

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07C 255/33(11) 공개번호 특2001-0042526
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7011166
(22) 출원일자	2000년10월07일
번역문제출일자	2000년10월07일
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/07722
(86) 국제출원출원일자	1999년04월08일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 시에라리온 가나 감비아 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀란드 사이프러스 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비쓰 국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 북한 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터키 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 싱가포르 아랍에미리트 남아프리카 가나 감비아 크로아티아 시에라리온 유고슬라비아
(30) 우선권주장	60/081,093 1998년04월08일 미국(US)
(71) 출원인	스미스클라인 비참 코포레이션 스튜어트 알. 수터, 스티븐 베네티아너, 피터 존 기딩스 미국 19103 펜실바니아주 필라델피아 원 프랭클린 플라자엔피에스 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 젠센, 제임스 유.
(72) 발명자	미국, 유타주 84108-1256 솔트 레이크 시티 치페타 웨이420 바트나가르, 프라디프, 쿠마르 미국19341펜실바니아주엑스턴사우쓰볼더스톤드라이브300 부르게스, 조엘, 로레인 미국19460펜실바니아주피닉스빌데이턴스트리트450 캘러한, 제임스, 프란시스 미국19111펜실바니아주필라델피아진스스트리트8214 칼보, 라울, 르랜도 미국19468펜실바니아주로열스포드오쳐드코트72 델마르, 에릭, 쥐. 미국84108유타주솔트레이크시티이. 세인트메리스씨클2967 라고, 마리아, 암파로 미국19403펜실바니아주오더번폰드뷰드라이브701 정구옌, 토마스, 더 미국19426펜실바니아주칼리지빌프리랜드드라이브228 장수길, 김영
(74) 대리인	

심사청구 : 없음(54) 칼실리틱 화합물**요약**

신규한 칼실리틱 화합물, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 칼슘 수용체 길항제로서의 그의 용도.

색인어

칼실리틱, 칼슘 수용체 길항제.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 칼실리틱 화합물, 이들 화합물을 함유한 제약 조성물 및 칼슘 수용체 길항제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

포유류에 있어서, 세포외 Ca^{2+} 는 엄격한 항상성 조절하에 있으며 혈액응고, 신경과 근육의 흥분성, 및 적절한 골형성과 같은 다양한 과정을 조절한다. 세포외 Ca^{2+} 는 부갑상선 세포로부터 부갑상선 호르몬 ("PTH")의 분비를 억제하고, 용골세포에 의한 뼈 용식을 억제하며, C-세포로부터 칼시토닌의 분비를 자극 한다. 칼슘 수용체 단백질은 특화된 일정 세포가 세포외 Ca^{2+} 농도의 변화에 반응할 수 있게 한다.

PTH는 혈액내 및 세포외 유체 내에서의 Ca^{2+} 항상성을 조절하는 주요 내분비 인자이다. PTH는 뼈 및 신장 세포에 작용하여 혈액 내 Ca^{2+} 수준을 증가시킨다. 이어서, 이러한 세포외 Ca^{2+} 의 증가는 PTH 분비를 억제하는 네거티브 피드백 신호로서 작용한다. 세포외 Ca^{2+} 와 PTH 분비사이의 상보적인 관계는 신체의 Ca^{2+} 항상성을 유지하는 중요한 메카니즘을 형성한다.

세포외 Ca^{2+} 는 직접 부갑상선 세포에 작용하여 PTH 분비를 조절한다. 세포외 Ca^{2+} 변화를 감지하는 부갑상선 세포 표면 단백질의 존재가 확인되었다. 브라운(Brown) 등의 문헌[Nature 366:574, 1993] 참조. 부갑상선 세포에서, 이 단백질(칼슘 수용체)은 세포외 Ca^{2+} 수용체로서 작용하고, 세포외 Ca^{2+} 이온 농도의 변화를 감지하며, 기능적인 세포성 응답(PTH 분비)을 개시시킨다.

세포외 세포외 Ca^{2+} 는 다양한 세포 기능에 영향을 미친다(네메트(Nemeth) 등이 문헌[Cell Calcium 11:319, 1990]에서 개관함). 예를 들면, 세포외 세포외 Ca^{2+} 는 여포방세포(parafollicular cell; C-세포) 및 부갑상선 세포에서 기능한다. 네메트(Nemeth) 등의 문헌[Cell Calcium 11:323, 1990] 참조. 뼈 용골 세포에 대한 세포외 Ca^{2+} 의 역할이 연구되어 왔다. 자이디(Zaidi)의 문헌[Bioscience Report 10:493, 1990] 참조.

다양한 화합물이 칼슘 수용체 분자에 대한 세포외 Ca^{2+} 의 효과를 흡내낼 수 있는 것으로 알려져 있다. 칼실리틱은 칼슘 수용체 활성을 억제하여 세포외 Ca^{2+} 에 의하여 야기된 1 이상의 칼슘 수용체 활성을 감소시킬 수 있는 화합물이다. 칼실리틱은 Ca^{2+} 수용체에 활성인 유용한 칼슘 모듈레이터의 발견, 개발, 고안, 개질 및/또는 형성에 있어서 선두 분자로서 유용하다. 이러한 칼실리틱은 호르몬, 효소 또는 성장 인자와 같은 폴리펩티드(이의 발현 및/또는 분비는 1 이상의 Ca^{2+} 수용체에서의 활성에 의하여 조절되거나 영향을 받는다) 등의 1 종 이상의 성분의 비정상적인 수준의 특징을 갖는 다양한 질병 상태의 치료에 유용하다. 칼실리틱 화합물에 대한 목표 질병 또는 질환은 비정상적인 뼈 및 무기물 항상성을 수반하는 질병을 포함한다.

비정상적인 칼슘 항상성은 1 이상의 하기 활성의 특징을 갖는다: 혈청 칼슘의 비정상적인 증가 또는 감소; 소변으로 배설되는 칼슘의 비정상적인 증가 또는 감소; (예를 들면, 뼈 무기물 밀도 측정에 의하여 평가되는 바와 같은) 뼈 칼슘 수준의 비정상적인 증가 또는 감소; 식이 칼슘의 비정상적인 흡수; PTH 및 칼시토닌과 같은 혈청 칼슘 수준에 영향을 미치는 전령체의 생성 및/또는 방출의 비정상적인 증가 또는 감소; 및 혈청 칼슘 수준에 영향을 미치는 전령체에 의하여 야기되는 응답의 비정상적인 변화.

따라서, 칼슘 수용체 길항제는 부갑상선 기능 감퇴증, 골육종, 치근막 질환, 골절 치료, 골관절염, 류마티스성 관절염, 파제트 병, 악성 종양 및 골절치료에 연관된 체액성 칼슘과다혈증, 및 골다공증과같은 비정상적인 뼈 또는 무기물 항상성과 연관된 질병의 약물요법에 대한 독특한 접근방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

〈발명의 요약〉

본 발명은 하기 화학식 (I)의 신규한 칼슘 수용체 길항제 및 비정상적인 뼈 또는 무기물 항상성에 연관된 다양한 질환(부갑상선 기능 감퇴증, 골육종, 치근막 질환, 골절 치료, 골관절염, 류마티스성 관절염, 파제트 병, 악성 종양 및 골절치료에 연관된 체액성 칼슘과다혈증, 골다공증을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아님)의 치료에서 칼슘 수용체 길항제로서의 그의 용도를 포함한다.

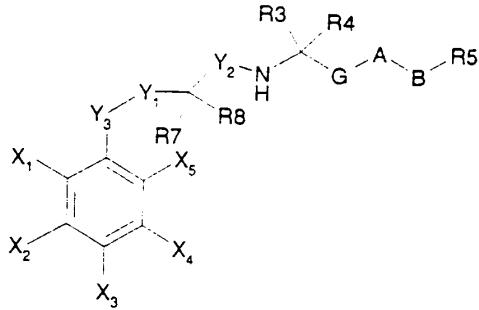
본 발명은 인간을 포함하는 동물에서 칼슘 수용체를 억제하는 방법을 더 제공하는데, 이 방법은 하기 화학식 (I)의 화합물을 그의 투여가 필요한 동물에 유효량 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 인간을 포함하는 동물에서 혈청 부갑상선 수준을 증가시키는 방법을 더 제공하는데, 이 방법은 하기 화학식 (I)의 화합물을 그의 투여가 필요한 동물에 유효량 투여하는 것을 포함한다.

〈발명의 상세한 설명〉

본 발명의 화합물은 하기 화학식 (I) 및 제약상 허용되는 그의 염 및 복합체로부터 선택된다.

화학식 I



상기식에서,

Y₁은 공유결합, C₁₋₄알킬로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 4개 이하의 알킬렌 또는 알케닐렌, 또는 0이고,

Y₂는 C₁₋₄알킬 또는 할로알킬로 치환되거나 비치환된 메틸렌이며,

Y₃는 공유결합 또는 0, S, N-R^{IV} 또는 C₁₋₄알킬렌-0, C₁₋₄알킬렌-S, C₁₋₄알킬렌-N-R^{IV}이고,

R₃ 및 R₄는 독립적으로 메틸 또는 에틸이거나, 또는 함께 시클로프로필을 형성하며,

R₅는 OH, 할로겐, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₃₋₆시클로알킬, OSO₂R^{IV}, CN, NO₂, OCF₃, CF₃, CH₂CF₃, (CH₂)_nCO₂R^{IV} 및 0-(CH₂)_nCO₂R^{IV}로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴 또는 융합된 아릴, 디하이드로 또는 테트라하이드로 융합된 아릴이거나(여기서, n은 0 내지 3의 정수이고 R^{IV}는 H, C₁₋₄알킬 및 C₃₋₆시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨),

또는 R₅는 헤테로아릴 또는 융합된 헤테로아릴이고(여기서, 헤테로-고리는 N, O 또는 S를 함유하고, OH, OCH₃, CH(CH₃)₂, 할로겐, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₃₋₆시클로알킬, OSO₂R^{IV}, CN, NO₂, OCF₃, CF₃, CH₂CF₃, (CH₂)_nCO₂H, (CH₂)_nCO₂R^{IV} 및 0-(CH₂)_nCO₂R^{IV}로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 방향족, 디하이드로 또는 테트라하이드로임),

G는 공유결합, CHR₆ 또는 C-R₆이며(여기서, R₆은 H, OH 또는 0{케톤을 형성}임),

R₇은 H, OH 또는 0-C₁₋₄알킬이고, R₈은 H 또는 C₁₋₄알킬이거나, 또는 R₇과 R₈이 함께 케톤을 형성하고,

A 및 B는 하나의 결합, CH₂, NH, 0, S 및 C=O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며(단, A와 B 중의 하나는 CH₂ 및 NH로부터 선택되거나, A와 B가 함께 하나의 결합을 형성하거나, 또는 A-B 부분이 CH=CH 또는 C≡C를 나타냄),

X₁ 및 X₅는 H, 할로겐, CN, NO₂, C₁₋₄알킬, 시클로알킬, CH₂-아릴 및 CH₂-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(단, X₁과 X₅ 중의 하나는 H임),

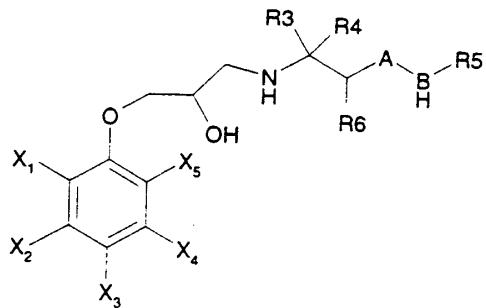
X₂, X₃ 및 X₄는 H, 할로겐, 0-C₁₋₄알킬, 0-아릴, 0-헤테로아릴, CH₂-아릴, CH₂-헤테로아릴, 알킬, C(O)아릴, C(O)헤테로아릴, CH(OH)아릴, CH(OH)헤테로아릴 및 J-K로 이루어진 군으로부터 선택되며,

J는 공유결합, 또는 C₁₋₄알킬, OH, 0(케톤을 형성), 아릴, 헤테로아릴 및 NR'R"으로 구성된 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 5개 이하의 알킬렌, 0-알킬렌 또는 알케닐렌이고(여기서, R' 및 R"은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C(O)알킬, C(O)아릴 및 C(O)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),

K는 CO₂R^{IV}, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

바람직하게는, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (II)에 따른 구조를 갖는다.

화학식 //



상기식에서,

R_3 및 R_4 는 독립적으로 메틸 또는 에틸이거나, 또는 함께 시클로프로필을 형성하고,

R_5 는 OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 및 CH_2CF_3 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴 또는 융합된 아릴, 또는 디하이드로 또는 테트라하이드로 융합된 아릴이거나(여기서, R^{IV} 는 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨),

또는 R_5 는 헤테로아릴 또는 융합된 헤테로아릴이고(여기서, 헤테로-고리는 N, O 또는 S를 함유하고, OH, OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 및 CH_2CF_3 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 방향족, 디하이드로 또는 테트라하이드로임),

R_6 은 H, OH 또는 O(케톤을 형성)이며,

A 및 B는 하나의 결합, CH_2 , NH, O, S 및 C=O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며(단, A와 B 중의 하나는 CH_2 및 NH로부터 선택되거나, A와 B가 함께 하나의 결합을 형성하거나, 또는 A-B 부분이 $CH=CH$ 또는 $C\equiv C$ 를 나타냄),

X_1 및 X_5 는 H, 할로겐, CN, NO_2 , C_{1-4} 알킬, 시클로알킬, CH_2 -아릴 및 CH_2 -헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(단, X_1 과 X_5 중의 하나는 H임),

X_2 , X_3 및 X_4 는 H, 할로겐, $0-C_{1-4}$ 알킬, 0 -아릴, 0 -헤테로아릴, CH_2 -아릴, CH_2 -헤테로아릴, 알킬, $C(O)$ 아릴, $C(O)$ 헤테로아릴, $CH(OH)$ 아릴, $CH(OH)$ 헤테로아릴 및 J-K로 이루어진 군으로부터 선택되며,

J는 공유결합, 또는 C_{1-4} 알킬, OH, O(케톤을 형성), 아릴, 헤테로아릴 및 $NR'R''$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 5개 이하의 알킬렌, 0 -알킬렌 또는 알케닐렌이고(여기서, R' 및 R'' 은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $C(O)$ 알킬, $C(O)$ 아릴 및 $C(O)$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨),

K는 CO_2H , CO_2R^{IV} , OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

보다 바람직하게는, R_5 가 OCH_3 , CH_2CH_3 , 할로겐, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 및 CH_2CF_3 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴 또는 융합된 아릴, 디하이드로 또는 테트라하이드로 융합된 아릴이거나, 또는 R_5 가 헤테로아릴 또는 융합된 헤테로아릴이고(여기서, 헤테로-고리는 N, O 또는 S를 함유하고, OCH_3 , 할로겐, C_{1-4} 알킬, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 및 CH_2CF_3 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 방향족, 디하이드로 또는 테트라하이드로임),

R_6 은 H이며,

A 및 B는 하나의 결합, CH_2 , NH, O, S 및 C=O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며(단, A와 B 중의 하나는 CH_2 및 NH로부터 선택되거나, 또는 A와 B가 함께 하나의 결합을 형성함),

X_1 및 X_5 는 Cl, F, CN 및 NO_2 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(단, X_1 과 X_5 중의 하나는 H임),

X_2 , X_3 및 X_4 는 H, F, Cl, CN, 0 -아릴, 0 -헤테로아릴, CH_2 -아릴, CH_2 -헤테로아릴, $C(O)$ 아릴, $C(O)$ 헤테로아릴, $CH(OH)$ 아릴, $CH(OH)$ 헤테로아릴 또는 J-K로 이루어진 군으로부터 선택되며,

J는 공유결합, 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 $NR'R''$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 5개 이하의 알킬렌, 0 -알킬렌 또는 알케닐렌이고(여기서, R' 및 R'' 은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $C(O)$ 알킬, $C(O)$ 아릴 및 $C(O)$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),

K는 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{IV}}$ 이다.

가장 바람직하게는, R_5 가 페닐, 나프틸, 헤테로아릴 또는 융합된 헤테로아릴이고(여기서, 헤테로 고리는 N, O 또는 S를 함유하고, 할로겐, OCH_3 , C_{1-4} 알킬 및 CF_3 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 방향족, 디히드로 또는 테트라히드로임),

R_6 은 H이며,

A 및 B는 하나의 결합, CH_2 또는 0로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 A와 B가 함께 하나의 결합을 형성하고,

X_1 및 X_5 는 독립적으로 Cl , CN 또는 NO_2 이고(단, X_1 과 X_5 중의 하나는 H임),

X_2 또는 X_3 또는 X_4 는 H, Cl, CN 또는 J-K이며,

J는 공유결합, 또는 아릴, 헤테로아릴 또는 $\text{NR}'\text{R}^{\text{II}}$ 으로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 5개 이하의 알킬렌 또는 알케닐렌이고(여기서, R' 및 R^{II} 은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}(\text{O})$ 알킬, $\text{C}(\text{O})$ 아릴 및 $\text{C}(\text{O})$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨),

K는 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{IV}}$ 이다.

본 발명에 유용한 바람직한 헤테로아릴은 비치환 및 치환된 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤조퓨란, 디히드로벤조퓨란, 벤조티오펜, 디히드로벤조티오펜 및 피리딘을 포함한다.

본원에 사용된 "시클로알킬"은 다른 표시가 없으면 임의의 치환기가 F, Cl, Br, I, $\text{N}(\text{R}^{\text{IV}})_2$, SR^{IV} 및 OR^{IV} 로 구성된 군으로부터 선택된 것인 임의로 치환된 3 내지 7원 카보시클릭 고리를 나타낸다.

본원에 사용된 "헤테로시클로알킬"은 N, O 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 4, 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭 고리를 나타낸다.

본원에 사용된 "아릴"은 2개 이하의 콘쥬게이트되거나 융합된 고리 시스템을 함유하며 적어도 하나의 고리는 콘쥬게이트된 파이-전자 시스템을 갖는 것인 임의로 치환된 방향족 기를 나타낸다. 아릴은 카보시클릭 아릴 및 비아릴(biaryl) 기를 포함하고, 이들 모두는 임의로 치환된다. 바람직한 아릴은 페닐 및 나프틸을 포함한다. 더욱 바람직한 아릴은 페닐을 포함한다. 바람직한 치환기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, OCF_3 , OMe , CN , OSO_2R 및 NO_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 R은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬을 나타낸다.

본원에 사용된 "아실"은 C_{1-4} 알킬카보닐을 나타낸다.

본원에 사용된 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 함유하고 서로 결합한 5개 이하의 탄소를 함유하는 임의로 치환된 탄화수소 기를 나타낸다. 알케닐 탄화수소 쇄는 직쇄, 분자쇄 또는 고리형일 수 있다. 임의의 치환기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, OCF_3 , CF_3 , OMe , CN , OSO_2R 및 NO_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 R은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬을 나타낸다.

본원에서 사용된 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하고 서로 결합한 5개 이하의 탄소를 함유하는 임의로 치환된 탄화수소 기를 나타낸다. 알키닐 탄화수소 기는 직쇄, 분자쇄 또는 고리형일 수 있다. 임의의 치환기는 할로겐, C_{1-4} 알킬, OCF_3 , CF_3 , OMe , CN , OSO_2R 및 NO_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 R은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고 라세메이트 형태 또는 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 이들 화합물 및 부분 입체 이성질체 모두가 본 발명의 범위내인 것으로 고려된다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 및 복합체를 포함한다:

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카보에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카보에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카브에톡시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-(2-페닐-2-R,S-메톡시카보닐에틸))페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-(2-페닐-2-R,S-카복시에틸))페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-(3-벤질-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-(3-벤질-4-카복시메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(3-벤질-4-카복시메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-(3-히드록시)프로필)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-(2-히드록시)에틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-(2-시아노)에틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-메틸 2-[4-[3-[2-(4-메톡시페닐)-1,1-디메틸에틸아미노]-2-히드록시프로록시)벤조일벤조에이트;

(R)-2-[4-[3-[2-(4-메톡시페닐)-1,1-디메틸에틸아미노]-2-히드록시프로록시)벤조일벤조산;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-시아노메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-시아노)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(2-니트로-4-시아노)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(2-니트로-4-(히드록시메틸))페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(2-니트로-4-카복시메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-(4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-(4-카복시)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(2-시아노-4-에톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(2-시아노-4-카복시메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-메톡시카보닐에틸)페녹시]-프로판-2-올;

N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-에톡시카보닐-2-[메틸술포닐]아미노]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[4-메톡시페닐]에틸아민;

N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[프탈이미도]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민;

N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-카복시-2-[[2-카복시]페닐]카보닐]아미노]에틸]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민;

N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[[2-카복시]페닐]카보닐]아미노]에틸]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[3-(2-아미노페녹시)-4-메톡시카보닐]페녹시]-프로판-2-올; 및

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[3-(2-아미노페녹시)-4-카복시]페녹시]-프로판-2-올.

더욱 바람직한 본 발명의 화합물은 하기의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 및 복합체를 포함한다:

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카보에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카브에톡시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-(2-아미노페녹시)-4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-(2-페닐-2-R,S-메톡시카보닐에틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-카복시메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-메틸 2-[4-[3-[2-(4-메톡시페닐)-1,1-디메틸에틸아미노]-2-히드록시프로필]벤조일벤조에이트;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-시아노-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-니트로-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올;

N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[메틸술포닐]아미노]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[4-메톡시페닐]에틸아민;

N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[프탈아미도]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민; 및

N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[프탈아미도]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민].

본 발명에서 가장 바람직한 화합물은 하기의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 및 복합체를 포함한다:

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카보에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

민:

(R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-3-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-3-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-3-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-4-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-4-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-5-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-5-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-4-(2-카브에톡시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-4-(2-카브에톡시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민; 및
 (R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[3-(2-아미노페녹시)-4-(메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올.

제약상 허용되는 염은 투여시의 양 및 농도에서 비독성인 염이다.

제약상 허용되는 염은 설페이트, 하이크로클로라이드, 푸마레이트, 말레이트, 포스페이트, 술파메이트, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 시클로헥실술파메이트 및 쿠네이트와 같은 산 부가염을 포함한다. 바람직한 염은 염산염이다. 제약상 허용되는 염은 염산, 말레산, 황산, 인산, 술파산, 구연산, 락트산, 타르카르산, 말론산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 시클로헥실술폰산, 푸마르산 및 퀸산과 같은 산으로 부터 얻을 수 있다.

제약상 허용되는 염은 카르복실산 또는 페놀과 같은 산성 관능기가 존재하는 경우에 벤자틴, 클로로프로카인, 염소, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 암모늄, 알킬아민 및 아연을 함유하는 것들과 같은 염기 첨가 염도 포함한다.

본 발명은 표준 기술을 사용하여 제조할 수 있는 상기 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 바람직한 화합물을 제조하기 위한 전체적인 전략은 본 문단에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 하기의 실시예는 구체적인 화합물의 합성을 예시한다. 본원에 모델로서 기재된 프로토콜을 사용하여 본 기술분야의 통상의 기술자들은 본 발명의 다른 화합물을 용이하게 생산할 수 있다.

모든 시약과 용매는 상업적인 판매자로부터 얻었다. 출발물질(예를 들면, 아민과 에폭시드)은 표준 기술 및 공정을 사용하여 합성하였다.

도표 1

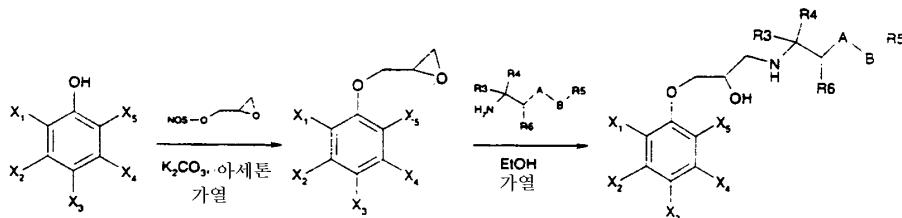


도표 2

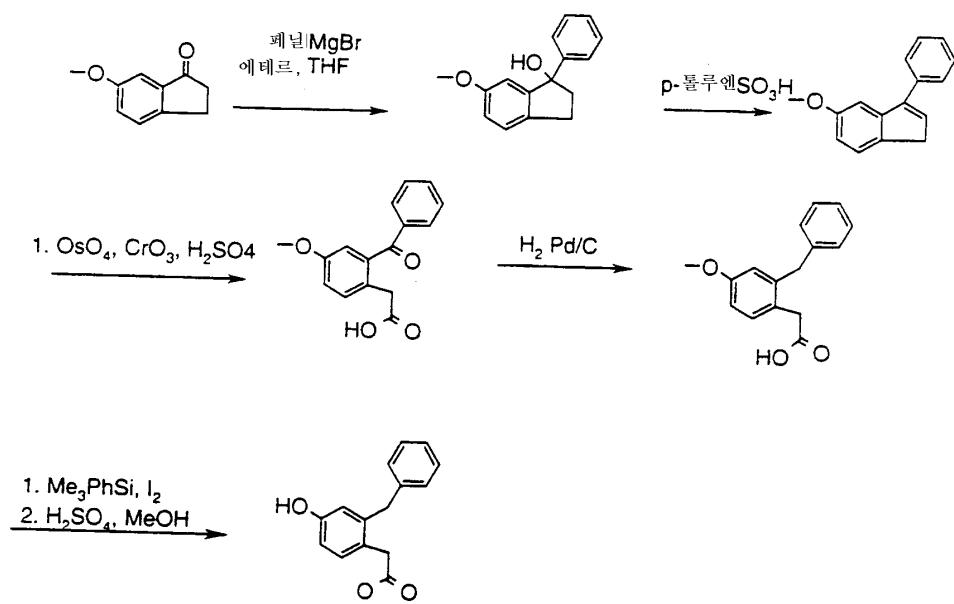


도표 3

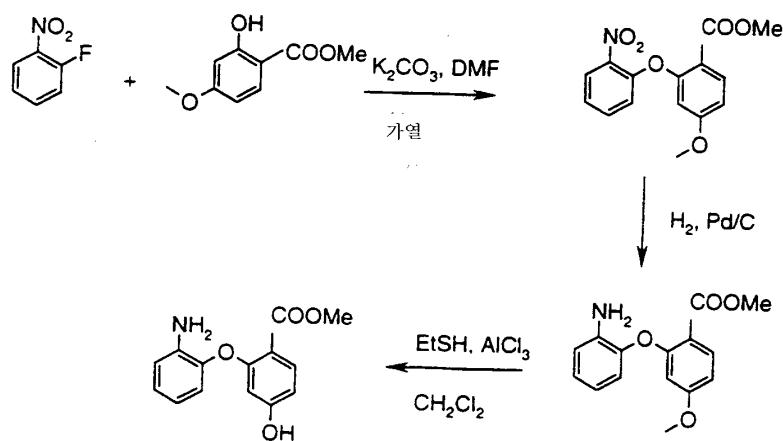


도표 4

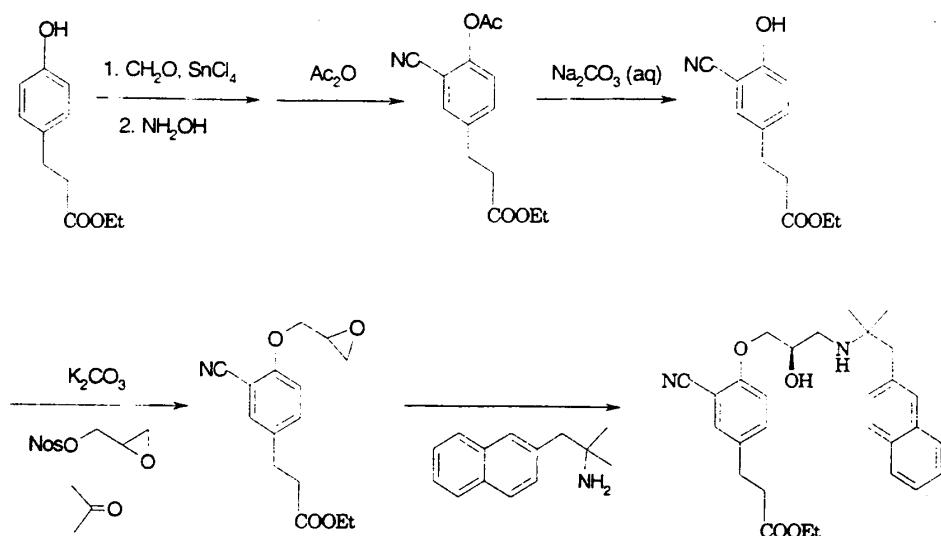


도표 5

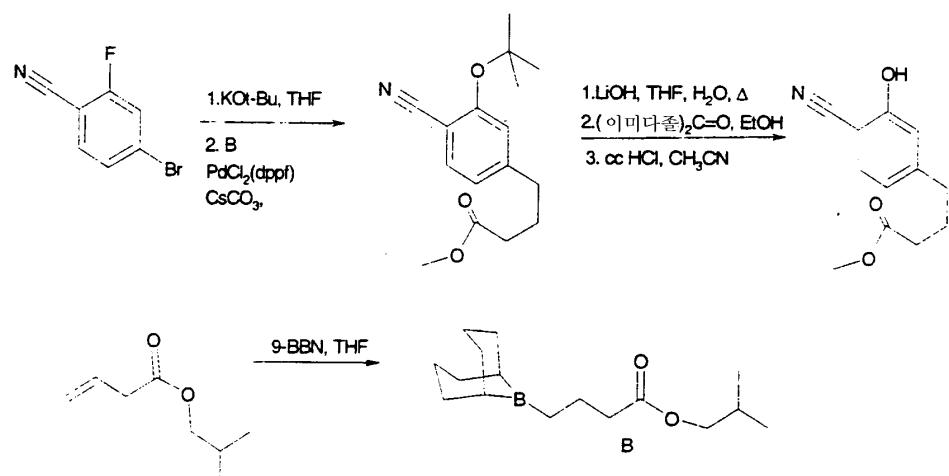


도표 6

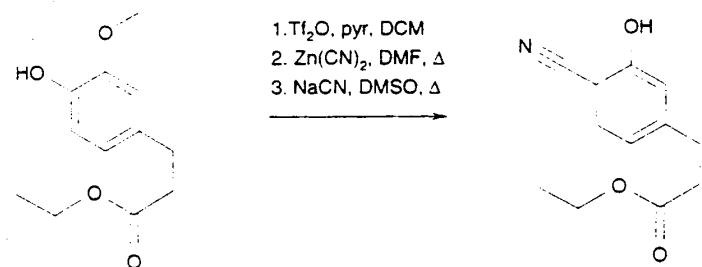


도표 7

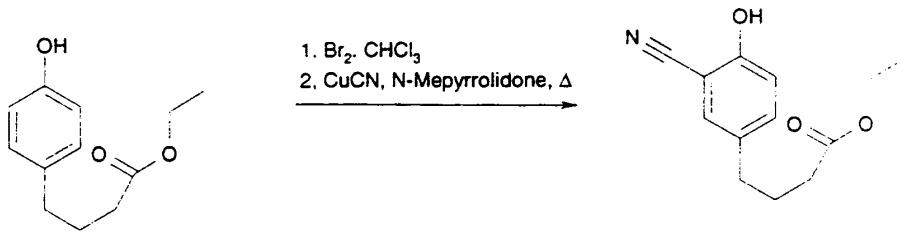


도표 8

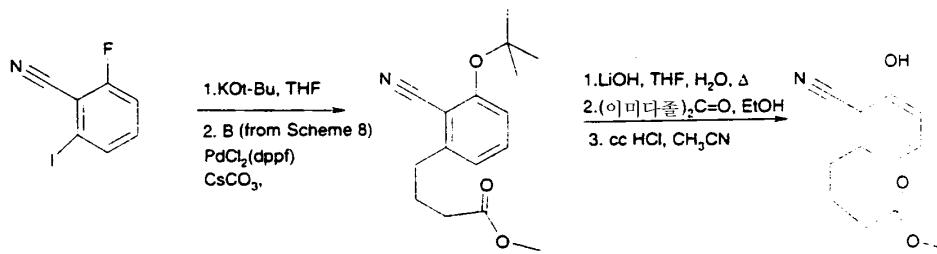
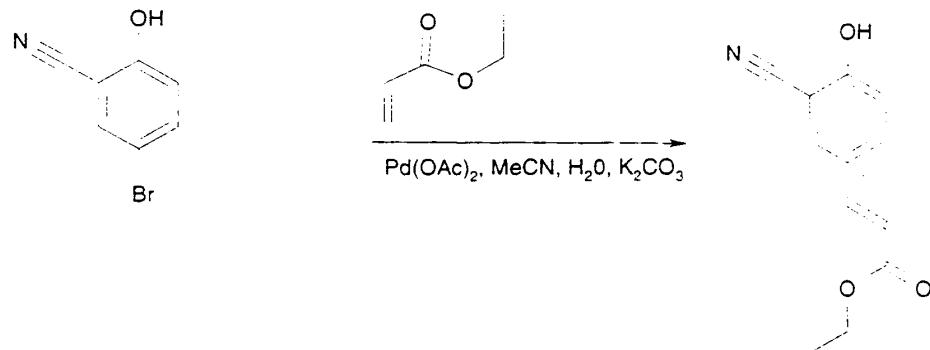


도표 9



일반적인 제조예

많은 화합물을 합성하기 위한 일반적인 공정은 도표 1에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다: 아세톤 중의 아릴 알코올의 용액을 K_2CO_3 와 같은 적절한 염기로 처리한 후 15분 동안 가열하였다. R-글리시딜 노실레이트를 첨가하고 반응을 철야로 계속하여 상응하는 글리시딜 에테르를 얻었다, 알킬 알코올(예를 들면, Y_3 이 C_{1-4} 알킬렌-0)인 경우에는 보다 강한 염기(예를 들면, DMF 중의 NaH)를 사용하였다. 이 방법은 아릴 알코올의 경우에도 사용할 수 있다. 순수한 에탄올, 아세토니트릴, THF 또는 임의의 다른 유사한 용매 중의 과량의 아민(통상적으로, 1,1-디메틸-2-(4-메틸옥시페닐)에틸아민) 및 치환된 글리시딜 에테르의 용액을 적절한 측매(예를 들면, $LiClO_4$)의 존재하에 환류 온도에서 철야로 교반한다. 생성물은 정상적인 상크로마토그래피로 정제한다. 상응하는 유리 염기를 기체상 또는 4M 디옥산 용액 중의 HCl 로 처리하거나 또는 임의의 다른 표준 방법을 사용하여 염산염을 제조한다. 메틸 2-(2-벤질-4-히드록시)페닐아세테이트를 제조하는 방법은 도표 2에 개략적으로 나타나 있다. 그리니아 첨가반응에 이은 탈수 반응 및 생성된 2중 결합의 산화성 절단 반응은 벤조페논 유도체를 생성시켰는데, 이 유도체는 탈산소 및 탈메틸화 반응에 의하여 아릴 알코올 산 및 그의 상응하는 에스테르를 생성시킨다. 1-(2-아미노페녹시)-2-메톡시카보닐-5-히드록시벤젠을 제조하는 방법은 도표 3에 개략적으로 나타나 있다. 아릴 플루오라이드를 대체하면 비페닐 에테르가 얻어졌다. 니트로기의 환원에 이은 메틸 에테르의 절단 반응은 의도하는 아릴 알코올을 생성시켰다.

도표 4 내지 9는 상이한 프로판산/에스테르 및 부티르산/에스테르 측쇄로 치환되고, 임의의 화학 관능기가 적절히 변화되고 보호된 상응하는 페놀의 일반적인 합성법을 개략적으로 나타낸다. 화학식 (I)의 나머지 화합물들의 합성은 상기와 유사한 방법 및 실험 단원에 기재된 방법에 의하여 수행된다.

화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염을 인간 및 기타 포유류의 치료에 사용하기 위하여, 일반적으로 표준 제약 실무에 제약 조성물로서 제제된다.

칼실리틱 화합물을 정맥내, 회음부내, 피하, 근육내, 구강, 국소적(경피) 또는 경점막 투여를 포함하는 상이한 경로에 의하여 투여될 수 있다. 체계적인 투여를 위하여, 경구 투여가 바람직하다. 경구 투여의 경우, 예를 들면, 상기 화합물은 캡슐, 정제 및 액체 제제(시럽, 엘릭시르 및 농축액)과 같은 통상의 경구 용도 형태로 제제될 수 있다.

대안적으로, 주사(비경구 투여)가 사용될 수 있다(예를 들면, 근육내, 정맥내, 회음부내 및 피하). 주사의 경우, 본 발명의 화합물은 액체 용액으로 제제되고, 바람직하게는 생리학적으로 상용성인 완충액 또는 용액(예를 들면, 염수 용액, 행크액 또는 링거액)으로 제제된다. 또한, 상기 화합물은 고체 형태로 제제되어 사용 직전에 재용해되거나 혼탁될 수 있다. 동결건조된 형태로 제조될 수도 있다.

체계적인 투여는 경점막 또는 경피 방식일 수도 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과될 장벽에 적합한 침투제를 제제에 사용할 수 있다. 이러한 침투제는 본 기술분야에 일반적으로 알려져 있고, 예를 들면, 경점막 투여의 경우, 담즙염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 또한, 청정제가 투과를 촉진시키기 위하여 사용될 수 있다. 경점막 투여는 예를 들면, 비강 분무액, 직장 좌약 또는 질내 좌약을 통하여 수행될 수 있다.

국소 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 본 기술분야에 일반적으로 알려져 있는 바와 같은 연고, 고약, 젤 또는 크림으로 제제될 수 있다.

투여될 다양한 칼실리틱 화합물의 양은 화합물 IC₅₀, EC₅₀, 화합물의 생물학적 반감기, 환자의 나이, 크기 및 체중, 환자에 연관된 질병 및 질환과 같은 인자를 고려하는 표준 과정에 의하여 결정할 수 있다. 고려되는 이들 및 기타 인자의 중요성은 본 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

투여될 양은 또한 투여 경로 및 경구 투여의 생물학적 이용도(bioavailability)에 따라 다르다. 예를 들면, 낮은 경구 투여 생물학적 이용도를 갖는 화합물의 경우에 상대적으로 높은 용량이 투여되어야 할 것이다.

바람직하게는 상기 조성물은 단위 용량 형태이다. 경구 적용의 경우, 예를 들면, 정제 또는 캡슐을 투여할 수 있고, 비강 적용의 경우, 계량된 에어졸 용량이 투여될 수 있으며, 경피 적용의 경우, 국소 제제 또는 팻치가 투여될 수 있고, 경점막 투여의 경우, 협측 팻치가 투여될 수 있다. 각각의 경우에, 투약은 환자가 단일 용량을 투여하는 것일 수 있다.

경구 투여를 위한 각각의 용량 단위는 유리 염기로서 계산하였을 경우 적합하게는 0.01 내지 500 mg/Kg, 바람직하게는 0.1 내지 50 mg/Kg의 화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염을 함유한다. 비경구, 비강, 경구 흡입, 경점막 또는 경피 경로를 통한 하루 용량은 적합하게는 화학식 (I)의 화합물 0.01 내지 100 mg/Kg를 함유한다. 국소 제제는 적합하게는 화학식 (I)의 화합물을 0.01 내지 5.0% 함유한다. 본 기술분야의 속련된 기술자에게 용이하게 명백한 바와 같이 활성 성분은 의도하는 활성을 나타내기에 충분한 예를 들면, 매일 1 내지 6회, 바람직하게는 1회 투여될 수 있다.

본원에 사용된 질병의 "치료"는 질병의 방지, 치료 및 예방을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

치료 또는 예방될 수 있는 질병 또는 질환은, 영향을 받는 세포를 기준으로, 뼈 및 무기물-관련된 질병 또는 질환, 부갑상선 기능 감퇴증, 줄도, 뇌줄도, 뇌 쇼크 및 척추 손상과 같은 중앙 신경계 질병 또는 질환, 심장 발작 또는 신생아 심통시 발생하는 것과 같은 저산소증-유발된 신경 세포 손상, 간질, 알쓰하이머 병, 헌팅턴 병 및 파킨슨 병과 같은 신경퇴화 질병, 치매, 근육 긴장, 우울증, 불안, 공황, 강박성 질환, 후-외상성 스트레스성 질환, 정신분열증, 신경이완성 악성 종후군(neuroleptic malignant syndrome) 및 투레트 병, 부적절한 ADH 분비(SIADH) 증후군과 같은 신장에 의한 과다한 물의 재흡수를 수반하는 질병, 경변증, 충혈성 심부전증, 신장증, 고혈압, 양이온성 항생물질(예를 들면, 아미노글리코사이드 항생물질)로부터 신장 독성의 예방 및/또는 감소, 설사 및 경련성 결장과 같은 대장 운동 질환, 위궤양 질병, 유사 유증증과 같은 과다 칼슘 흡수로 인한 위 질병, 자가 면역 질병 및 장기 이식 거부, 편평상피 세포 암, 및 췌장염을 포함한다.

본 발명의 바람직한 실시 태양에서, 본 화합물은 헐청 부갑상선 호르몬("PTH") 수준을 증가시키기 위하여 사용된다. 증가된 헐청 PTH 수준은 부갑상선 기능 감퇴증, 골육증, 치근막 질병, 골절, 골 관절염, 류마티스성 관절염, 파제트병, 체액성 칼슘과다증증, 악성 종양 및 골다공증과 같은 질병의 치료에 유용할 수 있다.

본 발명의 또 다른 측면은 헐청 PTH 수준을 증가시키기에 충분한 양의 본 화합물을 환자에 투여하는 것을 포함하는 환자의 치료 방법을 기재한다. 바람직하게는, 상기 방법은 치료 효과를 갖기에 충분한 수준의 헐청 PTH의 양 및/또는 지속시간을 증가시키는데 효과적인 양의 화합물을 투여하는 것에 의하여 수행된다.

다양한 실시 태양에서, 환자에 투여된 화합물은 1 시간 이하의 지속시간, 약 1 내지 약 24시간의 지속시간, 약 1 내지 약 12시간의 시속시간, 약 1 내지 약 6시간의 지속시간, 약 1 내지 약 5시간의 지속시간, 약 1 내지 약 4시간의 지속시간, 약 2 내지 약 5시간의 지속시간, 약 2 내지 약 4시간의 지속시간, 약 3 내지 약 6시간의 지속시간을 갖는 헐청 PTH의 증가를 유발한다.

본 발명의 대안적인 실시 태양에서, 환자에 투여된 화합물은 항 흡수제와 같이 투여된 경우 약 24시간 이상의 지속 시간을 갖는 헐청 PTH의 증가를 초래한다.

부가적인 상이한 실시 태양에서, 환자에 투여된 화합물은 환자의 피아크 헐청 PTH보다 2배 이하, 2 내지 4배, 5 내지 10배 및 10 배 이상의 헐청 PTH의 증가를 초래한다. 피아크 헐청 수준은 치료를 수행하지 않은 환자에 대하여 측정한다.

경구 투여시 활성인 화학식 (I) 및 그의 제약상 허용되는 염의 조성물은 시럽, 정제, 캡슐 및 로젠지로서 제제될 수 있다. 시럽 제제는 일반적으로 예를 들면, 에탄올, 땅콩 기름, 올리브 기름, 글리세린 또는 물과 같은 액체 담체중의 상기 화합물 또는 그의 염과 감미제 또는 착색제의 용액 또는 혼탁액으로 구성

될 것이다. 상기 조성물이 정제의 형태인 경우에, 고형 제제를 제조하기 위하여 일상적으로 사용되는 임의의 제약상 담체가 사용될 수 있다. 이러한 담체의 예로는 마그네슘 스테아레이트, 테라 알바, 활석, 겔라틴, 아카시아, 스테아르산, 전분, 락토오스 및 수크로오스 등이 있다. 상기 조성물이 캡슐 형태인 경우에, 임의의 일상적인 캡슐화가 적합하다(예를 들면, 경질 겔라틴 캡슐 쉘 내의 상기 담체를 사용). 상기 조성물이 연질 겔라틴 캡슐의 형태인 경우에, 분산제 또는 혼탁제를 제조하기 위하여 일상적으로 사용되는 임의의 제약상 담체가 고려될 수 있고(예를 들면, 수성 검, 셀룰로오스, 실리케이트 또는 오일), 이들이 연질 겔라틴 캡슐 쉘내에 도입된다.

통상적인 비경구용 조성물은 임의로 비경구용으로 허용되는 오일(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피클리돈, 레시틴, 아라키스 오일 또는 참기름)을 함유하는 멀균 수성 또는 비수성 담체 중의 화합물 또는 염의 용액 또는 혼탁액으로 이루어진다.

통상적인 흡입용 조성물은 건조 분체로서 투여될 수 있는 용액, 혼탁액 또는 유화제의 형태이거나, 또는 디클로로디플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄과 같은 통상적인 분사제를 사용하는 에어졸 형태이다.

통상적인 좌약 제제는 이러한 방식으로 투여될 경우에 활성인 화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염을 예를 들면, 중합체성 글리콜, 겔라틴, 코코아 버터 또는 기타 저-융점 식물성 왁스 또는 지방 또는 그의 합성 유사체와 같은 결합제 및/또는 윤활제와 함께 포함한다.

통상적인 피부 및 경피 제제는 예를 들면, 크림, 연고 로션 또는 페이스트와 같은 종래의 수성 또는 비수성 담체를 포함하거나 또는 약물로 처리된 플래스터, 팻치 또는 막의 형태이다.

바람직하게는, 조성물은 단위 용량 형태(예를 들면, 정제, 캡슐 또는 계량된 에어졸 용량)여서 환자가 단일 용량을 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물이 본 발명에 따라 투여되는 경우에 허용될 수 없는 독성 효과는 예측되지 않는다.

화학식 (I)의 화합물의 생물학적 활성은 하기 시험에 의하여 증명된다.

(I) 칼슘 수용체 억제제 아세이

칼실리틱 활성을 인간 칼슘 수용체를 안정하게 발현시키는 HEK 293 4.0-7 세포에서 세포외 Ca^{2+} 에 의하여 유도되는 세포내 Ca^{2+} 증가를 억제하기 위한 시험 화합물의 IC_{50} 을 결정하여 측정하였다. HEK 293 4.0-7 세포는 본원에 참고 문헌으로 포함된 로저스(Rogers) 등의 문헌[J. Bone Miner. Res. 10 Suppl. 1:S483, 1995]에 기재된 바와 같이 구성하였다. 세포외 Ca^{2+} 를 1에서 1.75 mM로 증가시켜 세포내 Ca^{2+} 증가를 유발시켰다. 세포내 Ca^{2+} 는 플루오-3(fluo-3)(형광 칼슘 지시약)을 사용하여 측정하였다.

공정은 하기와 같았다.

1. 세포를 37 °C의 5% CO_2 :95% 공기 하에서 선택 배지(10% 태아 소 혈청 및 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 하이그로마이신 B로 보충된 DMEM) 내의 T-150 플라스크 내에 유지시켜 90% 컨플루언시(confluence)까지 성장시켰다.

2. 배지를 따라내고 세포 단일층을 37 °C로 유지시킨 포스페이트-완충된 염수(PBS)로 2회 세척하였다. 두 번째 세척 후에, PBS 중의 0.02 % EDTA 6 mL 를 가하고 37 °C에서 4분 동안 인큐베이션시킨 후, 세포를 온화하게 교반하여 분산시켰다.

3. 2 또는 3개의 플라스크로부터 세포를 수집하여 펠렛(100 x g)으로 제조하였다. 상기 세포 펠렛을 SPF-PCB+ 10 내지 15 mL 에서 재현탁시킨 후에 원심분리하여 다시 펠렛으로 제조하였다. 이러한 세척을 2회 수행하였다.

설페이트- 및 포스페이트가 없는 부갑상선 세포 완충액(SPF-PCB)는 20 mM의 Na-Hepes, pH 7.4, 126 mM의 NaCl, 5 mM의 KCl, 및 1 mM의 MgCl_2 를 함유하였다. SPF-PCB를 제조한 후 4°C에서 저장하였다. 사용하는 날, SPF-PCB를 1 mg/mL의 D-글루코오스 및 1 mM의 CaCl_2 로 보충한 후에 2 개의 분획으로 나누었다. 하나의 분획에 소 혈청 알부민(BSA; 분획 V, ICN)을 5 mg/mL(SPF-PCB+)로 부가하였다. 이 완충액을 세포의 세척, 로딩 및 유지를 위하여 사용하였다. BSA를 함유하지 않는 분획은 형광도를 측정하기 위한 큐벳에서 세포를 희석용으로 사용하였다.

4. 펠렛을 2.2 μM 의 플루오-3(분자 프로우브)를 함유하는 SPF-PCB+ 10 mL 중에서 재 현탁시킨 후 실온에서 35 분 동안 인큐베이션시켰다.

5. 인큐베이션시킨 후, 세포를 원심분리에 의하여 펠렛으로 제조하였다. 생성된 펠렛을 SPF-PCB+로 세척하였다. 세척이 종료된 후에, 세포를 SPF-PCB+ 중에서 1-2 x 106 세포/mL의 밀도로 재 현탁시켰다.

6. 형광 신호를 기록하기 위하여, 300 μL 의 세포 혼탁액을 1 mM의 CaCl_2 및 1 mg/mL의 D-글루코오스를 함유하는 SPF 완충액 1.2 mL 내에서 희석시켰다. 형광도의 측정은 스펙트로플루오리미터를 사용하여 일정하게 교반하면서 37 °C에서 수행하였다. 여기 및 방출 파장을 각각 485 및 535 nm에서 측정하였다. 형광 신호를 보정하기 위하여, 디지토닌(에탄올 중의 5 mg/mL)을 가하여 F_{max} 를 얻고 외관상의 F_{min} 은 Tris-EGTA(2.5 M Tris-Base, 0.3 M EGTA)를 가하여 결정하였다. 세포내 칼슘의 농도는 하기 수학식을 사용하여 계산하였다.

$$\text{세포내 칼슘} = (F - F_{\text{min}}/F_{\text{max}}) \times K_d \quad (\text{여기서, } K_d = 400 \text{ nM})$$

7. 시험 화합물의 잠재적인 칼실리틱 활성을 결정하기 위하여, 세포외 Ca^{2+} 농도가 1에서 2 mM로 증가하기 전에 세포를 시험 화합물(또는 대조 화합물로서 담체)과 함께 90 초 동안 인큐베이션시켰다. 칼실리

틱 화합물은 그들의 억제 능력에 의하여 농도에 의존하는 방식으로 감지되었다(세포내 Ca^{2+} 농도의 증가는 세포외 Ca^{2+} 에 의하여 유도됨).

일반적으로, 칼슘 수용체 억제제 아세이에서 낮은 IC_{50} 치를 갖는 화합물이 더욱 바람직한 화합물이다. 50 μM 보다 큰 IC_{50} 을 갖는 화합물은 비활성인 것으로 간주된다. 바람직한 화합물은 10 μM 이하의 IC_{50} 을 가지고, 보다 바람직한 화합물은 1 μM 의 IC_{50} 을 가지며, 가장 바람직한 화합물은 0.1 μM 이하의 IC_{50} 을 갖는다.

(II) 칼슘 수용체 결합 아세이

인간 부갑상선 칼슘 수용체("HuPCaR")로 안정하게 트랜스펙션된 HEK 293 4.0-7을 T180 세포조직 배양 플라스크내에서 일정비율로 증가시켰다. 1 μM 의 류펩틴(Leupeptin), 0.04 μM 의 펩스탄 및 1 mM의 PMSF를 함유하는 단백질분해효소 억제제 칙테일의 존재하의 완충액(50 mM Tris-HCl pH 7.4, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl_2) 중에서 폴리트론 균질화 또는 글래스 다운싱(glass douncing)하여 원형질막을 얻었다. 분취된 막을 순간적으로 냉동시켜 -80°C에서 저장하였다. ^3H 표지된 화합물을 44 Ci/mmol의 방사능 특이 활성으로 방사능 표지하고, 분취한 후 방사능화학적 안정성을 위하여 액체 질소 내에 저장하였다.

통상적인 반응 혼합물은 2 nM의 ^3H 화합물[(R,R)-N-4'-메톡시-t-3-3'-메틸-1'-에틸페닐-1-(1-나프틸)에틸아민], 또는 0.5 mL의 반응 부피 중에 0.1 % 갤라틴 및 10% EtOH를 함유하는 균질화 완충액 중에 ^3H 화합물[(R)-N-[2-히드록시-3-(3-클로로-2-시아노페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아민 4 내지 10 μg 막을 함유한다. 얼음 물 배쓰(bath) 내의 12 x 75 폴리에틸렌 튜브내에서 인큐베이션을 수행한다. 각각의 튜브에 100% EtOH 중의 시험 표본 25 μL 를 가한 후에 냉각 인큐베이션 완충액 400 μL 및 최종 농도를 2 nM로 하기 위한 100 % EtOH 중의 40 nM ^3H -화합물 25 μM 를 가한다. 결합 반응은 인큐베이션 완충액 중에서 희석된 80-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 HEK 293 4.0-7 막 50 μL 를 가하여 개시시키고, 4°C에서 30분 간 인큐베이션시켰다. 세척 완충액은 0.1 % PEI를 함유하는 50 mM Tris-HCl이다. 비특이적 결합은 표지되지 않은 동족체 리간드를 100-배 과량으로 가하여 결정하는데, 일반적으로 전체 결합의 20%이다. 결합 반응은 브란델 하베스터(Brandel Harvestor)를 사용하는 1% PEI 전처리된 GF/C 필터 위로 신속하게 여과시켜 종료시킨다. 필터는 성광 유체 내에 거치시키고, 방사능활성을 액체 성광 계수법으로 평가한다.

이하의 실시예들은 예시적인 것이며 본 발명의 실시 태양을 제한하는 것이 아니다.

실시예

실시예 1

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-(2-페닐-2-R,S-메톡시카보닐에틸))페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

a) (R) 4-(2-페닐-2-R,S-(메톡시카보닐)에틸)-페녹시글리시돌

시그마사로부터 구입한 3-(p-히드록시페닐)-2-페닐프로피온산(1g, 4.1 mmol)을 메탄올(10 mL) 중에 녹이고 16시간 동안 환류시키면서 진한 H_2SO_4 (0.5 mL)로 처리하였다. 상기 혼합물을 냉각, 증발시키고 5% NaHCO_3 를 채우고(take up) 디에틸에테르 중으로 추출시켰다. 아세톤(50 mL) 중의 상기 정제전 화합물(1g, 4.1 mmol), K_2CO_3 (0.62g, 4.5 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠술포네이트(1.6g, 6.2 mmol)의 혼물을 24시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 H_2O 를 가한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 5% NaHCO_3 , 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과, 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)로 정제하여 회색을 띤 백색 거품 형태로 표제 화합물(1g, 75%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3): δ 2.70-2.73(m, 1H), 2.85-2.99(m, 2H), 3.29-3.35(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.76-3.90(m, 2H), 4.15(dd, $J=5.4, 11.4\text{Hz}$, 1H), 6.78(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.01(d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.29(m, 5H).

b) (R) 1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3(4-(2-페닐-2-R,S-메톡시카보닐에틸))페녹시]-프로판-2-올 염산염

에탄올(20 mL) 중의 실시예 1(a)의 화합물(0.3g, 0.96 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸 에틸아민(0.2g, 1.06 mmol) 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3% MeOH/ CHCl_3)로 정제하여 무색 오일(0.321g, 69%)을 얻고 그 중 0.200g를 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가한 다음 농축하고 에테르 중에서 분쇄하여 표제화합물(0.325g)을 얻었다.

ESMS($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/e 492.4.

실시예 2

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-(2-페닐-2-R,S-카르복시에틸))페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

실시예 1(b)에서 얻은 물질(0.13g, 0.28 mmol)을 메탄올(5 mL)에 용해시키고 16시간 동안 실온에서 1M NaOH 수용액(1.2 mL)으로 처리하였다. 1M HCl로 반응을 종결시키고 CHCl_3 로 추출, MgSO_4 로 건조시킨 다음, 여과 및 증발시켜 백색 분말(0.12g)을 얻었다.

ESMS($M+H$)⁺ m/e; 478.4.

실시예 3

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

a) 2-벤질-4-메톡시페닐아세트산

문헌 [J. Med. Chem. 1981, 24, 998]의 방법으로 제조한 2-벤조일-4-메톡시페닐아세트산(5.18g, 20.3 mmol)의 빙초산(200 mL) 중의 용액을 10% Pd/C (1g)으로 아르곤 분위기하에서 처리하고 17시간 동안 50psi의 압력에서 수소화시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트를 사용하여 여과하고 여과액을 농축한 다음 툴루엔 및 염화메틸렌으로 체이스(chase)하여 표제 화합물(4.3g)을 얻었다.

¹H-NMR(350MHz, CDCl₃): δ 3.52(s, 2H), 3.75(s, 3H), 4.0(s, 2H), 6.7(m, 2H), 7.15(m, 6H).

b) 메틸 2-(2-벤질-4-하드록시)페닐아세테이트

실시예 3(a)의 화합물(0.50g, 1.9 mmol), PhSiMe₃(5 mL) 및 요오드(0.99g, 7.8 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 130°C에서 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 포화 NaHCO₃ 수용액을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 H₂O, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조, 여과, 농축한 다음 메탄올(10 mL) 중에 용해시키고 16시간 동안 환류시키면서 진한 황산(1 mL)으로 처리하였다. 물질을 증발시키고 NaHCO₃로 반응을 종결시킨 다음 에테르로 추출하여 표제 화합물(0.673g)을 얻었다.

¹H-NMR(250MHz, CDCl₃): δ 3.52(s, 2H), 3.59(s, 3H), 3.94(s, 2H), 6.56-7.25(m, 8H).

c) (R)-메틸-2-(2-벤질-4-글리시딜)페닐아세테이트

아세톤(20 mL) 중의 실시예 3(b)의 화합물(2 mmol), K₂CO₃(0.39g, 2.8 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로 벤젠솔포네이트(0.73g, 2.8 mmol) 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 H₂O를 채우고 에테르로 추출한 다음 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(25% EtOAc/헥산)로 정제하여 투명한 오일 형태로 표제 화합물(0.232g)을 얻었다.

¹H-NMR(250MHz, CDCl₃): δ 2.70-2.73(m, 1H), 2.85-2.89(m, 1H), 3.30-3.32(m, 1H), 3.53(s, 2H), 3.59(s, 3H), 3.87-3.94(m, 1H), 3.98(s, 2H), 4.18(dd, J=5.4, 11.4Hz, 1H), 6.70-7.29(m, 8H).

d) (R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염

에탄올(20 mL) 중의 실시예 3(c)의 화합물(0.37 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.2g, 1.11 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 무색 오일(0.110g)을 얻고 그 중 0.020g을 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가한 다음, 농축하고 에테르 중에서 분쇄하여 표제 화합물(0.020g)을 얻었다.

ESMS ($M+H$)⁺ m/e 492.3

실시예 4

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

에탄올(20 mL) 중의 실시예 3(c)의 화합물(0.37 mmol) 및 2-나프틸페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.22g, 1.12 mmol) 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 무색 오일(0.100g)을 얻고 그 중 0.020g을 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가한 다음 농축시키고 에테르 중에서 분쇄하여 표제 화합물(0.025g)을 얻었다.

ESMS($M+H$)⁺ m/e 512.4.

실시예 5

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-카르복시메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

실시예 4의 화합물(0.151 mmol) 및 1M NaOH(0.200 mL) 혼합물을 메탄올(2 mL) 중에 녹이고 24시간 동안 교반하였다. 1M HCl로 반응을 종결시키고 CHCl₃로 추출하고 MgSO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 백색 분말(0.05g)을 얻었다.

ESMS($M+H$)⁺ m/e 498.3.

실시예 6

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-카르복시메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

실시예 3의 화합물(0.173 mmol) 및 1M NaOH(2.0 mL) 혼합물을 메탄올(5 mL) 중에 녹이고 48시간 동안 교반하였다. 1M HCl로 반응을 종결시키고 CHCl₃로 추출하고 MgSO₄로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 백

색 분말(0.03g)을 얻었다.

ESMS($M+H$)⁺ m/e 478.3.

실시예 7

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-(3-하이드록시)프로필)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

아세톤(30 mL) 중의 3-p-하이드록시페닐프로판올(알드리치, 1g, 6.5 mmol), K₂CO₃(1.1g, 7.8 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(2.1g, 8.2 mmol) 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축, H₂O를 가한 다음 디에틸에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 5% NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과, 농축하였다. 에탄올(10 mL) 중의 상기 화합물(0.35g, 1.68 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.331g, 1.89 mmol)을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일을 얻고 이를 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가하고 농축한 다음 에테르 중에서 분쇄하여 백색 분말 형태로 표제 화합물(0.15 g)을 얻었다.

ESMS($M+H$)⁺ m/e 388.3.

실시예 8

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-(2-하이드록시)에틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

아세톤(30 mL) 중의 4-하이드록시페닐에틸 알코올(알드리치, 1g, 7.25 mmol), K₂CO₃(1.2g, 8.7 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(2.07g, 8.0 mmol) 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 H₂O를 가하고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 5% NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음 여과, 농축하였다. 에탄올(10 mL) 중의 상기 화합물(0.394g, 2.03 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.400g, 2.23 mmol)을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일을 얻은 다음 이를 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가한 다음, 농축시키고 에테르 중에서 분쇄하여 백색 분말 형태로 표제 화합물(0.11g)을 얻었다.

ESMS($M+H$)⁺ m/e 374.4.

실시예 9

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-(2-시아노)에틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

아세톤(30 mL) 중의 4-하이드록시페닐 프로피오니트릴(랭카스터, 1g, 6.8 mmol), K₂CO₃(2.8g, 20.4 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(1.76g, 6.8 mmol) 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 H₂O를 가하고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 5% NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음 여과, 농축하였다. 에탄올(5 mL) 중의 상기 화합물(0.28g, 1.38 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.272g, 1.52 mmol)을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일을 얻은 다음 이를 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가한 다음, 농축시키고 에테르 중에서 분쇄하여 백색 분말 형태로 표제 화합물(0.25g)을 얻었다.

ESMS($M+H$)⁺ m/e 483.3.

실시예 10

(R)-메틸-2-[4-[3-[2-(4-메톡시페닐)-1,1-디메틸에틸아미노]-2-하이드록시프로록시]벤조일벤조에이트 염산염의 제조

a) (R)-메틸-4-(옥시라닐메톡시)페닐벤조일)벤조산 에스테르

ICN사로부터 구입한 2-(4-하이드록시벤조일)벤조산(3.5g, 14.5 mmol)을 메탄올(50 mL) 중에 녹이고 16시간 동안 환류시키면서 진한 H₂SO₄(0.5 mL)로 처리하였다. 상기 혼합물을 냉각, 증발시키고 5% NaHCO₃를 가하고 디에틸에테르 중으로 추출시켰다. 아세톤(50 mL) 중의 상기 정제전 화합물(3.07g, 11.99 mmol), K₂CO₃(4.97g, 36 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(3.2g, 11.99 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각, 농축시키고 H₂O를 가한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과, 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)로 정제하여 회색을 띤 백색 거품 형태로 표제 화합물(3.48g)을 얻었다.

¹H-NMR(250MHz, CDCl₃): δ 2.70-2.73(m, 1H), 2.91-2.99(m, 1H), 3.32-3.45(m, 1H), 3.61(s, 3H), 3.91-3.99(m, 1H), 4.35(dd, J=5.3, 11.4Hz, 1H), 6.80-8.0(m, 8H).

b) (R)-메틸-2-[4-[3-[2-(4-메톡시페닐)-1,1-디메틸에틸아미노]-2-하이드록시프로록시]벤조일벤조에이트 염산염

에탄올(5 mL) 중의 실시예 10(a)의 화합물(1.75g, 6.25 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(1.11g, 6.25 mmol) 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일(1.27g)을 얻고 그 중 0.384g을 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가한 다음 농축하고, 에테르 중에서 분쇄하여 백색 분말 형태의 표제화합물(0.28g)을 얻었다.

ESMS(M+H)⁺ m/e 492.0.

실시예 11

(R)-2-[3-[2-(4-메톡시페닐)-1,1-디메틸에틸아미노]-2-히드록시프로록시]벤조일벤조산 염산염의 제조

실시예 10(b)의 화합물(0.30g, 0.61 mmol), 및 1M NaOH(1 mL)의 혼합물을 메탄올(5 mL)에 용해시키고 12시간 동안 실온에서 교반한 다음 5시간 동안 환류시켰다. 1M HCl로 반응을 종결시키고 CHCl₃로 추출, MgSO₄로 건조시킨 다음, 여과 및 증발시켜 백색 분말(0.125g)을 얻었다.

ESMS(M+H)⁺ m/e 487.1.

실시예 12

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[4-시아노메틸]페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

아세톤(25 mL) 중의 4-히드록시벤질시아나이드(알드리치, 1g, 7.51 mmol), K₂CO₃(3.1g, 22 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(1.95g, 7.51 mmol) 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시킨 다음, H₂O를 가하고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 5% NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과 농축하였다. 에탄올(10 mL) 중의 상기 화합물(0.250g, 1.3 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.255g, 1.43 mmol)을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일을 얻고 이를 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가하고 농축한 다음 에테르 중에서 분쇄하여 백색 분말 형태로 표제 화합물(0.100g)을 얻었다.

ESMS(M+H)⁺ m/e 369.1.

실시예 13

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[4-시아노]페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

아세톤(25 mL) 중의 4-시아노페놀(알드리치, 1g, 8.40 mmol), K₂CO₃(3.5g, 25 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(2.18g, 8.4 mmol) 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시킨 다음, H₂O를 가하고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과 농축하였다. 에탄올(10 mL) 중의 상기 화합물(0.260g, 1.5 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.269g, 1.5 mmol)을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일을 얻고 이를 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가하고 농축한 다음 에테르 중에서 분쇄하여 백색 분말 형태로 표제 화합물(0.060g)을 얻었다.

ESMS(M+H)⁺ m/e 355.1.

실시예 14

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[4-메톡시카보닐메틸]페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

아세톤(10 mL) 중의 메틸-4-히드록시페닐아세테이트(알드리치, 0.500g, 2.99 mmol), K₂CO₃(1.24g, 8.89 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(0.777g, 2.99 mmol) 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시킨 다음, H₂O를 가하고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 5% NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과 농축하였다. 에탄올(10 mL) 중의 상기 화합물(0.200g, 1.12 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.250g, 1.12 mmol)을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일을 얻고 이를 메탄올 중에서 교반하고 4M HCl을 가하고 농축한 다음 에테르 중에서 분쇄하여 소량의 에틸에스테르 불순물을 포함하는 표제 화합물(0.060g)을 얻었다.

ESMS (M+H)⁺ m/e 402.2 및 416.4.

실시예 15

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[2-니트로-4-시아노]페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

아세톤(10 mL) 중의 4-히드록시-3-니트로벤조니트릴(알드리치, 0.500g, 3.05 mmol), K₂CO₃(1.26g, 9.15 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(0.790g, 3.05 mmol) 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시킨 다음, H₂O를 가하고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 5% NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과 농축하였다. 에탄올(10 mL) 중의 상기 화합물(0.100g, 0.45 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.085g, 0.45 mmol)을 16시간 동안

가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일을 얻고 이를 메탄을 중에서 교반하고 4M HCl을 가하고 농축한 다음 에테르 중에서 분쇄하여 표제화합물(0.030g)을 얻었다.

ESMS (M+H)⁺ m/e 400.1.

실시예 16

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-니트로-4-(하드록시메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

아세톤(10 mL) 중의 4-하드록시-3-니트로벤질 알코올(알드리치, 0.500g, 2.96 mmol), K₂CO₃(1.22g, 8.87 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠술포네이트(0.767g, 2.96 mmol) 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시킨 다음, H₂O를 가하고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 5% NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과 농축하였다. 에탄올(10 mL) 중의 상기 화합물(0.252g, 1.12 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.200g, 1.12 mmol)을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일을 얻고 이를 메탄을 중에서 교반하고 4M HCl을 가하고 농축한 다음 에테르 중에서 분쇄하여 표제화합물(0.250g)을 얻었다.

ESMS (M+H)⁺ m/e 405.1.

실시예 17

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-니트로-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

a) (R)-메틸 4-(옥시라닐메톡시)-3-니트로페닐아세테이트

알드리치사로부터 구입한 4-하드록시-3-니트로페닐 아세트산(0.500g, 2.54 mmol)을 메탄올(5 mL) 중에 녹이고 16시간 동안 환류시키면서 진한 H₂SO₄(0.25 mL)로 처리하였다. 상기 혼합물을 냉각, 증발시키고 5% NaHCO₃를 가하고 디에틸에테르 중으로 추출시켰다. 아세톤(10 mL) 중의 상기 정제전 화합물(0.512g, 2.43 mmol), K₂CO₃(1.0g, 7.27 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠술포네이트(0.630g, 2.43 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)로 정제하여 회색을 띤 백색 거품 형태로 표제화합물(0.59g)을 얻었다.

¹H-NMR(250MHz, CDCl₃): δ 2.84-2.93(m, 2H), 3.37-3.450(m, 1H), 3.62(s, 2H), 3.71(s, 3H), 4.09-4.16(m, 1H), 4.37-4.42(m, 1H), 7.1-7.8(m, 3H).

b) (R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-니트로-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염

에탄올(10 mL) 중의 실시예 17(a)에서 얻은 화합물(0.298g, 1.12 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.200g, 1.12 mmol) 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 오일(0.345g)을 얻고 그 중 0.110g를 메탄을 중에서 교반하고 4M HCl을 가한 다음 농축하고 에테르 중에서 분쇄하여 적은 양의 에틸 에스테르 불순물을 포함하는 백색 분말 형태로 표제화합물(0.067g)을 얻었다.

ESMS (M+H)⁺ m/e 447.2 및 461.2.

실시예 18

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-니트로-4-카르복시메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

실시예 17(b)의 화합물(0.23g, 0.51 mmol) 및 1M NaOH(1.2 mL) 혼합물을 메탄올(5 mL)에 용해시키고 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 1M HCl로 반응을 종결시키고 CHCl₃로 추출, MgSO₄로 건조시킨 다음, 여과 및 증발시켜 백색 분말 형태로 표제화합물(0.060g)을 얻었다.

ESMS (M+H)⁺ m/e 433.2.

실시예 19

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(4-메톡시카보닐페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

a) 메틸 4-(R)-글리시딜벤조에이트

아세톤 중의 메틸 4-하드록시벤조에이트(1.0g, 6.57 mmol, 알드리치)를 K₂CO₃(2.72g, 19.71 mmol) 및 2R-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠술포네이트(1.7g, 6.57 mmol)로 처리하고 상기 용액을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 강압하에서 증발시켰다. 잔류물을 5% Na₂CO₃(수용액)로 세척하고 무수 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음 증발시켜 메틸-4-(R)-글리시딜벤조에이트를 얻고 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

b) (R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올 염산염

실시예 19(a)로부터 얻은 에폭사이드(380 mg, 1.82 mmol)를 아세톤 중의 1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민(364 mg, 1.82 mmol)으로 처리하고 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CHCl_3 중의 3% MeOH)로 정제하여 상기 표제 화합물(344 mg)을 얻었다.

ESMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/e 408.

실시예 20

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(4-카르복시)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

디옥산(4 mL) 중의 실시예 19(b)에서 얻은 에스테르(281 mg, 0.69 mmol)를 190시간 동안 실온에서 1N NaOH(수용액) 1.4 mL로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 3N HCl(수용액)으로 산성화하고 증발시켰다. 잔류물을 물로 세척한 다음 CH_2Cl_2 로부터 공비시켜(azeotroped) 표제 화합물(194 mg)을 얻었다.

ESMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/e 394.

실시예 21

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-시아노-4-에톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올 염산염의 제조

a) 에틸(2-시아노-4-옥시아세틸)페닐아세테이트

톨루엔(100 mL) 중의 에틸-4-히드록시페닐아세테이트(2.34g, 13 mmol), SnCl_4 (0.15 mL, 1.3 mmol) 및 트리부틸아민(1.2 mL, 5.2 mmol) 용액을 아르곤 분위기하에서 20분간 실온에서 교반하였다. 파라포름알데히드(0.86g)를 가하고 용액을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 물에 부은 다음 HCl 수용액(3M)으로 pH 2(리트머스 시험지)로 산성화하였다. 에틸아세테이트를 가하고 층을 분리하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 농축하여 오일을 얻고 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

EtOH(20 mL) 중의 상기 오일, 히드록실아민 염산(0.69g, 10 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(1.3g, 10 mmol)을 아르곤 분위기하에서 가열 환류시켰다. 18시간 후 상기 용액을 농축하여 오일 2.1g를 얻고 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

아세트산 무수물(30 mL) 중의 상기 오일 용액을 30분간 가열 환류시킨 다음 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 30% EtOAc/헥산)로 처리하여 표제 화합물 0.7g(22%)를 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.2-1.3(m, 3H), 2.4(s, 3H), 3.6(s, 2H), 4.1-4.2(q, 2H), 7.1-7.8(m, 3H).

b) (2R)-글리시딜-[에틸-2-시아노-4-히드록시페닐]아세테이트

EtOH/물(1:1, 10 mL) 중의 에틸-(2-시아노-4-히드록시페닐)아세테이트(0.5g, 2 mmol)를 K_2CO_3 (0.28g, 2 mmol)로 처리하였다. 3시간 후 상기 용액을 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/물 간에 분배시키고 HCl 수용액(1M)을 가하여 용액을 pH 2(리트머스 시험지)로 조절하였다. EtOAc 층을 분리하여 물로 세척하고 농축하여 오일 0.42g를 얻었다.

아세톤(20 mL) 중의 상기 오일(0.42g, 2 mmol), (2R)-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(알드리치 케미컬스, 0.52g, 2 mmol) 및 K_2CO_3 (0.28g, 2 mmol) 용액을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 용액을 냉각시키고 여과하였다. 여과액을 농축하여 오일을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 20% EtOAc/헥산)로 처리하여 표제 화합물 0.4g(77%)를 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.2-1.3(m, 3H), 2.7(m, 1H), 2.8(m, 1H), 3.4(m, 1H), 3.6(s, 2H), 4.0-4.2(m, 3H), 4.4(m, 1H), 7.0-7.5(m, 3H).

c) (R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-시아노-4-에톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올

에탄올(20 mL) 중의 (2R)-글리시딜-(에틸-2-시아노-4-히드록시페닐)아세테이트(0.2g, 0.77 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.138g, 0.77 mmol) 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고 실리카겔 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 무색 오일 형태로 표제 화합물(0.207g, 61%)을 얻었다.

ESMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/e 441.2.

실시예 22

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-시아노-4-카르복시메틸)페녹시]-프로판-2-올의 제조

실시예 21의 화합물(0.100g, 0.23 mmol)을 메탄올(10 mL)에 용해시키고 1M NaOH 수용액(3 mL)과 함께 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 물 2 mL로 처리하고 1M HCl로 pH를 5로 조절하였다. 생성된 검(gum)을 제거하고 EtOH로부터 2회 농축하였다. 에테르 중에서 분쇄하여 백색 분말(0.08g, 84%)을 얻었다.

ESMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/e 413.2.

실시예 23

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-메톡시카보닐에틸)페녹시]-프로판-2-올의 제조

a) (R)-글리시딜-메틸-3-(4-히드록시페닐)프로피오네이트

THF 50 mL 중의 메틸-3-(4-히드록시페닐)프로피오네이트(알드리치 케미컬스, 1.8g, 10 mmol), (R)-글리시딜(알드리치 케미컬스, 0.74g, 10 mmol), 트리페닐포스핀(2.62g, 10 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트(2.02g, 10 mmol) 용액을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 여과하고 여과액을 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH_2Cl_2)로 처리하여 표제 화합물을 1.33g(56%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2.6(m, 2H), 2.7(m, 1H), 2.9(m, 3H), 3.4(m, 1H), 3.6(s, 3H), 3.9(m, 1H), 4.2(m, 1H), 6.8-7.2(m, 4H).

b) (R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-메톡시카보닐에틸)페녹시]-프로판-2-올

에탄올(20 mL) 중의 (2R)-글리시딜-(에틸-4-히드록시페닐)아세테이트(0.2g, 0.85 mmol) 및 4-메톡시페닐-1,1-디메틸에틸아민(0.15g, 0.85 mmol) 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축하고 실리카겔 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 무색 오일 형태(0.178g, 51%, ESMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/e 416.3)로 표제 화합물을 얻고 백색 분말(0.081g, 70%, ESMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/e 402.3)을 얻었다.

실시예 24

N-[2R-히드록시-3-[[2S-에톡시카보닐-2-[메틸솔포닐]아미노]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[4-메톡시페닐]에틸아민 염산의 제조

a) 메틸-2S-아미노-3-[[3-니트로-4-히드록시]페닐]프로피오네이트

메탄올(250 mL, HCl 가스로 미리 포화시킴) 중의 3-니트로-L-티로신(25g, 110.54 mmol) 용액을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축하고, H_2O 를 가하고 K_2CO_3 (고체)로 중성화한 다음 오렌지색 고체를 여과하여 H_2O 로 세척하고 공기로 건조시켰다(22g, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.75(dd, $J=7.6, 13.6\text{Hz}$, 1H), 2.84(dd, $J=7.6, 13.6\text{Hz}$, 1H), 3.55(m, 1H), 3.60(s, 3H), 7.04(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.71(s, 1H).

b) 메틸-2S-[메틸솔포닐]아미노-3-[[3-니트로-4-히드록시]페닐]프로피오네이트

건조 THF(30 mL) 중의 실시예 24(a)의 화합물(1g, 4.16 mmol) 및 피리딘(0.33g, 4.16 mmol)의 교반 혼합물에 메탄솔포닐글로라이드(0.48g, 4.16 mmol)를 가했다. 실온에서 밤새 교반한 다음 혼합물을 농축하고, H_2O 를 가한 다음 EtOAc 로 추출하고 5% HCl, 포화 NaHCO_3 , 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시킨 다음 농축하여 얇은 갈색 오일(0.98g, 74%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.70(s, 3H), 2.85(dd, $J=11.2, 14.1\text{Hz}$, 1H), 3.05(dd, 4.9, 11.2Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 4.20(m, 1H), 7.07(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.47(dd, $J=1.8, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.9(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H).

c) 메틸-2S-[메틸솔포닐]아미노-3-[[3-니트로-4-R-글리시딜]페닐]프로피오네이트

아세톤(20 mL) 중의 실시예 24(b)의 화합물(0.98g, 3.08 mmol), K_2CO_3 (0.85g, 6.16 mmol) 및 2R-글리시딜-3-니트로벤젠솔포네이트(0.83g, 3.23 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 농축시키고 H_2O 를 가한 다음 EtOAc 로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시킨 다음 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(50% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$)로 정제하여 얇은 황색 오일(0.4g, 35%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2.70(s, 3H), 2.82(dd, $J=4.9, 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.88(dd, $J=4.9, 11.2\text{Hz}$, 1H), 3.32(m, 1H), 3.51(dd, $J=11.2, 14.1\text{Hz}$, 1H), 3.55(dd, 4.9, 11.2Hz, 1H), 3.7(s, 3H), 4.10(dd, $J=4.9, 11.2\text{Hz}$, 1H), 4.33(dd, $J=2.2, 4.9\text{Hz}$, 1H), 5.10(dd, $J=4.9, 11.2\text{Hz}$, 1H), 6.97(dd, $J=1.8, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.36(dd, $J=1.8, 8.5$, 1H), 7.64(s, 1H).

d) N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-에톡시카보닐-2-[메틸솔포닐]아미노]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[4-메톡시페닐]에틸아민 염산

EtOH (5 mL) 중의 실시예 24(c)의 화합물(0.22g, 0.59 mmol), LiClO_4 및 1,1-디메틸-2-[4-메톡시페닐]에틸아민(0.13g, 0.7102 mmol) 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시키고, H_2O 를 가한 다음 EtOAc 로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시킨 다음 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 황색 오일을 얻고, 이를 THF에 용해시키고 p-디옥산 중의 4M HCl을 가하고, 농축시킨 다음 에테르와 함께 증발시켜 회색을 띤 백색 거품(0.26g, 79%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.17(s, 6H), 2.63(s, 1H), 2.77(s, 2H), 2.87(dd, $J=4.9, 11.2\text{Hz}$, 1H), 3.07(m, 3H), 3.17(dd, $J=4.9, 11.2\text{Hz}$, 1H), 3.69(m, 1H), 3.70(s, 3H), 4.14(s, 3H), 4.37(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.81(dd, $J=1.8, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.10(m, 3H), 7.45(dd, $J=1.8, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.72(s, 1H).

실시예 25

N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[프탈이미도]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민 염산의 제조

a) 메틸-2S-[프탈이미도]-3-[[3-니트로-4-히드록시]페닐]프로피오네이트

CHCl₃(150 mL) 중의 실시예 24(a)의 화합물(5g, 20.82 mmol) 및 프탈산 무수물(3.4g, 22.9 mmol) 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 Et₃N(10.6g, 104.08 mmol)을 가하고 냉각, 농축시킨 다음 H₂O를 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 6N HCl, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음 농축하여 황색 오일(7g, 91%)을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 3.24(dd, J=11.2, 14.1Hz, 1H), 3.45(dd, J=4.9, 11.2Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 5.28(dd, J=4.9, 11.2Hz, 1H), 6.95(d, 8.3Hz, 1H), 7.34(dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 7.70(d, J=2.3, 1H), 7.87(m, 4H).

b) 메틸-2S-[프탈이미도]-3-[[3-니트로-4-R-글리시딜]페닐]프로피오네이트

실시예 24(c)의 방법을 따라 황갈색 고체 형태의 표제 화합물(7.9g, 98%)을 제조하였다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 2.82(dd, J=4.9, 11.2Hz, 1H), 2.88(dd, J=4.9, 11.2Hz, 1H), 3.32(m, 1H), 3.51(dd, J=11.2, 14.1Hz, 1H), 3.55(dd, J=4.9, 11.2Hz, 1H), 3.7(s, 3H), 4.10(dd, J=4.9, 11.2Hz, 1H), 4.33(dd, J=2.2, 4.9Hz, 1H), 5.10(dd, J=4.9, 11.2Hz, 1H), 6.97(dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 7.36(dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.73(m, 2H), 7.81(m, 2H).

c) N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[프탈이미도]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민 염산

MeCN(20 mL) 중의 실시예 25(b)의 화합물(1g, 2.35 mmol), LiClO₄(0.65g, 4.69 mmol) 및 1,1-디메틸-2-나프틸아민(0.47g, 2.35 mmol) 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각, 농축시킨 다음 H₂O를 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 옅은 황색 거품을 얻고, 이를 에테르에 녹이고 p-디옥산 중의 4M HCl을 가하고 농축한 다음 에테르/헥산과 함께 증발시켜 회색을 띤 백색 고체(1.08g, 74%)를 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.35(s, 6H), 3.10(s, 2H), 3.3(m, 2H), 3.53(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.98(m, 1H), 4.14(m, 1H), 4.37(m, 1H), 5.06(m, 1H), 6.91(d, J=8.5Hz, 1H), 7.30(m, 2H), 7.41(m, 2H), 7.79(m, 9H).

실시예 26

N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-카르복시-2-[[2-카르복시]페닐]카보닐]아미노]에틸]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민의 제조

a) N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-카르복시-2-[[2-카르복시]페닐]카보닐]아미노]에틸]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민

THF/H₂O(5 mL, 4:1) 중의 실시예 25(c)의 화합물(0.20g, 0.32 mmol) 및 LiOH.H₂O(0.03g, 0.64 mmol) 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H₂O를 가하고 AcOH로 산성화한 다음 고체를 여과하여 에테르 중에서 분쇄하여 회색을 띤 백색 고체(0.15g, 71%)를 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.25(s, 6H), 3.05(m, 2H), 3.15(s, 2H), 3.25(m, 2H), 4.21(m, 3H), 4.61(m, 1H), 7.45(m, 7H), 7.82(m, 7H), 8.83(d, J=4.9Hz, 1H).

실시예 27

N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[[2-카르복시]페닐]카보닐]아미노]에틸]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민 염산의 제조

a) N-[2R-히드록시-3-[[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[[2-카르복시]페닐]카보닐]아미노]에틸]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민 염산

THF/H₂O(5 mL, 4:1) 중의 실시예 25(c)의 화합물(0.20g, 0.32 mmol) 및 LiOH.H₂O(0.02g, 0.32 mmol) 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 H₂O를 가하고 AcOH로 산성화한 다음 고체를 여과하여 에테르 중에서 분쇄하여 회색을 띤 백색 고체(0.10g, 50%)를 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.25(s, 6H), 3.05(m, 2H), 3.15(s, 2H), 3.25(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.21(m, 3H), 4.61(m, 1H), 7.45(m, 7H), 7.82(m, 7H), 8.83(d, J=4.9Hz, 1H). ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.25(s, 6H), 3.05(m, 2H), 3.15(s, 2H), 3.25(m, 2H), 4.21(m, 3H), 4.61(m, 1H), 7.45(m, 7H), 7.82(m, 7H), 8.83(d, J=4.9Hz, 1H).

실시예 28

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-(2-아미노페녹시)-4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-

2-올 2염산염의 제조

a) 1-(2-니트로페녹시)-2-메톡시카보닐-5-메톡시-벤젠

DMF(200 mL) 중의 2-메톡시카보닐-5-메톡시페놀(34.1g, 0.187 mol), 2-니트로플루오로벤젠(19.7 mL, 0.187 mol) 및 K_2CO_3 (65g, 0.467 mol) 용액을 18시간 동안 110°C에서 가열하였다. 상기 용액을 물(200 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 농축하여 정제전 표제 화합물(57g)을 얻고 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

b) 2-카르복시메틸-5-메톡시-페닐-옥시-(3-아미노벤젠)

MeOH(1000 mL) 중의 실시예 28(a)의 화합물(57g, 0.187 mol) 및 10% Pd/C (11g) 용액을 2시간 동안 50 psi 압력의 H_2 로 처리하였다. 상기 용액을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고 여과액을 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 20% EtOAc/헥산)로 처리하여 표제 화합물(49.3g, 96%)을 얻었다.

MS(ES)(M + H)⁺ m/e 274.1.

c) 1-(2-아미노페녹시)-2-메톡시카보닐-5-히드록시-벤젠

CH_2Cl_2 (15 mL) 중의 실시예 28(b)의 화합물(1g, 4.1 mmol) 및 에틸메르캅탄(1.5 mL, 20 mmol)의 냉각 용액에 $AlCl_3$ (2.8g, 20 mmol)를 가했다. 0°C에서 2시간 후 용액을 농축하고 잔류물을 얼음/물(50 mL) 및 CH_2Cl_2 (50 mL)로 처리하였다. 유기층을 분리하여 물(2X)로 세척하였다. 유기층을 농축하여 정제전 표제 화합물(0.95g)을 얻고 이를 그대로 다음 단계에 사용하였다.

d) 1-(2-아미노페녹시)-2-메톡시카보닐-5-(2(R)-글리시딜)-벤젠

아세톤(20 mL) 중의 실시예 28(c)의 화합물(0.51g, 2.2 mmol), 2R-글리시딜-3-니트로벤젠술포네이트(0.582g, 2.2 mmol) 및 K_2CO_3 (0.93g, 6.6 mmol) 용액을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 용액을 여과하고 여과액을 농축하여 표제 화합물(0.64g)을 얻고 이를 그대로 다음 단계에 사용하였다.

e) (R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-(2-아미노페녹시)-4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올 2-염산염

EtOH(5 mL) 중의 실시예 28(d)의 화합물(0.10g, 0.4 mmol) 및 1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸 아민(0.07g, 0.4 mmol) 용액을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 용액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 5% CH_3OH/CH_2Cl_2) 및 MeOH 중의 HCl로 처리하여 표제 화합물(0.1g, 60%)을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.0–1.3(m, 8H), 3.0–4.3(m, 11H), 6.7–8.0(m, 11H), 8.8–8.9(m, 1H), 9.3–9.4(m, 1H);

MS(ES)(M+H)⁺ m/e 515.0.

실시예 29

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-(2-아미노페녹시)-4-카르복시)페녹시]-프로판-2-올 2-염산염의 제조

메탄올(5 mL) 중의 실시예 28(e)의 화합물(0.7g, 1.4 mmol) 용액을 1N NaOH(3.0 mL, 3.0 mmol)로 처리하였다. 18시간 후, 상기 용액을 농축하였다. 상기 용액에 물(10 mL)을 가하고 용액을 1N HCl로 처리하여 pH를 7로 조절하고 여과한 다음 고체를 진공하에서 건조시켜 표제 화합물(0.35g, 50%)을 얻었다.

MS(ES)(M+H)⁺ m/e 501.1;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.2–1.3(s, 6H), 3.1–4.3(m, 11H), 6.7–7.9(m, 13H), 8.7–8.9(m, 1H), 9.2–9.5(m, 1H).

실시예 30

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카르보에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민의 제조

a) 에틸-3-(2-시아노-4-히드록시페닐)프로피오네이트

아르곤 분위기하에서 건조 툴루엔 300 mL 중의 에틸-3-(4-히드록시-3-시아노페닐)프로피오네이트 25.2g(0.13 mol)에 트리-n-부틸아민 12.4 mL(0.052 mol)를 가하고 이어서 틴(IV)클로라이드 1.5 mL(0.013 mol)를 가했다. 10분간 교반한 다음 파라포름알데하이드 8.6g를 가하고 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에서 18시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각 및 농축시켜 짙은 색의 오일을 얻고 이를 실리카겔상에서 90:10 헥산:에틸아세테이트(v/v)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 생성물 5.3g(18.6%)을 얻었다. 70:30 헥산:에틸아세테이트(v/v)로 더 용리하여 출발물질 12g을 얻었다.

순수 에탄올 200 mL 중의 상기 알데하이드 10g(0.045 mol) 용액에 트리에틸아민 6.1g(0.06 mol)을 가하고 이어서 히드록실아민 염산 3.48g(0.05 mol)를 가했다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에서 18시간 동안 환류시키면서 교반한 다음 농축하였다. 잔류물인 오일을 에틸아세테이트에 녹이고 1N HCl로 세척하였다. 에틸아세테이트 층을 건조, 여과하고 농축하여 오일을 얻고 이를 아세트산 무수물 100 mL로 처리하고 아르곤 분위기하에서 30분간 환류시킨 다음 농축하였다. 생성된 오일을 에틸아세테이트에 녹이고 물로 세척하였다. 에틸아세테이트 층을 건조, 여과한 다음 농축하여 오일을 얻고 이를 에탄올 200 mL에 용해시

키고 물 50 mL 중의 탄산나트륨 9.54g(0.09 mol) 용액으로 처리하였다. 5시간 동안 실온에서 교반한 다음 상기 혼합물을 3N HCl로 중성화하여 pH를 5로 조절하고 농축하였다. 생성된 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트 용액을 건조, 여과하고 농축하여 오일을 얻고 이를 보관하기 위해 고체화시켰다(9.5g, 97%).

b) 에틸-3-(2-시아노-4-(R)-글리시딜옥시페닐)프로피오네이트

건조 아세톤(100 mL) 중의 에틸-3-(2-시아노-4-히드록시페닐)프로피오네이트 7.7g(0.035 mol) 및 2-(R)-글리시딜-3-나트로벤젠솔포네이트 9.1g(0.035 mol) 용액을 탄산칼륨 7.6g(0.055 mol)로 처리하고 아르곤 분위기하에서 18시간 동안 환류시켰다. 상기 반응물을 냉각시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 실리카겔 상에서 70:30 헥산:에틸아세테이트로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에폭사이드 6g(62%)를 얻었다.

c) (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카르보에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민

에탄올 75 mL 중의 상기 에폭사이드 2.69g(0.0098 mol) 및 아민 1.95g(0.098 mol) 용액을 아르곤 분위기하에서 18시간 동안 환류시켰다. 상기 반응물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 상에서 95:5 염화메틸렌:메탄올(v/v)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 4.0g(86%)를 얻었다.

실시예 31

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카르보에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 나트륨염의 제조

5 mL 에탄올 중의 에틸 에스테르(0.21 mmol) 100 mg의 교반된 용액에 1 mL의 1 N 수산화나트륨(1 mmol)을 가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 교반한 후에 농축시키고, 물 0.5 mL로 희석시킨 후 3 N 염산으로 pH를 약 4로 조절하였다. 혼합물을 따라내고 잔류하는 검을 메탄올 중의 1 N 염산 2 mL로 처리한 후 농축하였다. 이어서, 잔여물을 에탄올로부터 4회 농축시켰다. 생성된 고체를 에테르로 트리츄레이트(triturate)한 후, 여과하고 진공하에서 건조시켜 백색 분말 60 mg(64%)를 얻었다.

ES-MS, m/z 446.7 (M+H).

실시예 32

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 염산염의 제조

a) 에틸 4-(4-시아노-3-히드록시페닐)부타노에이트

-15°C로 냉각된 10 mL의 THF 중의 2-플루오로-4-브로모벤조니트릴(2.0 g, 10 mmol) 용액에 포타슘 t-부톡시드(10 mL, 10 mmol) 용액을 7분에 걸쳐서 가하였다. 냉각 배쓰를 제거하고, 반응물을 40분 더 교반하였다. 반응물을 에테르/10% HCl에 봇고, 에테르층을 분리하였다. 에테르층을 물 및 포화 염수로 세척한 후, 황산나트륨으로 탈수시킨 후 농축시켜서 2-t-부톡시-4-브로모벤조니트릴 2.5 g을 얻었다.

이소부틸 비닐아세테이트(5.69 g, 40 mmol)을 건조된 500 mL 플라스크에 거치시키고, 0 °C로 냉각시킨 후, N₂로 퍼지시켰다. 9-BBN(80 mL, 40 mmol)의 0.5 M THF 용액을 얼음 배쓰로 냉각시키면서 5 분에 걸쳐 가하였다. 배쓰를 제거한 후, 반응물을 실온에서 철야로 교반하였다. 2-t-부톡시-4-브로모벤조니트릴(10.2 g, 40 mmol)에 무수 DMF 60 mL를 가하였다. 용액을 N₂하에 거치시키고, PdCl₂(dppf)(0.98 g, 1.2 mmol)을 격렬하게 교반하면서 1분에 걸쳐 가하였다. 생성된 용액을 상기 기재된 보란(borane) 용액에 주사기를 통하여 가한 후, Cs₂CO₃(26.07 g, 80 mmol)을 가하였다. 용액을 45분 동안 90°C까지 가열한 후, 냉각시켰다. 반응물을 에테르/5% HCl에 부어 워크-업(work-up)하였다. 에테르층을 분리한 후, 수성층을 에테르로 한 번 더 추출하였다. 수집된 에테르 추출액을 물(3 x 1 L) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 탈수시킨 후 농축시켰다. 생성물(이소부틸 4-(4-시아노-3-t-부톡시페닐)부타노에이트)을 다음 반응에서 그대로 사용하였다.

상기에서 얻어진 에스테르 모두를 125 mL의 THF에 용해시킨 후 80 mmol의 LiOH를 함유하는 물 50 mL를 가하였다. 용액을 5.5 시간 동안 65 내지 72 °C로 가열한 후에, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 에테르/물에 채우고 에테르층을 분리하였다. 수성층을 에테르로 2 회 더 추출하여 산성이 아닌 불순물을 모두 제거하였다. 수성층을 HCl로 산성화하고, 에테르로 2회 추출하였다. 수집된 에테르 추출액을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 탈수시킨 후 농축시켜 11.1 g의 4-(4-시아노-3-t-부톡시페닐)부탄산(여전히 9-BBN으로부터 유래된 시클로옥틸 불순물 일부를 함유)을 얻었다.

상기 산(약 40 mmol)을 무수 THF에 용해시켜 N₂하에 거치시킨 후, 1,1'-카보닐디이미다졸(6.81 g, 42 mmol)을 가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. NaH(80 mg, 2 mmol)이 가해진 무수 에탄올(5.552 g, 120 mmol)을 상기 용액에 가한 후 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 3시간 동안 50 내지 60°C로 가열하였다. 용액을 농축한 후, 잔여물을 에테르/5% HCl에 채웠다. 에테르층을 분리하고, 물, NaHCO₃ 및 염수로 세척한 후, 황산나트륨으로 탈수시킨 후 건조시켜 9.3 g의 조생성물을 얻었다. 조생성물을 CHCl₃로 평형화된 실리카겔 컬럼(5 x 20 cm) 크로마토그래프하고 CHCl₃로 용출시켰다. 수율은 2-t-부톡시-4-브로모벤조니트릴로부터 3단계에 걸쳐 7.15 g(62%)이었다.

에틸 4-(4-시아노-3-t-부톡시페닐)부타노에이트(6.8 g, 23.5 mmol)을 아세토니트릴(42 mL)와 진한 HCl(3.85 mL) 혼합물에 용해시킨 후 80 분간 방치하였다. 반응물을 에테르/물에 봇고 에테르층을 분리하였다. 에테르층을 물과 염수로 세척하고, 수집된 수성 세척액을 에테르로 한 번 더 추출하였다. 수집된 에테르층을 황산나트륨으로 탈수시킨 후 농축하여 5.1 g의 회백색 윗스성 고체를 얻었다. 이 물질을 CHCl₃ 중의 실리카겔 컬럼(5 x 15 cm)에 가하고 CHCl₃ 중의 20% EtOAc로 용출시켜 4.5 g의 에틸 4-(4-시아노-3-t-부톡시페닐)부타노에이트를 얻었다.

노-3-하이드록시페닐)부타노에이트를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) 8.2(1H, s), 7.42(1H, d), 6.95(1H, s), 6.77(1H, d), 4.2(2H, q), 2.63(2H, dd), 2.39(2H, dd), 1.96(2H, m), 1.28(3H, t);

¹³C-NMR(CDCl₃) 174.4, 159.5, 149.2, 132.8, 120.8, 117.0, 116.1, 97.1, 60.9, 35.2, 33.6, 25.7, 14.1.

b) (R)-2-시아노-5-(3-카브에톡시프로필)페닐 글리시딜 에테르의 제조

실시예 30(b)의 방법에 따라, 에틸 4-(4-시아노-3-하이드록시페닐)부타노에이트(1.4 g, 6 mmol) 및 (R)-글리시딜 노실레이트(1.48 g, 5.71 mmol)를 사용하여 표제 화합물 1.47 g(88%)을 백색 고체로 얻었다.

c) (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-5-(3-카브에톡시프로필)페닐)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 염산염

실시예 30(c)의 방법에 따라, (R)-2-시아노-5-(3-카브에톡시프로필)페닐 글리시딜 에테르(1.47 g, 5.08 mmol) 및 1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민(1.1 g, 5.59 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) 9.82(1H, br s), 8.42(1H, br s), 7.78(4H, m), 7.35-7.5(4H), 6.8(2H, m), 5.7(1H, br s), 4.82(1H, m), 4.25(2H, m), 4.1(2H, q), 3.4-3.65(4H), 2.65(2H, dd), 2.3(2H, dd), 1.95(2H, m), 1.55(6H, d), 1.25(3H, t);

¹³C-NMR(CDCl₃) 173.0, 160.1, 149.4, 133.2, 133.1, 132.4, 131.9, 129.7, 128.7, 128.0, 127.7, 127.5, 126.2, 125.9, 121.7, 116.5, 113.1, 99.8, 70.7, 65.6, 61.4, 60.4, 45.1, 44.2, 35.5, 33.4, 25.9, 23.1, 22.9, 14.2.

실시예 33

(R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-5-(3-카복시프로필)페닐)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 나트륨염의 제조

2.37 mL의 물 중의 NaOH 2.37 mmol을 함유하는 EtOH 25 mL 중의 실온에서 철야로 교반하여 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-5-(3-카브에톡시프로필)페닐)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민(0.77 g, 1.58 mmol)을 가수분해하였다. 반응물을 농축한 후, 잔여물을 40 mL의 물에 용해시켰다. 끼비터이온 형태의 생성물이 용액으로부터 분리될 때(pH는 약 6 내지 6.5)까지 1 N HCl로 pH를 낮추었다. 상기 고체를 여과한 후 물로 세척하였다. 이어서, 상기 고체를 30 mL의 물에 혼탁시킨 후, 고체가 용해될 때(최종 pH는 약 11)까지 1 N NaOH를 천천히 가하였다. 상기 용액을 냉동시킨 후, 냉동건조시켜 표제 화합물 732 mg을 백색 고체로 얻었다.

¹H-NMR(1:1 CD₃CN:D₂O) 7.6-7.8(4H), 7.4(3H, m), 7.32(1H, d), 7.0(1H, s), 6.9(1H, d), 4.1(2H, m), 4.0(1H, m), 3.78-3.92(4H), 2.6(2H, dd), 2.1(2H, dd), 1.8(2H, m), 1.02(6H, d);

¹³C-NMR(1:1 CD₃CN:D₂O) 181.7, 160.8, 151.8, 136.4, 133.7, 133.5, 132.2, 129.6, 129.0, 127.7, 127.5, 126.3, 125.7, 121.9, 117.6, 113.3, 98.2, 71.4, 69.1, 53.7, 46.5, 44.5, 37.5, 36.0, 27.8, 26.1, 26.0.

실시예 34

(R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페닐)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 염산염의 제조

a) 에틸 3-(4-시아노-3-하이드록시페닐)프로피오네이트

얼음 배쓰에서 0°C로 냉각된 CH₂Cl₂(40 mL) 중의 에틸 3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)프로피오네이트(8.7 mL, 10 g, 45 mmol, 1 당량) 및 피리딘(9.0 mL, 8.8 g, 110 mmol, 2.5 당량)의 용액에 트리플루오로메탄 솔vens(9.0 mL, 15 g, 53 mmol, 1.2 당량)을 5 분에 걸쳐 가하였다. 얼음 배쓰를 제거한 후, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 이어서, 이 물질을 Et₂O(100 mL)에 채운 후, 0.1 M HCl(2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 탈수(무수 Na₂SO₄)시킨 후 농축(75°C)시켰다. 황색 오일의 생성물이 13.7 g(86%)의 수율로 얻어졌다. 상기 조생성물(13.3 g)을 플래쉬 실리카 걸(200 mm x 50 mm 직경)을 통하여 플래쉬 크로마토그래프(1000 mL의 9:1 Hex/EtOAc, 500 mL의 4:1 Hex/EtOAc)하였다. 생성물만을 함유한 분획을 수집하여 농축시켰다(75 °C). 12.3 g의 에틸 3-(4-트리플루오로메탄솔푸시-3-메톡시페닐)프로피오네이트를 거의 무색의 오일로 얻었다.

탈산소된 무수 DMF(60 mL) 중의 에틸 3-(4-트리플루오로메탄솔푸시-3-메톡시페닐)프로피오네이트(11.9 g, 33.4 mmol, 1 당량) 및 징크 시아나이드(7.8 g, 66.4 mmol, 2.0 당량)의 혼합물에 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(1.3 g, 1.1 mmol, 0.034 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 120 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 등록상표 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 포화 NaHCO₃(100 mL)로 수용액 및 H₂O(100 mL)로 희석하고 EtOAc(1 x 100 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기층을 H₂O(2 x 50 mL)로 세척하고, 탈수시킨 후(무수 Na₂SO₄) 농축하였다(75°C). 조생성물 6.99 g(89.7%)을 갈색 오일로 얻었다. 이를 플래쉬 실리카 걸(200 mm x 50 mm 직경)을 통하여 플래쉬 크로마토그래프(500 mL의 9:1 hex/EtOAc, 1500 mL의 3:1 hex/EtOAc)하였다. 생성물을 함유하는 분획을 농축(75°C)하여 에틸 3-(4-시아노-3-메톡시페닐)프로피오네이트 4.70 g(60.3%)을 백색 결정형 고체로 얻었다.

DMSO(60 mL) 중의 에틸 3-(4-시아노-3-메톡시페닐)프로피오네이트(3.17 g, 13.6 mmol, 1 당량) 및 소듐 시아나이드(2.00 g, 40.8 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 140 내지 180 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 2.5 시간 경과 후에, AcOH(2.1 mL)을 사용하여 pH 7로 조절된 H_2O (300 mL)에 채우고, Et_2O (1 x 150 mL)로 추출하였다. 유기층을 H_2O (2 x 50 mL)로 세척하고, 탈수시키고(무수 Na_2SO_4), 농축시켰다(75°C). 2.05 g(68.8 %)의 에틸 4-(4-시아노-3-하이드록시페닐)프로피오네이트가 담황색 결정형 고체로 얻어졌다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.42(1H, d), 7.40(1H, br s), 6.92(1H, d), 6.81(1H, dd), 4.15(2H, q), 2.94(2H, dd), 2.64(2H, dd), 1.25(3H, t).

b) (R)-2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페닐 글리시딜 에테르

상기 실시예 30(b)의 방법에 따라, 에틸 3-(4-시아노-3-하이드록시페닐)프로피오네이트(1.32 g, 6 mmol) 및 (R)-글리시딜 노실레이트(1.48 g, 5.71 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 1.35 g(86%)를 백색 고체로 제조하였다.

c) (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페닐)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 염산염

상기 실시예 30(c)의 방법에 따라, (R)-2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페닐 글리시딜 에테르(1.35 g, 4.9 mmol) 및 1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민(1.07 g, 5.39 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 9.82(1H, br m), 8.45(1H, br m), 7.7-7.8(4H), 7.3-7.48(4H), 6.82(2H, m), 5.68(1H, d), 4.82(1H, br m), 4.25(2H, m), 4.10(2H, q), 3.38-3.62(4H), 2.92(2H, t), 2.60(2H, t), 1.52(6H, d), 1.22(3H, t);

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 172.12, 160.11, 148.42, 133.23, 133.18, 132.39, 131.93, 129.70, 128.73, 127.96, 127.70, 127.48, 126.16, 125.91, 121.57, 116.45, 113.07, 100.11, 70.73, 65.62, 61.46, 60.61, 45.06, 44.22, 34.96, 31.17, 23.12, 22.94, 14.14.

실시예 35

(R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페닐)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 나트륨염의 제조

상기 실시예 34의 방법에 따라 (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페닐)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민(0.54 g, 1.14 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물을 510 mg를 백색 고체로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(1:1 \text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O})$ 7.6-7.8(4H), 7.40(3H, m), 7.34(1H, d), 7.00(1H, s), 6.90(1H, d), 4.10(2H, m), 4.00(1H, m), 2.83(6H, m), 2.39(2H, dd), 1.02(6H, d);

$^{13}\text{C-NMR}(1:1 \text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O})$ 180.57, 160.77, 151.51, 136.47, 133.76, 133.55, 132.28, 129.68, 129.07, 127.78, 127.49, 126.32, 125.77, 121.76, 117.58, 113.18, 98.30, 71.48, 69.08, 53.71, 46.56, 44.59, 38.98, 33.10, 26.11, 25.92.

실시예 36

(R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페닐)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 염산염의 제조

a) 에틸 4-(3-시아노-4-하이드록시페닐)부타노에이트

200 mL 의 CHCl_3 중의 얼음 냉각된 에틸 4-(4-하이드록시페닐)부타노에이트(16.73 g, 80.32 mmol) 용액에 브롬(4.15 mL , 80.8 mmol)을 가하였다. 냉각 배쓰를 제거하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 탈수한 후 농축하여 22.3 g(96.6%)의 에틸 4-(3-브로모-4-하이드록시페닐)부타노에이트를 결정성 고체로 얻었다.

172 mL 의 N-메틸-2-피롤리디논 중의 에틸 4-(3-브로모-4-하이드록시페닐)부타노에이트(19.8 g, 69 mmol) 용액에 CuCN (6.49 g, 72.4 mmol)을 가하였다. 상기 용액을 환류온도로 4시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 EtOAc 로 희석한 후 5% HCl 로 2회 염수로 1회 세척하고, 이어서 황산나트륨으로 탈수시킨 후 농축하였다. 용출액으로 60:40 헥산: EtOAc 를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하였다. 에틸 4-(3-시아노-4-하이드록시페닐)부타노에이트의 수율은 9.84 g(61%)이었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.67(1H, s), 7.24-7.29(2H), 7.94(1H, d), 4.14(2H, q), 2.59(2H, dd), 2.34(2H, dd), 1.91(2H, m), 1.28(3H, t).

b) (R)-2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페닐 글리시딜 에테르의 제조

상기 실시예 30(b)의 방법에 따라, 에틸 4-(3-시아노-4-하이드록시페닐)부타노에이트(0.93 g, 4 mmol) 및 (R)-글리시딜 노실레이트(1.00 g, 3.86 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 0.74 g(66%)를 백색 고체로 얻었다.

c) (R)-N-[2-하이드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페닐)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 염산염의 제조

상기 실시예 30(c)의 방법에 따라, (R)-2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페닐 글리시딜 에테르(0.72 g, 2.48 mmol) 및 1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민(0.52 g, 2.6 mmol)을 사용하여 표제 화합물 0.87 g(67%)을 백색 고체로 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) 9.8(1H, br m), 8.38(1H, br m), 7.73-7.8(4H), 7.44(2H, m), 7.36(1H, d), 7.22-7.28(3H), 6.9(1H, d), 4.8(1H, br m), 4.22(2H, m), 4.12(2H, q) 3.35-3.6(4H), 2.53(2H, dd), 2.26(2H, dd), 1.85(2H, m), 1.50(6H, d), 1.25(3H, t).

실시예 37

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 나트륨염의 제조

상기 실시예 33의 방법에 따라 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민(0.618 g, 1.17 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물 555 mg(90%)을 백색 고체로 얻었다.

¹H-NMR(d₆-DMSO) 7.86-7.94(3H), 7.78(1H, s), 7.59(1H, d), 7.48-7.54(3H), 7.42(1H, d), 7.25(1H, d), 4.22(3H, m), 3.0-3.28(4H, dd + br s), 2.60(2H, dd), 2.23(2H, dd), 1.81(2H, m), 1.24(6H, s).

실시예 38

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 염산염의 제조

a) 에틸 4-(2-시아노-3-하이드록시페닐)부타노에이트의 제조
2-플루오로-6-요오도벤조니트릴을 출발물질로 하여, 플루오로기를 t-부록시로 대체하고, 스즈끼 커플링 반응 및 에스테르 교환반응을 통하여 요오도기를 3-카브에톡시프로필 측쇄로 대체한 후, 산으로 상기 t-부록기를 최종적으로 제거하여, 상기 실시예 32에서와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 4 단계에 걸쳐 49%의 수율로 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) 7.84(1H, br s), 7.33(1H, dd), 6.87(1H, d), 6.82(1H, d), 4.16(2H, q), 2.83(2H, dd), 2.40(2H, dd), 2.02(2H, m), 1.28(3H, t); ¹³CNMR(CDCl₃) 174.28, 159.84, 146.57, 134.18, 120.98, 115.81, 114.05, 100.09, 61.09, 33.80, 33.77, 25.75, 14.29.

b) (R)-2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페닐 글리시딜 에테르의 제조

상기 실시예 1(a)의 방법에 따라, 에틸 4-(2-시아노-3-하이드록시페닐)부타노에이트(1.9 g, 7.33 mmol) 및 (R)-글리시딜 노실레이트(1.78 g, 7.6 mmol)을 사용하여 표제 화합물 1.70 g(80%)를 백색 고체로 얻었다.

c) (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 염산염의 제조

상기 실시예 1(b)의 방법에 따라, (R)-2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페닐 글리시딜 에테르(0.8 g, 2.77 mmol) 및 1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민(0.58 g, 2.9 mmol)을 사용하여 표제 화합물 1.07 g(74%)을 백색 고체로 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) 9.81(1H, br m), 8.40(1H, br m), 7.72-7.82(4H), 7.45(2H, m), 7.35(2H, m), 6.85(1H, d), 4.81(1H, br s), 4.24(2H, m), 4.12(2H, q), 3.55(2H, br m), 3.40(2H, s), 2.77(2H, dd), 2.33(2H, dd), 1.95(2H, m), 1.51(6H, d), 1.24(3H, t);

¹³C-NMR(CDCl₃) 173.15, 160.64, 147.29, 134.05, 133.42, 132.64, 132.16, 129.95, 128.99, 128.21, 127.95, 127.73, 126.42, 126.17, 122.26, 115.62, 110.50, 102.70, 70.94, 65.79, 61.68, 60.63, 45.31, 44.46, 33.74, 33.66, 25.77, 23.36, 25.77, 23.36, 23.18, 14.42.

실시예 39

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민 나트륨 염의 제조

상기 실시예 33의 방법에 따라 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민(0.687 g, 1.3 mmol)을 가수분해하여 표제 화합물 502 mg(80%)를 백색 고체로 얻었다.

¹H-NMR(D₂O) 7.00(5H, m), 6.70(3H, m), 6.53(1H, d), 6.22(1H, d), 3.70(1H, br s), 3.52(2H, br s), 2.21-2.37(6H, m), 1.92(2H, m), 1.54(2H, m), 0.53(5H, br s);

¹³C-NMR(D₂O) 176.89, 154.86, 142.43, 130.24, 129.08, 127.58, 126.29, 123.66, 123.13, 121.91, 121.67, 120.21, 119.65, 116.37, 110.99, 104.04, 94.82, 65.87, 63.21, 60.58, 47.80, 40.61, 38.94, 31.64, 28.23, 21.29, 20.35.

실시예 40

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카브에톡시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프

틸) 에틸아민

a) 에틸-3-(2-시아노-4-히드록시페닐)프로페노에이트

1000 mL의 아세토니트릴 및 300 mL의 물 중의 158.1 g(0.8 mol)의 2-시아노-4-브로모페놀, 88.11 g(0.88 mol)의 에틸 메타크릴레이트, 36.5 g(0.12 mol)의 tri-o-톨릴포스핀 및 110.6 g(0.8 mol)의 탄산칼륨의 용액을 교반하고, 교대로 진공하에서 플라스크를 진공화한 후 플라스크를 질소로 채워 3회 털기하였다. 질소 하에서, 9 g(0.04 mol)의 팔라듐(II) 아세테이트를 가한 후 혼합물을 7 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 500 mL의 물로 희석한 후 진한 염산으로 pH를 3-4로 조절하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 용액을 황산나트륨으로 털수시키고, 여과한 후 약 500 mL로 농축시켰다. 생성된 슬러리를 4 L의 MeCN에 용해시키고, 환류온도로 가열시킨 후 1 인치(2.54 cm) 셀라이트 패드에 부었다. 반응물을 약 1.5 L로 농축시킨 후 실온까지 철야로 냉각시켰다. 상기 용액을 여과한 후 고체를 진공에서 건조시켜 150 g의 백색 고체(86%)를 얻었다. 실시예 30 및 31에 기재된 공정을 따라서 표제 화합물을 얻었다.

본 발명의 화합물을 포함하는 제약 제제는 다양한 형태로, 여러가지 부형제와 함께 제조될 수 있다. 이러한 제제의 예들을 아래에 제시한다.

실시예 41

흡입 제제

화학식 (I)의 화합물(1 내지 100 mg)을 사용을 위하여 의도된 양의 약제를 전달하는 계량된 용량 흡입기 (metered dose inhaler)로부터 에어졸화하였다.

실시예 42

정제 제제

	정제/성분	정제 1개 당 양
1	활성 성분(화학식 (I)의 화합물)	40 mg
2	옥수수 전분	20 mg
3	알긴산	20 mg
4	알긴산나트륨	20 mg
5	스테아르산마그네슘	13 mg

정제 제제 공정

성분 1, 2, 3 및 4를 적절한 막서/블렌더내에서 블렌딩하였다. 덩어리가 습윤된 과립형으로 변환될 수 있는 농도로 될 때까지 각각의 부가 후에 조심스럽게 혼합하면서 충분한 물을 상기 블렌드에 분획씩 가하였다. 상기 습윤된 덩어리를 No. 8 메쉬(2.38 mm) 스크린을 사용하는 진동하는 과립기를 통과시켜 과립으로 변환시켰다. 이어서, 습윤된 과립을 140 °F(60°C)의 오븐에서 건조될 때까지 건조시켰다. 건조된 과립을 성분 5로 윤활처리한 후 적절한 정제 프레스상에서 압착하였다.

실시예 43

비경구 제제

적절한 양의 화학식 (I)의 화합물을 가열하면서 폴리에틸렌 그리콜에 용해시켜 비경구 투여용 제약 조성물을 제조하였다. 이어서, 이 용액을 주사용으로 물로 (100 mL 까지) 희석하였다. 이어서, 상기 용액을 0.22 마이크로미터 막 필터를 통해 여과하여 멀균시키고 멀균 용기에 봉입하였다.

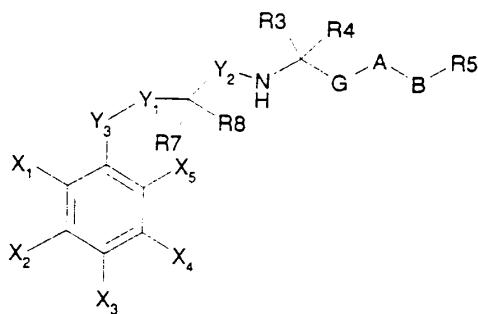
본 명세서에 인용된 특허 및 특허 출원에 한정되는 것은 아니지만 이를 포함한 모든 문헌이 각각의 개별적인 문헌이 특별하게 또는 개별적으로 참고문헌으로 포함되는 것으로 표시되는 것처럼 본원에 참고문헌으로 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 및 복합체.

〈화학식 (I)〉



상기식에서,

Y_1 은 공유결합, C_{1-4} 알킬로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 4개 이하의 알킬렌 또는 알케닐렌, 또는 0이고,

Y_2 는 C_{1-4} 알킬 또는 할로알킬로 치환되거나 비치환된 메틸렌이며,

Y_3 은 공유결합 또는 0, S, $N-R^{IV}$ 또는 C_{1-4} 알킬렌-0, C_{1-4} 알킬렌-S, C_{1-4} 알킬렌- $N-R^{IV}$ 이고,

R_3 및 R_4 는 독립적으로 메틸 또는 에틸이거나, 또는 함께 시클로프로필을 형성하며,

R_5 는 OH, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(CH_2)_nCO_2R^{IV}$ 및 $0-(CH_2)_nCO_2R^{IV}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴 또는 융합된 아릴, 디하이드로 또는 테트라하이드로 융합된 아릴이거나(여기서, n은 0 내지 3의 정수이고 R^{IV} 는 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨),

또는 R_5 는 헤테로아릴 또는 융합된 헤테로아릴이고(여기서, 헤테로-고리는 N, O 또는 S를 함유하고, OH, OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, OSO_2R^{IV} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nCO_2R^{IV}$ 및 $0-(CH_2)_nCO_2R^{IV}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 방향족, 디하이드로 또는 테트라하이드로임),

G 는 공유결합, CHR_6 또는 $C-R_6$ 이며(여기서, R_6 은 H, OH 또는 0{케톤을 형성}임),

R_7 은 H, OH 또는 $0-C_{1-4}$ 알킬이고, R_8 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_7 과 R_8 이 함께 케톤을 형성하고,

A 및 B는 하나의 결합, CH_2 , NH, O, S 및 C=O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며(단, A와 B 중의 하나는 CH_2 및 NH로부터 선택되거나, A와 B가 함께 하나의 결합을 형성하거나, 또는 A-B 부분이 $CH=CH$ 또는 $C\equiv C$ 를 나타냄),

X_1 및 X_5 는 H, 할로겐, CN, NO_2 , C_{1-4} 알킬, 시클로알킬, CH_2 -아릴 및 CH_2 -헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(단, X_1 과 X_5 중의 하나는 H임),

X_2 , X_3 및 X_4 는 H, 할로겐, $0-C_{1-4}$ 알킬, 0 -아릴, 0 -헤테로아릴, CH_2 -아릴, CH_2 -헤테로아릴, 알킬, $C(O)$ 아릴, $C(O)$ 헤테로아릴, $CH(OH)$ 아릴, $CH(OH)$ 헤테로아릴 및 J-K로 이루어진 군으로부터 선택되며,

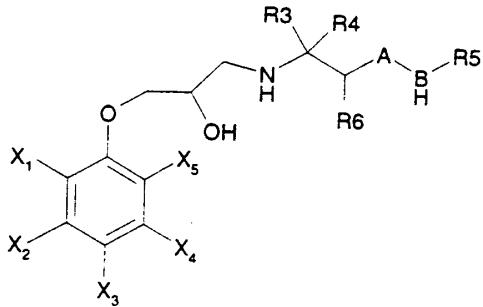
J는 공유결합, 또는 C_{1-4} 알킬, OH, 0(케톤을 형성), 아릴, 헤테로아릴 및 $NR'R''$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 5개 이하의 알킬렌, 0 -알킬렌 또는 알케닐렌이고(여기서, R' 및 R'' 은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $C(O)$ 알킬, $C(O)$ 아릴 및 $C(O)$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),

K는 CO_2R^{IV} , OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

첨구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물.

〈화학식 (II)〉



상기식에서,

R₃ 및 R₄는 독립적으로 메틸 또는 에틸이거나, 또는 함께 시클로프로필을 형성하고,

R₅는 OH, 할로겐, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₃₋₆시클로알킬, OSO₂R^{IV}, CN, NO₂, OCF₃, CF₃ 및 CH₂CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴 또는 융합된 아릴, 또는 디히드로 또는 테트라히드로 융합된 아릴이거나(여기서, R^{IV}는 H, C₁₋₄알킬 및 C₃₋₆시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨),

또는 R₅는 헤테로아릴 또는 융합된 헤테로아릴이고(여기서, 헤테로-고리는 N, O 또는 S를 함유하고, OH, OCH₃, CH(CH₃)₂, 할로겐, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₃₋₆시클로알킬, CN, NO₂, OCF₃, CF₃ 및 CH₂CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 방향족, 디히드로 또는 테트라히드로임),

R₆은 H, OH 또는 O(케톤을 형성)이며,

A 및 B는 하나의 결합, CH₂, NH, O, S 및 C=O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며(단, A와 B 중의 하나는 CH₂ 및 NH로부터 선택되거나, A와 B가 함께 하나의 결합을 형성하거나, 또는 A-B 부분이 CH=CH 또는 C≡C를 나타냄),

X₁ 및 X₅는 H, 할로겐, CN, NO₂, C₁₋₄알킬, 시클로알킬, CH₂-아릴 및 CH₂-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(단, X₁과 X₅ 중의 하나는 H임),

X₂, X₃ 및 X₄는 H, 할로겐, O-C₁₋₄알킬, O-아릴, O-헤테로아릴, CH₂-아릴, CH₂-헤테로아릴, 알킬, C(O)아릴, C(O)헤테로아릴, CH(OH)아릴, CH(OH)헤테로아릴 및 J-K로 이루어진 군으로부터 선택되며,

J는 공유결합, 또는 C₁₋₄알킬, OH, O(케톤을 형성), 아릴, 헤테로아릴 및 NR'R"으로 구성된 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 5개 이하의 알킬렌, O-알킬렌 또는 알케닐렌이고(여기서, R' 및 R"은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C(O)알킬, C(O)아릴 및 C(O)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨),

K는 CO₂H, CO₂R^{IV}, OH 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

첨구항 3

제2항에 있어서, R₅가 OCH₃, CH₂CH₃, 할로겐, C₃₋₆헤테로시클로알킬, CN, NO₂, OCF₃, CF₃ 및 CH₂CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴 또는 융합된 아릴, 디히드로 또는 테트라히드로 융합된 아릴이거나, 또는 R₅가 헤테로아릴 또는 융합된 헤테로아릴이고(여기서, 헤테로-고리는 N, O 또는 S를 함유하고, OCH₃, 할로겐, C₁₋₄알킬, CN, NO₂, OCF₃, CF₃ 및 CH₂CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 방향족, 디히드로 또는 테트라히드로임),

R₆은 H이며,

A 및 B는 하나의 결합, CH₂, NH, O, S 및 C=O로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며(단, A와 B 중의 하나는 CH₂ 및 NH로부터 선택되거나, 또는 A와 B가 함께 하나의 결합을 형성함),

X₁ 및 X₅는 Cl, F, CN 및 NO₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(단, X₁과 X₅ 중의 하나는 H임),

X₂, X₃ 및 X₄는 H, F, Cl, CN, O-아릴, O-헤테로아릴, CH₂-아릴, CH₂-헤테로아릴, C(O)아릴, C(O)헤테로아릴, CH(OH)아릴, CH(OH)헤테로아릴 및 J-K로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며,

J는 공유결합, 또는 C₁₋₄알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 NR'R"으로 구성된 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 5개 이하의 알킬렌, O-알킬렌 또는 알케닐렌이고(여기서, R' 및 R"은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C(O)알킬, C(O)아릴 및 C(O)헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),

K는 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{IV}}$ 인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R_5 가 페닐, 나프틸, 헤테로아릴 또는 융합된 헤테로아릴이고(여기서, 헤테로 고리는 N, O 또는 S를 함유하고, 할로겐, OCH_3 , C_{1-4} 알킬 및 CF_3 로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 치환기로 치환되거나 비치환된 방향족, 디히드로 또는 테트라히드로임),

R_6 은 H이며,

A 및 B는 하나의 결합, CH_2 또는 0로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 A와 B가 함께 하나의 결합을 형성하고,

X_1 및 X_5 는 독립적으로 Cl , CN 또는 NO_2 이고(단, X_1 과 X_5 중의 하나는 H임),

X_2 또는 X_3 또는 X_4 는 H, Cl, CN 또는 J-K이며,

J는 공유결합, 또는 아릴, 헤테로아릴 또는 $\text{NR}'\text{R}''$ 으로 치환되거나 비치환된 탄소 원자 5개 이하의 알킬렌 또는 알케닐렌이고(여기서, R' 및 R'' 은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}(0)$ 알킬, $\text{C}(0)$ 아릴 및 $\text{C}(0)$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨),

K는 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{IV}}$ 인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카보에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카보에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카브에톡시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-(2-페닐-2-R,S-메톡시카보닐에틸))페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-(2-페닐-2-R,S-카복시에틸))페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-메톡시카보닐에틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-메톡시카보닐에틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-카복시에틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-카복시에틸)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-(3-히드록시)프로필)페녹시]-프로판-2-올;

(R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-(2-히드록시)에틸)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-(2-시아노)에틸)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-메틸 2-[4-[3-[2-(4-메톡시페닐)-1, 1-디메틸에틸아미노]-2-히드록시프로록시)벤조일벤조에이트;
 (R)-2-[4-[3-[2-(4-메톡시페닐)-1, 1-디메틸에틸아미노]-2-히드록시프로록시)벤조일벤조산;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-시아노메틸)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-시아노)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐에틸아미노]-3-[(2-니트로-4-시아노)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-니트로-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-니트로-4-카복시메틸)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(4-카복시)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-시아노-4-에톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-시아노-4-카복시메틸)페녹시]-프로판-2-올;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(4-메톡시카보닐에틸)페녹시]-프로판-2-올;
 N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-에톡시카보닐-2-[메틸솔포닐]아미노]페녹시]프로필]-1, 1-디메틸-2-[4-메톡시페닐]에틸아민;
 N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[프탈이미도]페녹시]프로필]-1, 1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민;
 N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-카복시-2-[[2-카복시]페닐]카보닐]아미노]에틸]페녹시]프로필]-1, 1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민;
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-(2-아미노페녹시)-4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올; 및
 (R)-1-[1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-(2-아미노페녹시)-4-카복시)페녹시]-프로판-2-올로 이
 루어진 군으로부터 선택된 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 및 복합체.

청구항 6

제5항에 있어서,

(R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카보에톡시에틸)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
 (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1, 1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;

- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카브에톡시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-(2-아미노페녹시)-4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올;
- (R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-(4-(2-페닐-2-R,S-메톡시카보닐에틸)페녹시]-프로판-2-올;
- (R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;
- (R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-벤질-4-카복시메틸)페녹시]-프로판-2-올;
- (R)-메틸 2-[4-[3-[2-(4-메톡시페닐)-1,1-디메틸에틸아미노]-2-히드록시프로록시]벤조일벤조에이트;
- (R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-시아노-4-에톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;
- (R)-1-[1,1-디메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]-3-[(2-니트로-4-메톡시카보닐메틸)페녹시]-프로판-2-올;
- (R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(4-메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올;
- N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-에톡시카보닐-2-[메틸술포닐]아미노]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[4-메톡시페닐]에틸아민;
- N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[프탈이미도]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민; 및
- N-[2R-히드록시-3-[2-니트로-4-[2S-메톡시카보닐-2-[[2-카복시]페닐]카보닐]아미노]에틸]페녹시]프로필]-1,1-디메틸-2-[나프틸]에틸아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 및 복합체.

청구항 7

제6항에 있어서,

- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카보에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카브에톡시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(3-카복시프로필)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(2-카브에톡시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-3-(2-카복시에틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(카브에톡시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-5-(카복시메틸)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-N-[2-히드록시-3-(2-시아노-4-(2-카브에톡시-트란스-에틸렌)페녹시)프로필]-1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아민;
- (R)-1-[1,1-디메틸-2-(2-나프틸)에틸아미노]-3-[(3-(2-아미노페녹시)-4-(메톡시카보닐)페녹시]-프로판-2-올로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 및 제약상 허용되는 그의 염 및 복합체.

청구항 8

비정상적인 뼈 또는 무기를 항상성 특징을 갖는 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 9

칼슘 수용체의 길항이 필요한 대상에 제1항의 화합물을 유효량 투여하는 것을 포함하는 칼슘 수용체 길항 (antagonizing) 방법.

청구항 10

비정상적인 뼈 또는 무기를 항상성 특징을 갖는 질병 또는 질환의 치료가 필요한 대상에 제1항의 화합물을 유효량 투여하는 것을 포함하는, 비정상적인 뼈 또는 무기를 항상성 특징을 갖는 질병 또는 질환의 치료 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 뼈 또는 무기를 질병 또는 질환이 골육종, 치근막 질병, 골절 치료, 골관절염, 류마티스성 관절염, 파제트 병, 체액성 과다칼슘혈증, 악성 종양 및 골다공증으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 뼈 또는 무기를 질병 또는 질환이 골다공증인 방법.

청구항 13

치료가 필요한 대상에 제1항의 화합물을 유효량 투여하는 것을 포함하는 혈청 부갑상선 수준을 증가시키는 방법.

청구항 14

비정상적인 뼈 또는 무기를 항상성 특징을 갖는 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물의 용도.