
- <298> N-[R-2-(1-옥소-2-이소인돌리닐-페닐)프로파노일]-L-루이신;
- <299> N-[R-2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-L-O-메틸 세린;
- <300> N-[R-2-(3-벤조일페닐)프로파노일]-L-O-메틸 세린;
- <301> N-[R-2-(1-옥소-2-이소인돌리닐-페닐)프로파노일]-L-O-메틸 세린;
- <302> N-[R-2-(4-이소부틸페닐)프로파노일]-L-세린;
- <303> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.3-7.0(m, 4H); 6.45(bs, 1H); 4.5(m, 1H); 4.1-4.0(m, 1H); 3.9-3.5(m, 2H); 2.5-2.3(m, 3H); 1.85(m, 1H); 1.5(m, 3H); 0.9(d, 6H).

<304> **실시예 15 - 중간단계 아민의 제조**

<305> S-1-메틸-2-(2'-하이드록시에톡시)에틸 아민

<306> 무수성 THF(15 ml) 용매에 녹인 tert-부틸 중탄산염(1.4g; 6.49mmol) 용액은 무수성 THF(15 ml) 용매에 녹인 S(+)-2-아미노-1-프로판올(0.5ml; 6.42 mmol) 용액에 한방울씩 첨가하고 교반하고 0℃로 냉각시킨다. 이후, 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 용매는 증발시킨다; 잔류물은 CH_2Cl_2 (55 ml)에 용해시킨다; 유기상은 5% NaH_2PO_4 (3 x 10ml) 용액으로 씻어내고 Na_2SO_4 에서 건조시킨다. 저압에서 용매를 증발시켜, 0.965g(5.5 mmol) S(-)-N-tert-부톡시카르보닐-2-아미노-1-프로판올을 얻는다: $[\alpha]_D = -7.5(c=1.1\%; \text{CH}_3\text{OH})$.

<307> 무수성 DMF(7 ml) 용매에 녹이고 0℃로 냉각한 0.225g(1.3 mmol)의 상기 화합물 용액에 다음과 같은 성분을 순서대로 첨가한다: NaH(94mg; 2.34mmol, 60% 현탁), 20분후 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란(0.24ml, 1.59mmol), 테트라-N-부틸암모늄 요오드(48mg, 0.13mmol). 반응 혼합물은 실온까지 자발적으로 데우고, 하룻밤 동안 교반한다. 이후, 0℃로 냉각하고 CH_3OH 를 한방울씩 첨가하여 과량의 시약을 분해시킨다. 그 다음, 반응 혼합물은 물로 희석한다; 수상은 CH_2Cl_2 (2 x 10ml)로 추출한다; 유기 추출물은 모으고 NaCl (2 x 10ml) 포화용액으로 씻어내고 Na_2SO_4 에서 건조시키고 저압에서 증발시킨다. 정제되지 않은 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(용리액: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{피리딘}$ 98:2:1)로 정제하여, 투명 오일 형태의 0.184g S(-)-N-tert-부톡시카르보닐-3-(2'-테트라하이드로피라닐옥시에톡시)-2-프로필 아민을 얻는다: $[\alpha]_D = -11.7(c=1\%; \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$.

<308> 무수성 CH_2Cl_2 (10 ml) 용매에 녹이고 실온에서 하룻밤동안 유지시킨 상기 화합물 용액에 트리플루오르아세트산(0.06ml)을 첨가한 이후, 물(5 ml)로 희석하고 상을 분리하고 수상은 NaOH 1N으로 pH 10으로 알칼리화시키고 디클로로메탄으로 재추출하고 용매를 증발시켜, S-1-메틸-2-(2'-하이드록시에톡시)-에틸 아민을 수득한다.

<309> 동일한 과정에서 R(-)-2-아미노-1-프로판올을 출발물질로 하여 R-1-메틸-2-(2'-하이드록시에톡시)에틸 아민을 수득한다.

<310> **실시예 16 - 표에 제시된 화합물의 제조**

<311> A) 표 4에 기재된 화합물의 제조

<312> 실시예 1의 과정에 따라 개별적인 거울상이성질체 S-이부프로펜, R-이부프로펜, S-케토프로펜, R-케토프로펜과 4-메틸-2-아미노-피리딘을 반응시켜, 다음의 화합물을 수득한다:

<313> 투명 오일 형태의 R(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(4"-메틸-2"-피리딜)프로피온아미드: $[\alpha]_D = -93(c=1\%; \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$;

- <314> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.13(s, 1H); 8.07(m, 1H); 7.95(bs, CONH); 7.25(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 6.83(d, 1H, J = 7Hz); 3.71(m, 1H); 2.45(d, 3H, J = 7Hz); 2.35(s, 3H); 1.87(m, 1H); 1.60(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).
- <315> 투명 오일 형태의 S(+)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(4"-메틸-2"-피리딜)프로피온아미드: $[\alpha]_D = +98(c=1.2\%; \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$;
- <316> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.13(s, 1H); 8.07(m, 1H); 7.93(bs, CONH); 7.25(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 6.83(d, 1H, J = 7Hz); 3.75(m, 1H); 2.45(d, 3H, J = 7Hz); 2.35(s, 3H); 1.87(m, 1H); 1.60(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).
- <317> 거품이 이는 백색 고체 형태의 R(-)-2-[(5'-벤조일)페닐]-N-(4"-메틸-2"-피리딜)프로피온아미드: $[\alpha]_D = -83.4(c=1\%; \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$;
- <318> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.55(bs, CONH); 8.15(s, 1H); 8.05(m, 1H); 7.87-7.43(m, 9H); 6.93(d, 1H, J = 7Hz); 3.85(m, 1H); 2.40(s, 3H); 1.65(d, 3H, J = 7Hz).
- <319> 투명한 황색 고체 형태의 S(+)-2-[(5'-벤조일)페닐]-N-(4"-메틸-2"-피리딜)프로피온아미드: $[\alpha]_D = +87(c=1\%; \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$;
- <320> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.88(bs, CONH); 8.2(s, 1H); 8.05(m, 1H); 7.85-7.43(m, 9H); 6.93(d, 1H, J = 7Hz); 3.90(m, 1H); 2.40(s, 3H); 1.65(d, 3H, J = 7Hz).
- <321> B) 표 3에 기재된 화합물의 제조
- <322> (S,R')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-카르복시에틸)프로피온아미드: m.p. 118-121°C; $[\alpha]_D = +39(c=0.2\%; \text{CH}_3\text{OH})$;
- <323> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.22(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 5.85(bs, CONH); 4.55(m, 1H); 3.60(m, 1H); 2.47(d, 2H, J = 7Hz); 1.87(m, 1H); 1.53(d, 3H, J = 7Hz); 1.35(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).
- <324> (S,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(2-카르복시에틸)프로피온아미드: m.p. 85-87°C; $[\alpha]_D = -2.8(c=0.5\%; \text{CH}_3\text{OH})$;
- <325> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.22-7.10(m, 4H); 6.85(bs, CONH); 4.53(m, 1H); 3.6(m, 1H); 2.47(d, 2H, J = 7Hz); 1.87(m, 1H); 1.55(d, 3H, J = 7Hz); 1.40(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).
- <326> 이부프로페노일 클로라이드의 개별 이성질체를 아닐린과 반응시켜, 다음의 화합물을 수득한다:
- <327> S(+)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-페닐 프로피온아미드: m.p. 117-120°C; $[\alpha]_D = +93(c=1\%; \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$;
- <328> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.45-6.97(m, 10H); 3.70(q, 1H, $J_1 = 7\text{Hz}$, $J_2 = 7\text{Hz}$); 2.45(d, 3H, J = 7Hz); 1.87(m, 1H); 1.60(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).
- <329> R(-)-2-(4'-이소부틸)페닐-N-페닐 프로피온아미드: m.p. 118-120°C; $[\alpha]_D = -86(c=1\%; \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$;
- <330> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.43(m, 2H); 7.30(m, 3H); 7.17(m, 2H); 7.05(m, 3H); 3.70(m, 1H); 2.45(d, 2H, J = 7Hz); 1.87(m, 1H); 1.53(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).
- <331> C) R(-)-2-(4'-이소부틸)페닐-N-(2'-하이드록시에틸)프로피온아미드(표 2)
- <332> 무수성 에틸 아세테이트 용매에 녹인 R-이부프로펜(0.25g, 1.21 mmol) 용액은 실온에서 교반하면서 0.11 당량의 N,N'-카르보닐-디이미다졸을 첨가한다. 실온에서 3시간후, 중간물질 R-이부프로페노일 이미다졸리드를 분리하

지 않고 무수성 AcOEt 용매에 녹인 0.11 당량의 2-아미노-에탄올 용액을 첨가한다. 교반은 실온에서 6시간동안 지속하고, 이후 유기상은 H₂SO₄ 수성 용액으로 리파티션하여 분산시킨다. 유기상은 NaCl 포화 용액으로 중화시키고 Na₂SO₄에서 탈수시킨다. 용매 증발이후, 연한 황색 오일로 R(-)-2-(4'-이소부틸)페닐-N-(2'-하이드록시에틸)프로피온아미드가 수득된다;

<333> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.22(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 6.85(bs, CONH); 3.67(m, 2H); 3.55(m, 1H); 3.35(m, 2H); 2.85(bs, OH); 2.45(d, 2H, J = 7Hz); 1.87(m, 1H); 1.55(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).

<334> D) 상기 C) 과정에서 L-과 D-알라니놀을 아민으로 이용하여 다음의 화합물을 수득한다:

<335> (R,R')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(3"-하이드록시프로프-2"-일)프로피온아미드: m.p. 71-74°C; [α]_D = +9.2(c=0.5%; CH₃OH);

<336> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.22(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 5.43(bs, CONH); 4.00(m, 1H); 3.6-3.35(m, 3H); 2.45(d, 2H, J = 7Hz); 1.85(m, 1H); 1.47(m, 4H); 1.05(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).

<337> (R,S')-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(3"-하이드록시프로프-2"-일)프로피온아미드: m.p. 75°C; [α]_D = -12(c=0.5%; CH₃OH);

<338> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.22(d, 2H, J = 7Hz); 7.13(d, 2H, J = 7Hz); 5.43(bs, CONH); 4.01(m, 1H); 3.35(m, 4H); 2.45(d, 2H, J = 7Hz); 1.87(m, 1H); 1.53(d, 3H, J = 7Hz); 1.05(d, 3H, J = 7Hz); 0.93(d, 6H, J = 7Hz).

<339> 실시예 17 - 2-아릴프로피온산 및 관련된 R 거울상이성질체의 합성을 위한 일반 공정

<340> 17a - 화학식 Va의 2-아릴프로피온산의 탈라세미화 과정

<341> (R)-2-(2-하이드록시-5-벤조일)페닐-프로피온산과 (R)-2-(2-아세톡시-5-벤조일)페닐-프로피온산

<342> 무수성 아세톤(35 ml) 용매에 녹인 (R,S)-2-(2-하이드록시-5-벤조일-페닐)-프로피온산(2g; 7.4mmol) 용액에서 미세하게 분쇄된 K₂CO₃(2.48g; 18mmol) 현탁액은 30분동안 실온에서 활발하게 교반한다; 이후, 무수초산(2.78ml; 2.95mmol)을 한방울씩 첨가한다. 드리핑(dripping) 종결직후, 실온에서 12시간동안 교반한다. 산물은 바닥체로부터 여과하고, 생성 용액은 저압에서 증발 건조시킨다.

<343> CH₂Cl₂ 용매에 녹인 잔류물 용액은 물로 반복적으로 씻어, 잔류한 무수초산을 제거한다. 유기상은 Na₂SO₄에서 건조시키고 증발 건조시킨다. 1:1 THF:H₂O(30 ml)에 녹인 잔류물 용액은 하룻밤동안 교반한다. 저압에서 용매를 후속 증발시켜, 연한 황색 오일 형태로 2-(2-아세톡시-5-벤조일페닐)-프로피온산(1.85g; 5.92mmol)을 수득한다.

<344> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.0(d, 1H, J = 2Hz); 7.9-7.75(m, 3H); 7.67(m, 1H); 7.45(m, 2H); 7.32(d, 1H, J = 2Hz); 4.0(m, 1H); 2.35(s, 3H); 1.6(d, 3H, J = 7Hz).

<345> 무수성 톨루엔(10 ml) 용매에 녹인 상기 산 용액(1.5g; 4.8mmol)은 2.1 ml 옥살릴 클로라이드(24 mmol)를 첨가하고 60°C로 가열하여 출발 산을 제거한다(1.5시간). 실온으로 냉각시킨 이후, 용매는 질소 흐름하에, 그 다음 고-진공 조건에서 증발시켜 산 클로라이드의 오일성 황색 잔류물(1.55g)을 얻는다. 무수성 톨루엔(15 ml) 용매에 녹이고 0°C로 냉각된 상기 화합물 용액은 교반하면서 수ml 톨루엔 용매에 녹인 디메틸에틸 아민(1.56ml; 14.4mmol) 용액을 3시간동안 한방울씩 첨가한다. 이후, 반응 혼합물은 -70°C로 냉각시키고 무수성 톨루엔(2 ml) 용매에 녹인 R(-)-판토락톤(0.656g; 5.04mmol) 용액을 최종적으로 한방울씩 첨가한다. 그 다음, 온도는 -20°C로 상승시키고, 반응 혼합물은 총 18시간동안 상기 온도에서 교반한다. 저압에서 용매를 증발시켜 수득된 잔류물은 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 투명 오일 형태로 단독 부유입체이성질체인 1.42g(3.36mmol) 디하이드로-3-하이드록시-4,4-디메틸-2(3H)-푸라논 R(-)-2-아세톡시-벤조일페닐 프로피오네이트를 수득한다;

<346> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.2(d, 1H, J = 2Hz); 7.9-7.7(m, 4H); 7.32(m, 2H); 7.32(d, 1H, J = 2Hz); 4.15(m, 1H);

4.01(m, 3H); 2.35(s, 3H); 1.6(d, 3H, J = 7Hz); 1.25(s, 3H); 1.05(s, 3H).

<347> 절대 에틸 알코올(10 ml) 용매에 녹인 1.4g(3.3mmol) 상기 에스테르 용액에 수산화리튬의 0.37N 수용액(31.2ml; 11.55mmol)을 첨가한다. 이는 0℃에서 2시간동안 교반한다; 이후, 5% 구연산 수용액을 한방울씩 첨가하여 pH 5.5-6으로 산성화시키고 최종적으로 에틸 아세테이트(3 x 15ml)로 추출한다. 유기 추출물은 모으고 물(20 ml)로 씻어내고 Na₂SO₄에서 건조시키고 저압에서 증발시킨다. 이후, 남아있는 정제되지 않은 오일은 플래시 크로마토그래피(용리액 CH₂Cl₂/CH₃OH 95:100)로 정제하여, 백색 고체 형태로 R(-)-2-(2-하이드록시-5-벤조일페닐)-프로피온산(0.365g; 1.35mmol)을 얻는다: m.p. 170-172℃; [α]_D = -62(c=1%; CH₃OH);

<348> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 9.5(bs, COOH); 8.0(d, 1H, J = 2Hz); 7.9-7.75(m, 3H); 7.67(m, 1H); 7.45(m, 2H); 7.32(d, 1H, J = 2Hz); 7.05(s, OH); 4.0(m, 1H); 1.6(d, 3H, J = 7Hz).

<349> 이후, 바닥체인 미세하게 분쇄된 K₂CO₃(0.25g; 1.8mmol)의 존재하에 상기 산 화합물을 무수성 아세톤(5 ml) 용매에 녹인 무수초산(0.2g; 0.74mmol)으로 에스테르화시켜, 무색 오일 형태로 R(-)-2-(2-아세톡시-5-벤조일페닐)-프로피온산(0.17g; 0.545mmol)을 얻는다: [α]_D = -53(c=1%; CH₃OH);

<350> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 9.5(bs, COOH); 8.0(d, 1H, J = 2Hz); 7.9-7.75(m, 3H); 7.67(m, 1H); 7.45(m, 2H); 7.32(d, 1H, J = 2Hz); 4.5(m, 1H); 2.37(s, 3H); 1.6(d, 3H, J = 7Hz).

<351> 17b - 2-아릴프로피온산 및 관련된 화학식 VI(R3=H)의 R 거울상이성질체의 합성을 위한 일반 공정

<352> 아세톤(80 ml) 용매에 녹인 3-하이드록시아세토페논(80 mmol)(또는 2-또는 4-하이드록시아세토페논)의 교반 용액에, 건조 K₂CO₃(120g; 86.2mmol)을 실온에서 첨가한다. 실온에서 30분동안 교반한 이후, 아세톤(30 ml) 용매에 녹인 페르플루오르부탄설포닐 플로라이드(15.5ml; 86.1mmol) 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물은 2시간동안 환류시킨다. 실온으로 냉각한 이후, 생성된 고체는 여과하고, 여과액은 진공하에 증발시켜 정제되지 않은 잔류물을 얻고, 이는 EtOAc(100 ml)로 희석한다. 유기 용액은 교반하고 K₂CO₃ 포화용액 및 NaCl(20 ml) 포화용액 순서로 씻어내고 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 증발시켜, 다음 단계에 사용할 수 있을 만큼 순수한 오일로 다량의 페르플루오르부탄설포닐 에스테르를 얻는다.

<353> 아세토페논 페르플루오르부탄설포닐 에스테르(80 mmol), 황 원소(2.95g; 92mmol), 모르폴린(8.0ml; 92mmol)의 혼합물은 6시간동안 환류한다. 실온에서 냉각한 이후, 혼합물은 교반된 얼음/6N HCl 혼합물(40 ml)에 조심스럽게 첨가한다. CH₂Cl₂(50 ml)로 희석한 이후, 2가지 상은 교반 및 분리하고, 수상은 CH₂Cl₂(2 x 50ml)로 한번 더 희석한다. 수거된 유기 추출물은 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 증발시킨다; 생성된 정제되지 않은 황색 오일 잔류물은 플래시 크로마토그래피(n-헥산/EtOAc 9:1)로 정제하여, 무색 오일로 관련된 모르폴린티오아미드를 얻는다(수율 73-80%).

<354> 모르폴린티오아미드(58 mmol)와 빙초산(glacial acetic acid)(25 ml)의 용액에, 37% HCl(40 ml)를 조심스럽게 첨가하고, 용액은 교반하에 16시간동안 환류한다. 실온에서 냉각한 이후, 생성된 고체는 여과하고, 여과액은 증발시키고 물(50 ml)로 희석한다. 수상은 EtOAc(2 x 50ml)로 추출하고, 수거된 유기 추출물은 NaCl(20 ml) 포화용액으로 씻어내고 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 증발시켜, 정제되지 않은 잔류물을 얻고, 이는 n-헥산으로부터 결정화시켜 고체로 (o,m,p)-페르플루오르부탄설포네이트-2-페닐아세트산(수율 90-93%)을 얻는다. 50℃에서 abs. EtOH 용매에 녹인 conc. H₂SO₄로 후속 처리하면, 상응하는 에틸 에스테르가 다량으로 산출된다.

<355> 미네랄 오일(1.6g; 66.7mmol)에 녹인 60% NaH 현탁액은 THF(50 ml) 용매에 녹인 (o,m,p)-페르플루오르부탄설포닐옥시-2-페닐아세테이트(25 mmol)의 얼음 냉각된 교반 용액에 조금씩 첨가한다. 15분후, 상기 용액에 메틸 요오드(1.88g; 30.2mmol)를 첨가하고, 생성된 탁한 용액은 실온에서 3.5시간동안 교반한다. NH₄Cl(45 ml) 포화용액을 첨가한 이후, 유기 용매는 진공하에 증발시키고 수상은 CH₂Cl₂(3 x 50ml)로 추출한다; 수거된 유기 추출물은 NaCl(20 ml) 포화용액으로 씻어내고 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 증발시켜 정제되지 않은 잔류물을 얻고, 이는 크로마토그래피로 정제하여 연한 황색 오일로 상응하는 3-페르플루오르부탄설포닐옥시-2-페닐 프로피온산을 수득한다(수율 70%).

- <356> 화학식 $\text{Aryl-C}(\text{CH}_3)\text{H-COOH}(\text{Va})$ 의 2-아릴프로피온산의 라세미 혼합물은 에틸 2-, 3- 또는 4-페르플루오르부탄설폰일옥시-2-페닐 프로피오네이트를 출발물질로 하여, Mitchell T. N., Synthesis, 803, 1992와 Ritter K., Synthesis, 735, 1993에서 밝힌 바와 같이 몇몇 트리부틸티알킬, 알케닐 또는 알킬닐 화합물과 전술한 페르플루오르알칸설포네이트의 반응으로 합성한다.
- <357> 상기 방법에 따라, 다음의 화합물이 만들어진다:
- <358> 17b1. 2-[3'-이소프로페닐 페닐]프로피온산
- <359> 에틸 3'-페르플루오르부탄설폰일옥시-2-페닐 프로피오네이트(7.63 mmol)는 N-메틸피롤리돈(30 ml)에 녹이고 건조 LiCl(0.94g; 22.9mmol), 트리페닐아르신(90mg; 0.03mmol), 디팔라듐트리벤질리덴아세톤(0.193g; 0.15mmol)에 녹인다. 실온에서 5분후, 트리부틸이소프로페닐틴(2.83g; 8.55mmol)을 첨가하고, 용액은 90℃에서 5시간동안 교반한다. 상기 용액을 sat. aq. KF와 n-헥산으로 희석한 이후, 유기상은 여과하고 분리하고 Na_2SO_4 에서 건조시키고 진공하에 증발시킨다. 정제되지 않은 잔류물은 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 2-[3'-이소프로페닐 페닐]프로피오네이트(1.24g; 5.3mmol)를 수득한다(수율 70%).
- <360> 디옥산(5 ml) 용매에 녹인 상기 에스테르 용액에, 1N NaOH(5 ml)를 첨가하고, 생성된 용액은 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 유기 용매를 증발시킨 이후, 수용성 혼합물은 2N HCl로 pH 2로 산성화시킨다; 목적 산물은 여과에 의해 백색 고체(1.03g; 5mmol)로 분리된다;
- <361> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 10.0(bs, 1H, COOH); 7.28(m, 1H); 7.15(m, 1H); 7.05(m, 2H); 5.02(s, 2H); 3.75(m, 1H); 1.45(d, 3H, J = 7Hz); 0.78(s, 3H).
- <362> 17b2. 3-[3'-(1"-스티레닐)페닐]프로피온산
- <363> 이는 상기 방법에 따라, 트리부틸-(α -메틸스티레닐)프로페닐틴을 시약으로 하여 합성한다;
- <364> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 11.0(bs, 1H, COOH); 7.38-7.13(m, 9H); 3.95(m, 2H); 3.81(m, 1H); 1.72(d, 3H, J = 7Hz).
- <365> 상기 17b1과 17b2는 17b3과 17b4 합성에서 중간물질로 사용된다.
- <366> 17b3. 2-[3'-(이소프로필)페닐]프로피온산
- <367> 상기 방법에 따라 만들어진 에틸 2-[3'-(이소프로페닐)페닐]프로피오네이트(1g; 4.6mmol), 95% EtOH, 10% Pd/C(100mg)의 혼합물은 출발 물질이 소멸될 때까지(2시간) 실온과 대기압에서 수소첨가한다. 촉매제는 Celite 패널에서 여과하고, 진공하에 증발시킨 이후에 수득된 투명 오일은 EtOH(10 ml)에 녹인 1N KOH로 80℃에서 2시간동안 가수분해한다. 실온으로 냉각시킨 이후, 용매는 진공하에 증발시키고, 정제되지 않은 잔류물은 EtOAc(20 ml)로 희석한다; 유기상은 물(3 x 10ml)로 추출한다; 수거된 수상은 2N HCl로 pH 2로 산성화시키고 EtOAc(2 x 10 ml)로 추출한다; 수거된 유기 추출물은 NaCl 포화용액으로 씻어내고 Na_2SO_4 에서 건조시키고 진공하에 증발시켜, 소요 산 화합물(0.75g; 3.6mmol)을 수득한다;
- <368> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 10.5(bs, 1H, COOH); 7.15-7.08(m, 4H); 3.55(m, 1H); 2.91(m, 1H); 1.45(d, 3H, J = 7Hz); 1.26(d, 6H, J = 7Hz).
- <369> 3-[3'-(1"-스티레닐)페닐]프로피온산을 출발물질로 하여 동일한 방법에 따라, 다음의 화합물을 얻는다:
- <370> 17B4. (R,S)2-[3'-(α -메틸벤질)페닐]프로피온산
- <371> $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 11.0(bs, 1H, COOH); 7.38-7.13(m, 9H); 4.20(m, 1H); 3.78(m, 1H); 1.72(d, 3H, J = 7Hz); 1.55(d, 3H, J = 7Hz).
- <372> 화학식(Vf) 화합물과 산의 라세미 혼합물 각각은 Myers A.G. et al., J. Am. Chem. Soc., 119, 6496, 1997과 Larsen R.D. et al., J. Am. Chem. Soc., 111, 7650, 1989(실시예 17a)에서 밝힌 과정에 따라, 상응하는 R-판토락톤 에스테르의 입체특이적 합성을 통하여(케텐 중간물질을 통하여) R 거울상이성질체 단독으로 전환시킨다. 이런 방식으로, 다음의 화합물이 만들어진다:
- <373> 17b5. (R)2-[(3'-이소프로필)페닐]프로피온산

- <374> $[\alpha]_D = -23(c=0.5\%; CH_2Cl_2)$;
- <375> $^1H-NMR(CDCl_3)$: δ 10.0(bs, 1H, COOH); 7.15-7.10(m, 4H); 3.65(m, 1H); 2.90(m, 1H); 1.45(d, 3H, J = 7Hz); 1.32(d, 6H, J = 7Hz).
- <376> 17b6. (R),(R',S')2-[3'-(α -메틸벤질)페닐]프로피온산
- <377> $[\alpha]_D = -49(c=0.5\%; CH_2Cl_2)$;
- <378> $^1H-NMR(CDCl_3)$: δ 11.0(bs, 1H, COOH); 7.38-7.13(m, 9H); 4.20(m, 1H); 3.78(m, 1H); 1.72(d, 3H, J = 7Hz); 1.55(d, 3H, J = 7Hz).
- <379> 17b7. (R)2-[2'-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐]프로피온산
- <380> (R,S)2-[2'-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐]프로피온산은 Geigy, JR; GB Patent 1,132,318(30.10.1968)에 따라 합성한다. 후속 광학적 해리는 Akguen et al., *Arzneim. Forsch.* 1996, 46:9 891-894의 방법에 따라 R(+)-N-메틸벤질아민과의 염 형성을 통하여 달성한다.
- <381> 17b8. (R),(R',S')2-[3'-(α -하이드록시벤질)페닐]프로피온산
- <382> 에틸 알코올(5 ml) 용매에 녹인 R(-)-케토프로펜(0.254g; 1mmol) 용액에, 트리에틸아민(0.12g; 1mmol)과 5% Pd/C(0.025g)를 첨가한다; 이후, 혼합물은 실온과 대기압에서 3시간동안 수소첨가한다. 촉매제는 Celite 패널에서 여과하고, 여과액은 증발시키고, 정제되지 않은 잔류물은 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 분말로 목적 산물을 수득한다(수율 85%): $[\alpha]_D = -45.7(c=1\%; CHCl_3)$;
- <383> $^1H-NMR(CDCl_3)$: δ 7.41-7.3(m, 3H); 7.31-7.14(m, 6H); 5.75(s, 1H); 4.02(bs, 1H, OH); 3.68(q, J = 7Hz); 1.4(d, 3H, J = 7Hz).
- <384> 17b9. (R),(R',S')2-[3'-(α -하이드록시- α 메틸벤질)페닐]프로피온산
- <385> 디에틸 에테르(10 ml) 용매에 녹인 R(-)-케토프로펜 메틸 에스테르(0.269g; 1mmol) 용액에, 메틸마그네슘 브로마이드(2 mmol) 용매에 녹인 3.0M 디에틸 에테르를 첨가하고, 생성된 용액은 2시간동안 환류한다. 실온에서 냉각한 이후, 유기상은 5% $NaHSO_4$ (2 x 10ml) 용액으로 씻어내고 Na_2SO_4 에서 건조시키고 진공하에 증발시켜 정제되지 않은 잔류물을 얻고, 이는 1:1 1N NaOH/MeOH(5ml) 용액에 녹인다. 하룻밤동안 교반한 이후, 용매는 진공하에 증발시키고, 수상은 pH 2로 산성화시키고, 생성된 침전물은 여과하고 물로 씻어 백색 분말로 (R),(R',S')2-[3'-(α -하이드록시- α 메틸벤질)페닐]프로피온산을 수득한다: $[\alpha]_D = -45.3(c=1\%; CHCl_3)$;
- <386> $^1H-NMR(CDCl_3)$: δ 7.41-7.3(m, 3H); 7.31-7.14(m, 6H); 4.02(bs, 1H, OH); 3.68(q, J = 7Hz); 2.12(s, 3H); 1.4(d, 3H, J = 7Hz).
- <387> 17b10. (R)-2-[(3'- α -하이드록시 이소프로필)페닐]프로피온산
- <388> 라세미 혼합물로부터 전술한 방법에 따른 광학적 해리에 의해 얻어진 (R)-2-[(3'-아세틸)페닐]프로피온산을 출발물질로 하여 동일 과정에 따라, 백색 화합물로 표제 화합물이 수득된다(수율 70%):
- <389> $^1H-NMR(CDCl_3)$: δ 7.31-7.14(m, 4H); 4.02(bs, 1H, OH); 3.68(q, J = 7Hz); 1.85(s, 6H); 1.4(d, 3H, J = 7Hz).
- <390> **실시예 18 - 2-아릴프로피온산의 아실 클로라이드의 제조를 위한 일반 과정**
- <391> 티에닐 클로라이드(37.5ml) 용액에 녹인 R(-)-2[(4'-이소부틸)페닐]프로피온산(72.8 mmol) 용액은 3시간동안 환류한다; 실온에서 냉각한 이후, 용매는 진공하에 증발시킨다. 정제되지 않은 오일성 잔류물은 추가 과정없이 다음 단계에 사용한다: IR(필름) cm^{-1} : 1800(CIC=O).
- <392> **실시예 19**

- <393> 19a. (R)-2-[(3'-이소프로필)페닐]-N-(카르복시메틸)프로피온아미드
- <394> DMF(20 ml) 용매에 녹인 (R)-2-[(3'-이소프로필)페닐]프로피온산(4.75g; 24.24mmol)의 냉각(T= 0-5℃) 용액은 교반하면서 하이드록시벤조트리아졸(HOBT)(22.2 mmol)을 첨가한다. 15분후, DMF(5 ml) 용매에 녹인 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(2.89g; 22.2mmol)와 트리에틸아민(3ml)의 혼합물을 조금씩 첨가한다. 생성된 혼합물은 0℃에서, 이후 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 생성된 침전물은 여과하고, 여과액은 EtOAc(50 ml)로 희석한다: 유기상은 10% 구연산(2 x 20 ml), NaHCO₃(2 x 20ml) 포화용액, NaCl(20 ml) 포화용액으로 씻어내고 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 증발시켜, 정제되지 않은 잔류물을 얻는다. n-헥산으로 씻어낸 이후, 백색 고체(5.2g; 19.4mmol)로 순수한 에스테르를 수득한다.
- <395> 디옥산(25 ml) 용매에 녹인 상기 에스테르(5.2g; 19.4mmol) 용액에, 1N NaOH(25 ml)를 첨가하고, 생성된 용액은 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 유기 용매를 증발시킨 이후, 수성 혼합물은 2N HCl로 pH 2로 산성화시킨다; 목 적 산물은 여과에 의해 백색 고체(4.8g; 19mmol)로 분리된다: [α]_D = -53(c=0.1%; CHCl₃);
- <396> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 10.00(bs, 1H, COOH); 7.28(m, 1H); 7.15(m, 1H); 7.05(m, 2H); 5.90(bs, 1H, CONH); 4.12-3.90(m, 2H); 3.75(q, 1H, J = 7Hz); 2.34(m, 1H); 1.45(d, 3H, J = 7Hz); 0.78(d, 6H, J = 8Hz).
- <397> 동일 과정에 따라, 다음 화합물이 합성된다:
- <398> 19b. (R)(R',S')-2-[3'-(α-메틸벤질)페닐]-N-(카르복시메틸)프로피온아미드
- <399> [α]_D = -35(c=0.1%; CHCl₃);
- <400> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 10.5(bs, 1H, COOH); 7.38-7.13(m, 9H); 5.85(bs, 1H, CONH); 4.10-3.95(m, 2H); 4.20(m, 1H); 3.78(m, 1H); 1.72(d, 3H, J = 7Hz); 1.55(d, 3H, J = 7Hz).
- <401> 19c. (R)(R',S')-2-[3'-(α-하이드록시벤질)페닐]-N-(카르복시메틸)프로피온아미드
- <402> [α]_D = -39.1(c=1%; CHCl₃);
- <403> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 10.05(bs, 1H, COOH); 7.41-7.3(m, 3H); 7.31-7.14(m, 6H); 5.92(bs, 1H, CONH); 5.75(s, 1H); 4.45(bs, 1H, OH); 4.12-3.90(m, 2H); 3.68(q, J = 7Hz); 1.4(d, 3H, J = 7Hz).
- <404> 19d. (R)(R',S')-2-[3'-(α-하이드록시-α-메틸벤질)페닐]-N-(카르복시메틸)프로피온아미드
- <405> [α]_D = -41(c=1%; CHCl₃);
- <406> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 9.92(bs, 1H, COOH); 7.40-7.28(m, 3H); 7.25-7.10(m, 6H); 5.85(bs, 1H, CONH); 4.45(bs, 1H, OH); 4.10-3.95(m, 2H); 3.68(q, J = 7Hz); 2.15(s, 3H); 1.4(d, 3H, J = 7Hz).
- <407> **실시예 20**
- <408> R(-)-N-메톡시-2-(4'-이소부틸)페닐 프로피온아미드
- <409> 건조 CH₂Cl₂(20 ml) 용매에 녹인 2-(4'-이소부틸)페닐 프로피오닐 클로라이드(1g; 4.34mmol) 용액에, O-메틸하이드록시아민 하이드로클로라이드(0.435g; 5.201mmol)와 트리에틸아민(1.44ml; 10.41mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 유기상은 4N HCl(2 x 10ml)로 씻어내고 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 증발시켜, 연한 황색 오일로 순수한 산물(1g; 4.2mmol)을 수득한다: [α]_D = -34(c=1%; EtOH);
- <410> ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.8(bs, 1H, CONH); 7.05(d, 2H, J = 8Hz); 6.95(d, 2H, J = 8Hz); 3.51(bs, 3H); 3.45(m, 1H); 2.32(d, 2H, J = 7Hz); 1.82(m, 1H); 1.45(t, 3H, J = 7Hz); 0.82(d, 6H, J = 7Hz).
- <411> **실시예 21**
- <412> R(-)-2-[(4'-이소부틸)페닐]-N-(카르복시메톡시)프로피온아미드
- <413> DMF(20 ml) 용매에 녹인 (R)-2-[(4'-이소부틸)페닐]프로피온산(5g; 24.24mmol)의 냉각(T= 0-5℃) 용액은 교반

하면서 하이드록시벤조트리아졸(HOBT)(22.2mmol)을 첨가한다. 15분후, DMF(5 ml) 용매에 녹인 카르복시메톡시아민 헤미하이드로클로라이드(2.65g; 12.12mmol)와 트리에틸아민(3 ml)의 혼합물을 첨가한다; 마지막으로 N,N-디사이클로헥실카르보디이미드(DCC)(24.24mmol)를 조금씩 첨가한다. 생성된 혼합물은 0℃에서 2시간동안, 이후 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 생성된 침전물은 여과하고, 여과액은 n-헥산(50 ml)으로 희석한다; 생성된 침전물은 여과하고 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 백색 분말로 소오 산물(1.69g; 6mmol)을 수득한다: $[\alpha]_D = -17.6(c=0.6\%; CH_3OH)$;

<414> 1H -NMR(CDC_l₃): δ 9.3(bs, 2H, CONH + COOH); 7.05(d, 2H, J = 8Hz); 6.95(d, 2H, J = 8Hz); 4.35(s, 2H); 3.45(m, 1H); 2.34(d, 2H, J = 7Hz); 1.85(m, 1H); 1.45(d, 3H, J = 7Hz); 0.81(d, 6H, J = 7Hz).

<415> 실시예 22

<416> R(-)-2-[(2',6'-디클로로페닐)아미노]-페닐-N-(2"-하이드록시-2"'-에톡시에틸)프로피온아미드

<417> DMF(20 ml) 용매에 녹인 (R)-2-[2'-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐]프로피온산(7.51g; 24.24mmol)의 냉각(T= 0-5℃) 용액은 교반하면서 하이드록시벤조트리아졸(HOBT)(22.2mmol)을 첨가한다. 15분후, DMF(5 ml) 용매에 녹인 2-아미노에톡시에탄올(2.33g; 22.2mmol)을 첨가한다; 마지막으로 N,N-디사이클로헥실카르보디이미드(DCC)(24.24mmol)를 조금씩 첨가한다. 생성된 혼합물은 0℃에서 2시간동안, 이후 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 생성된 침전물은 여과하고, 여과액은 진공하에서 증발시킨다; 정제되지 않은 잔류물은 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로 R(-)-2-[(2',6'-디클로로페닐)아미노]-페닐-N-(2"-하이드록시-2"'-에톡시에틸)프로피온아미드(6.44g; 16.7mmol)를 수득한다: $[\alpha]_D = -51(c=1\%; EtOH)$;

<418> 1H -NMR(CDC_l₃): δ 7.35(d, 2H, J = 8Hz); 7.20-7.05(m, 2H); 7.00-6.85(m, 2H); 6.55(d, 1H, J = 8Hz); 6.18(bs, 1H, CONH); 3.85(m, 1H); 3.65-3.40(m, 8H); 1.45(d, 3H, J = 7Hz).

<419> 실시예 23

<420> R(-)-2-[(3'-아세틸)페닐]-N-(4"-피리미딜)프로피온아미드

<421> 건조 CH₂Cl₂(10 ml) 용매에 녹인 R(-)-2-[(3'-아세틸)페닐]프로피오닐 클로라이드(0.96g; 4.27mmol) 용액은 건조 CH₂Cl₂(10 ml) 용매에 녹인 4-아미노피리미딘(1g; 10mmol) 용액에 한방울씩 첨가한다. 생성된 용액은 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 생성된 침전물은 여과하고, 여과액은 물(2 x 10ml), NaCl 포화용액으로 씻어내고 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 증발시켜 정제되지 않은 잔류물을 얻고, 이는 n-헥산으로부터 결정화로 정제한다. 백색 고체로 순수한 산물(0.62g; 2.3mmol)이 수득된다: $[\alpha]_D = -139(c=0.5\%; CH_3OH)$;

<422> 1H -NMR(CDC_l₃): δ 8.80(s, 1H); 8.60(m, 1H); 8.20(d, 1H, J = 4Hz); 8.00-7.95(m, 2H); 7.81(bs, 1H, CONH); 7.63(d, 1H, J = 7Hz); 7.42(t, 1H, J = 7Hz); 3.80(q, 1H, J = 7Hz); 2.6(s, 3H); 1.54(d, 3H, J = 7Hz).

<423> 실시예 24

<424> R(-)-2-[(3' α-하이드록시 이소프로필)페닐]-N-(메톡시에틸)프로피온아미드 DMF(20 ml) 용매에 녹인 (R)-2-[(3'-α-하이드록시 이소프로필)페닐]프로피온산(5.04g; 24.24mmol)의 냉각(T= 0-5℃) 용액은 교반하면서 하이드록시벤조트리아졸(HOBT)(22.2mmol)을 첨가한다. 15분후, DMF(5 ml) 용매에 녹인 O-메틸에탄올아민(1.66g; 22.2mmol)을 첨가한다; 마지막으로 N,N-디사이클로헥실카르보디이미드(DCC)(24.24mmol)를 조금씩 첨가한다. 생성된 혼합물은 0℃에서 2시간동안, 이후 실온에서 하룻밤동안 교반한다. 생성된 침전물은 여과하고, 여과액은 진공하에서 증발시킨다; 정제되지 않은 잔류물은 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로 R(-)-2-[(3'-α-하이드록시 이소프로필)페닐]-N-(메톡시에틸)프로피온아미드(5.3g; 20mmol)를 수득한다: $[\alpha]_D = -63(c=0.5\%; CH_3OH)$;

<425> 1H -NMR(CDC_l₃): δ 7.65(bs, 1H, CONH); 7.31-7.14(m, 4H); 4.02(bs, 1H, OH); 3.78(t, 2H, J = 8Hz); 3.68(q, J = 7Hz); 3.4(t, 2H, J = 8Hz); 3.1(s, 3H); 1.85(s, 6H); 1.4(d, 3H, J = 7Hz).