



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월21일
(11) 등록번호 10-0908438
(24) 등록일자 2009년07월13일

(51) Int. Cl.

C07C 215/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2004-7007123

(22) 출원일자 2002년11월12일

심사청구일자 2007년11월09일

(85) 번역문제출일자 2004년05월11일

(65) 공개번호 10-2005-0044400

(43) 공개일자 2005년05월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2002/036237

(87) 국제공개번호 wo 2003/042164

국제공개일자 2003년05월22일

(30) 우선권주장

60/338,194 2001년11월13일 미국(US)

60/343,771 2001년12월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US04894219 A1*

WO2001042193 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

세라밴스 인코포레이티드

미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코 게이 트웨이 불러바드 901

(72) 발명자

모런 에드먼드 제이.

미국 캘리포니아 94127 샌프란시스코 차베스 131

제이콥슨 존 알.

미국 캘리포니아 94402 산마테오 오크 밸리 로드 16

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 정세준

(54) 아릴 아닐린 β_2 아드레날린 수용체 작용제

(57) 요약

본 발명은 신규한 β_2 아드레날린 수용체 작용제인 화학식 1의 화합물을 제공한다: 여기에서, R1-R13 및 w는 본 명세서에 기재되어 있는 임의의 값이다. 본 발명은 또한 그러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, β_2 아드레날린 수용체 활성화와 관련이 있는 질병을 치료하기 위해 그러한 화합물을 사용하는 방법, 및 그러한 화합물을 제조하는 방법 및 그러한 제조에 유용한 중간체를 제공한다.

(72) 발명자

리드베터 마이클 알.

미국 캘리포니아 94577 산린드로 베버리 애비뉴
335

노드웰 매튜 비.

캐나다 브이5엘 3티7 브리티쉬 콜롬비아 밴쿠버 코
튼 드라이브 1346 #8

트랩 셴 쥐.

미국 캘리포니아 94107 샌프란시스코 데 하로 1112

에이젠 제임스

미국 캘리포니아 94010 버얼링감 캘리포니아 드라
이브 1311

처치 티모씨 제이.

미국 캘리포니아 94403 산마테오 파사데나 드라이
브 3913

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

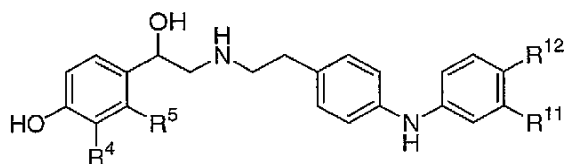
청구항 48

삭제

청구항 49

하기 화학식 2의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 또는 그 입체이성질체:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R^4 및 R^5 는 함께 $-NHC(=O)CH=CH-$ 이고;

R^{11} 은 클로로, $-CN$, 및 $-CH_2NH_2$ 로부터 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이고;

R^{12} 는 $-OCH_3$ 이다.

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

제 49 항에 있어서, 상기 화합물은 히드록시기가 결합되어 있는 키랄 센터에서 (R) 배위인 입체이성질체의 함량이 히드록시기가 결합되어 있는 키랄 센터에서 (S) 배위인 입체이성질체의 함량보다 더 큰 입체이성질체 혼합물인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 54

제 49 항에 있어서, 상기 화합물은 히드록시기가 결합되어 있는 키랄 센터에서 (R) 배위를 갖는 입체이성질체인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 55

제 49 항에 있어서, 상기 화합물은

$N\{2-[4-(3\text{-페닐-4-메톡시페닐})\text{아미노페닐}]에틸\}-(R)\text{-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민}$;

$N\{2-[4-(3-(4\text{-아미노메틸페닐})\text{-4-메톡시페닐})\text{아미노페닐}]에틸\}-(R)\text{-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민}$;

$N\{2-[4-(3-(3\text{-시아노페닐})\text{-4-메톡시페닐})\text{아미노페닐}]에틸\}-(R)\text{-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민}$; 및

$N\{2-[4-(3-(3\text{-클로로페닐})\text{-4-메톡시페닐})\text{아미노페닐}]에틸\}-(R)\text{-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민}$.

일)에틸아민에서 선택되거나

약제학적으로 허용 가능한 그의 염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 56

제 49 항에 있어서, 상기 화합물은 N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 57

제 49 항에 있어서, 상기 화합물은 N-{2-[4-(3-(3-클로로페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 신규한 β_2 아드레날린 수용체 작용제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 그러한 화합물을 이용하여 β_2 아드레날린 수용체 활성화와 관련된 질병을 치료하는 방법, 및 그러한 화합물을 제조하는데 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

배경기술

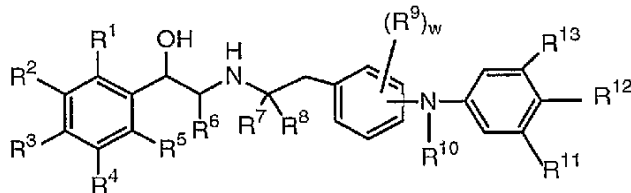
- <2> β_2 아드레날린 수용체 작용제는 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(만성 기관지염 및 폐기종)과 같은 폐 질환의 치료에 효과적인 약물로서 알려져 있다. β_2 아드레날린 수용체 작용제는 또한 조기분만(pre-term labor)을 치료하는데 유용하고, 신경병적 질환 및 심장 질환을 치료하는데 매우 유용하다. 소정의 β_2 아드레날린 수용체 작용제에서 얻어지는 그러한 성공에도 불구하고, 현재의 약물은 바람직한 효능, 선택성, 개시 속도, 및/또는 지속적인 작용을 갖지 못하고 있는 실정이다. 그러므로, 향상된 특성을 갖는 다른 β_2 아드레날린 수용체 작용제가 필요하다. 바람직한 약물은 향상된 지속시간, 역가(potency), 선택성, 및/또는 개시를 가질 수 있다.

발명의 상세한 설명

- <3> 발명의 요약

- <4> 본 발명은 β_2 아드레날린 수용체 작용제 활성을 갖는 신규 화합물을 제공한다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 그 염, 그 용매화물, 또는 그 입체이성질체를 제공한다:

화학식 1

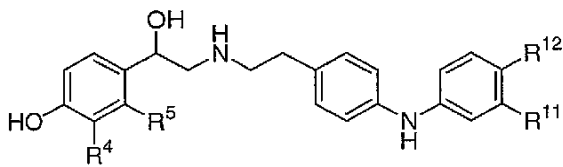


- <5>
- <6> 상기 화학식 1에서,
- <7> R^1 - R^5 각각은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 R^a 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고;
- <8> 또는 R^1 및 R^2 , R^2 및 R^3 , R^3 및 R^4 , 또는 R^4 및 R^5 는 함께 결합하여 $-C(R^d)=C(R^d)C(=O)NR^d-$, $-CR^dR^d-CR^dR^d-C(=O)NR^d-$, $-NR^dC(=O)C(R^d)=C(R^d)-$, $-NR^dC(=O)CR^dR^d-CR^dR^d-$, $-NR^dC(=O)S-$, $-SC(=O)NR^d-$, $-(CR^dR^d)_p-$, $-S(CR^dR^d)_q-$, $-(CR^dR^d)_qS-$, $-S(CR^dR^d)_rO-$, $-O(CR^dR^d)_rS-$, 및 $-NHC(R^j)=C(R^k)-$ 로 구성된 그룹에서 선택된 기를 형성하고;
- <9> R^6 는 수소, 알킬, 또는 알콕시이고;
- <10> R^7 은 수소 또는 알킬이고;
- <11> R^8 은 수소 또는 알킬이거나; R^8 은 R^9 과 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 이고;

- <12> R^9 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 R^a 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되거나, R^9 은 R^8 과 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 이고;
- <13> R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;
- <14> R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 은 각각 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-NO_2$, 할로, $-NR^dR^e$, $-C(=O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-OC(=O)R^d$, $-CN$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)OR^e$, $-NR^dC(=O)NR^dR^e$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-NR^d-NR^d-C(=O)R^d$, $-NR^d-N=CR^dR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$, 및 $-S(O)_2NR^dR^e$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고,
- <15> 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 결합된 원자와 함께, 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c 로 선택적으로 치환될 수 있는 융합된 벤조환을 형성하고;
- <16> 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 결합된 원자와 함께, 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- <17> 상기의 R^1-R^6 , R^9 , 및 $R^{11}-R^{13}$ 에서, 각각의 알킬, 알케닐, 및 알키닐은 R^h 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기 또는 R^m 으로 선택적으로 치환되고; 상기의 R^1-R^6 , R^9 , 및 $R^{11}-R^{13}$ 에서, 각각의 아릴 및 헤테로아릴은 R^c 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 R^b 및 R^c 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- <18> 각각의 R^a 는 독립적으로 $-OR^d$, $-NO_2$, 할로, $-S(O)_mR^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)_mNR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-O(CR^fR^g)_nNR^dR^e$, $-C(=O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-CO_2(CR^fR^g)_nCONR^dR^e$, $-OC(=O)R^d$, $-CN$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)OR^e$, $-NR^dC(=O)NR^dR^e$, $-CR^d(=N-OR^e)$, $-CF_3$, 또는 $-OCF_3$ 이고;
- <19> 각각의 R^b 는 독립적으로 R^a , 옥소, 또는 $=N-OR^e$ 이고;
- <20> 각각의 R^c 는 독립적으로 R^a , 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고; 여기에서 각각의 알킬, 알케닐, 및 알키닐은 R^b 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- <21> 각각의 R^d 및 R^e 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴이거나(여기에서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴은 R^h 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된다); R^d 및 R^e 는 그들이 결합된 자와 함께 5 내지 7 개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 여기에서 헤테로시클릭 고리는 산소, 황, 또는 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 부가적인 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고;
- <22> 각각의 R^f 및 R^g 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴이거나(여기에서, 각각의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 R^h 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된다); R^f 및 R^g 는 그들이 결합된 탄소원자와 함께 5 내지 7 개의 고리 원자를 갖는 고리를 형성하며, 여기에서 고리는 산소, 황, 또는 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고;
- <23> 각각의 R^h 는 독립적으로 할로, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, $-S-C_{1-8}$ 알킬, 아릴, (아릴)- C_{1-6} 알킬, (아릴)- C_{1-8} 알콕시, 헤테로아릴, (헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, (헤테로아릴)- C_{1-8} 알콕시, 히드록시, 아미노, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-OC(=O)C_{1-6}알킬$, $-C(=O)C_{1-6}알킬$, $-C(=O)OC_{1-6}알킬$, $-NHC(=O)C_{1-6}알킬$, $-C(=O)NHC_{1-6}알킬$, 카르복시, 니트로, $-CN$, 또는 $-CF_3$ 이고;

- <24> R^j 및 R^k 는 그들이 결합된 탄소원자와 함께, 1, 2, 3, 또는 4 개의 R^c 로 선택적으로 치환된 페닐 고리를 형성하고;
- <25> 각각의 R^m 은 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴이고; 여기에서, 각각의 아릴 및 헤테로아릴은 R^c 로 구성된 그룹으로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 R^b 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- <26> m은 0, 1, 또는 2이고;
- <27> n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;
- <28> p는 3, 4, 또는 5이고;
- <29> q는 2, 3, 또는 4이고;
- <30> r은 1, 2, 또는 3이며;
- <31> w는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.
- <32> 본 발명은 또한 하기 화학식 2의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염, 그 용매화물, 또는 그 입체이성 질체를 제공한다:

화학식 2



- <33>
- <34> 상기 화학식 2에서,
- <35> R^4 는 $-CH_2OH$ 또는 $-NHCHO$ 이고 R^5 는 수소이거나; R^4 및 R^5 는 함께 $-NHC(=O)CH=CH-$ 이고;
- <36> R^{11} 은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 각각의 페닐은 할로, $-OR^d$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R^d$, $-C(=O)R^d$, $-C(=O)NR^dR^e$, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 상기 C_{1-3} 알킬은 카르복시, 히드록시, 및 아미노로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^d 및 R^e 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고; 상기 각각의 헤테로아릴은 1 또는 2 개의 C_{1-3} 알킬 치환기로 선택적으로 치환되며;
- <37> R^{12} 는 수소 또는 $-OC_{1-6}$ 알킬이다.
- <38> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <39> 본 발명은 또한, 포유류에게 치료학적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 β_2 아드레날린 수용체 활성화와 관련된 질병 또는 상태(예: 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환과 같은 폐 질환, 조기 분만, 신경병적 질환, 심장 이상, 또는 염증)을 치료하는 방법을 제공한다.
- <40> 본 발명은 또한, 포유류에게 치료학적으로 유효한 양의 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 β_2 아드레날린 수용체 활성화와 관련된 질병 또는 상태(예: 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환과 같은 폐 질환, pre-term labor, 신경병적 질환, 심장 이상, 또는 염증)을 치료하는 방법을 제공한다.
- <41> 본 발명은 또한 조정된 양의 본 발명의 화합물로 β_2 아드레날린 수용체를 자극시키는 것을 포함하는, β_2 아드레날린 수용체를 조절하는 방법을 제공한다.

- <42> 별도의 구별되는 측면에서, 본 발명은 또한 합성 방법 및 여기에 기재된 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 화학식 3, 화학식 4, 및 화학식 7의 화합물을 포함한 신규 중간체를 제공한다.
- <43> 본 발명은 또한 여기에 기재된 본 발명의 화합물의, 포유류의 β_2 아드레날린 수용체 활성화와 관련된 질병 또는 상태(예: 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환과 같은 폐 질환, 조기분만, 신경병적 질환, 심장 이상, 또는 염증)의 치료용 제제 또는 의약을 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 용도뿐만 아니라 의학적 치료를 하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- <44> **발명의 상세한 설명**
- <45> 본 발명의 화합물, 조성물, 및 방법을 기재할 때, 하기 용어는 달리 나타내지 않았다면 다음과 같은 의미를 갖는다.
- <46> 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 또는 그들의 조합의 일가의 포화 탄화수소 그룹을 말한다. 그러한 알킬기는 바람직하게는 1 내지 20 개의 탄소 원자; 보다 바람직하게는 1 내지 8 개의 탄소 원자; 그리고 더욱 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다. 대표적인 알킬기로는 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등이 있다.
- <47> 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합, 전형적으로는 1 또는 2 개의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 선형 또는 분지형 또는 이들의 조합의 일가의 불포화 탄화수소 그룹을 말한다. 그러한 알케닐기는 바람직하게는 2 내지 20 개의 탄소 원자; 보다 바람직하게는 2 내지 8 개의 탄소 원자; 그리고 더욱 바람직하게는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 함유한다. 대표적인 알케닐기로는 예를 들어, 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 부트-2-에닐, n-펜트-2-에닐, n-헥스-2-에닐, n-헵트-2-에닐, n-옥트-2-에닐, n-논-2-에닐, n-데크-4-에닐, n-데크-2,4-디에닐 등이 있다.
- <48> 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합, 전형적으로는 1 개의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 선형 또는 분지형 또는 이들의 조합의 일가의 불포화 탄화수소 그룹을 말한다. 그러한 알키닐기는 바람직하게는 2 내지 20 개의 탄소 원자; 보다 바람직하게는 2 내지 8 개의 탄소 원자; 그리고 더욱 바람직하게는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 함유한다. 대표적인 알키닐기로는 예를 들어, 에티닐, 프로파질, 부트-2-이닐 등이 있다.
- <49> 용어 "알콕시"는 화학식 -OR 기를 말하며, 여기서 R은 여기에서 정의된 바와 같은 알킬기를 말한다. 대표적인 알콕시기로는 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시 등이 있다.
- <50> 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 멀티시클릭인 일가의 포화 탄소환 그룹을 말한다. 그러한 시클로알킬기의 각각의 고리는 바람직하게는 3 개 내지 10 개의 탄소원자를 함유한다. 이 용어는 또한, 그 그룹의 부착지점이 비방향성(시클로알킬) 부분에 있는, 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합된 시클로알킬기를 포함한다. 대표적인 시클로알킬기로는 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프트-2-일, 데카하이드로나프틸, 인단-1-일, 아다만틸, 노르보닐 등이 있다.
- <51> 용어 "아릴"은 적어도 하나의 고리가 방향성인 모노시클릭 또는 멀티시클릭(즉, 융합)인 일가의 카보시클릭기를 말한다. 그러한 아릴기는 바람직하게는 6 내지 20 개의 탄소원자; 보다 바람직하게는 6 내지 10 개의 탄소 원자를 함유한다. 이 용어는, 부착지점이 방향성 고리에 존재한다면, 하나 이상의 고리가 비방향성인 멀티시클릭 탄소환 시스템을 포함한다. 대표적인 아릴기로는 예를 들어, 페닐, 나프틸, 아줄레닐, 인단-5-일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프트-6-일 등이 있다.
- <52> 용어 "헤테로아릴"은 모노시클릭 또는 멀티시클릭(즉, 융합)인, N, S, 및 O에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 또는 바람직하게는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유하는 일가의 방향족 그룹을 말한다. 그러한 헤테로아릴기는 바람직하게는 5 내지 20 개의 원자; 보다 바람직하게는 5 내지 10 개의 원자를 함유한다. 이러한 용어는 또한 부착지점이 그 그룹의 방향성(헤테로아릴) 부분에 존재하는, 시클로알킬 또는 아릴기에 융합된 헤테로아릴기를 포함한다. 대표적인 헤테로아릴기로는 예를 들어 피롤릴, 이소자졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리딜(또는 동일한 의미인 피리디닐), 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퓨라닐, 트라이지닐, 티에닐, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 벤즈사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜닐, 퀴놀릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴 등이 있다.
- <53> 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 고리"는 N(X), S, 및 O(여기서, X는 독립적으로 수소 또는 알킬이다)에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자, 바람직하게는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 또는 멀

티시클릭(즉, 융합 또는 브릿지(bridge)됨)인, 포화 또는 부분적으로 불포화된 시클릭 비-방향성 그룹을 말한다. 그러한 헤테로시클릭기는 바람직하게는 3 내지 20 개의 원자; 보다 바람직하게는 3 내지 10 개의 원자를 함유한다. 이 용어는 또한 하나 이상의 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴기에 융합된 그러한 헤테로시클릭기를 포함한다. 헤테로시클릭기의 부착 지점은 그 기의 헤테로시클릭, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 부분의 임의의 탄소 또는 질소일 수 있다. 대표적인 헤테로시클릭기로는 예를 들어, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 이미다졸리딘, 몰폴리닐, 인돌린-3-일, 2-이미다졸리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일, 퀴놀리딘, 2-옥소벤조피란 등이 있다.

<54> 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 말한다.

<55> 용어 "옥소"는 화학식 =O 기를 말한다.

<56> 용어 "치료학적으로 유효한 양"은 치료가 필요한 환자에게 투여 시 치료 효과를 나타내기 위해 충분한 양을 말한다.

<57> 여기에 사용된 용어 "치료"는 포유류(특히 인간)와 같은 환자의 질병 또는 의학적 상태의 치료를 말하며, 하기 사항을 포함한다:

<58> (a) 질병 또는 의학적 상태가 일어나는 것을 막는 단계, 즉 환자의 예방적 치료;

<59> (b) 질병 또는 의학적 상태를 호전시키는 단계, 즉 환자의 질병 또는 의학적 상태를 제거하거나 퇴화시키는 것;

<60> (c) 질병 또는 의학적 상태를 억제하는 단계, 즉 환자의 질병 또는 의학적 상태의 진행을 늦추거나 정지시키는 것; 또는

<61> (d) 환자의 질병 또는 의학적 상태의 증상을 완화시키는 것.

<62> 어구 " β_2 아드레날린 수용체 활성화와 관련 있는 질병 또는 상태"는 β_2 아드레날린 수용체 활성화와 관련이 있다고 현재 알려져 있거나 미래에 밝혀질 모든 질병 및/또는 상태를 포함한다. 그러한 질병 상태는 신경병 질환 및 심장 질환뿐만 아니라 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(만성 기관지염 및 폐기종 포함)과 같은 기관지 수축성 질환이나 폐 질환을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. β_2 아드레날린 수용체 활성화는 또한 조기분만(예를 들어, U.S.특허 5,872,126 참조) 및 소정 유형의 염증(예를 들어, WO 99/30703 및 U.S.특허 5,290,815 참조)과 관련되어 있다고 알려져 있다.

<63> 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 포유류와 같은 환자에게 투여하는 것이 허용되는 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 말한다. 그러한 염은 약제학적으로-허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 약제학적으로-허용 가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다.

<64> 약제학적으로 허용 가능한 산으로부터 유래된 염은 아세트, 벤젠술포닉, 벤조익, 캄포술포닉, 시트릭, 에탄술포닉, 퓨마릭, 글루코닉, 글루타믹, 하이드로브로믹, 하이드로클로릭, 락틱, 말레익, 말릭, 만델릭, 메탄술포닉, 뮤식, 니트릭, 판토테닉, 포스포릭, 숙시닉, 술폰릭, 타르타릭, p-톨루엔술포닉, 크시나포익 (1-히드록시-2-나프토익산) 등을 포함한다. 퓨마릭, 하이드로브로믹, 하이드로클로릭, 아세트, 술폰릭, 포스포릭, 메탄술포닉, p-톨루엔술포닉, 크시나포익, 타르타릭, 시트릭, 말릭, 말레익, 숙시닉, 및 벤조 산으로부터 유래된 염이 특히 바람직하다.

<65> 약제학적으로 허용 가능한 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 페릭(ferric), 페러스(ferrous), 리튬, 마그네슘, 망가닉(manganic), 망가너스(manganous), 칼륨, 소듐, 아연 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 소듐 염이 특히 바람직하다. 약제학적으로 허용 가능한 유기 염기로부터 유래된 염은 치환된 아민, 시클릭 아민, 천연적으로 생성되는 아민(예: 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸몰폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 몰폴린, 피페라진, 피페라딘, 폴리아민 레진, 프로케인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등)을 포함한 일차, 이차, 및 삼차 아민의 염을 포함한다.

<66> 용어 "용매화물"은 용질, 즉 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염의 하나 이상의 용질 분자 및 하나 이상의 용매 분자에 의해 형성된 복합체 또는 응집체를 말한다. 그러한 용매화물은 용질 및 용매가 실질적으로 고정된 물비를 갖는 전형적인 결정성 고체이다. 대표적인 용매로는 예를 들어, 물, 에탄올, 이소프로판올, 아세트산 등이 있다. 용매가 물일 경우, 형성된 용매화물은 수화물이다.

- <67> 용어 "이탈기(leaving group)"는 친핵성 치환반응과 같은 치환반응에서 다른 하나의 작용기 또는 원자에 의해 치환될 수 있는 작용기 또는 원자를 말한다. 예를 들어, 대표적인 이탈기로는 클로로, 브로모, 및 요오도기; 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 노실레이트 등과 같은 술포닉 에스테르기; 및 아세톡시, 트리플루오로 아세톡시 등과 같은 아실옥시기가 있다.
- <68> 용어 "아미노-보호기"는 아미노 질소에서 바람직하지 않은 반응이 일어나는 것을 막기에 적절한 보호기를 말한다. 대표적인 아미노-보호기로는 포밀; 예를 들어, 알카노일기(예: 아세틸)과 같은 아실기; t-부톡시카르보닐(Boc)과 같은 알콕시카르보닐기; 벤질옥시카르보닐(Cbz) 및 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc)와 같은 아릴메톡시카르보닐기; 벤질(Bn), 트리틸(Tr), 및 1,1,-디-(4'-메톡시페닐)메틸과 같은 아릴메틸기; 트리메틸실릴(TMS) 및 t-부틸디메틸실릴(TBS)과 같은 실릴기 등이 있다.
- <69> 용어 "히드록시-보호기"는 히드록시기에서 바람직하지 않은 반응이 일어나는 것을 막기에 적절한 보호기를 말한다. 대표적인 히드록시-보호기로는 메틸, 에틸, 및 t-부틸기와 같은 알킬기; 예를 들어 알카노일기(예: 아세틸)와 같은 아실기; 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 9-플루오로메틸(Fm), 및 디페닐메틸(벤즈히드릴, DPM)과 같은 아릴메틸기; 트리메틸실릴(TMS) 및 t-부틸디메틸실릴(TBS)와 같은 실릴기 등이 있다.
- <70> 라디칼, 치환기, 및 범위에 대해 하기 열거한 특정 값 및 바람직한 값은 단지 설명을 위한 것이며; 그들이 라디칼 및 치환기에 대해 다른 한정된 값들 또는 그 이외의 값들을 배제하는 것은 아니다.
- <71> R^1 의 특정 값은 수소이다.
- <72> R^2 의 특정 값은 수소이다.
- <73> R^3 의 특정 값은 히드록시이다.
- <74> R^4 의 특정 값은 $-CH_2OH$ 또는 $-NHCHO$ 이다.
- <75> R^5 의 특정 값은 수소이다.
- <76> R^4 의 및 R^5 의 특정 값은 함께 $-NHC(=O)CH=CH-$ 또는 $-SC(=O)NH-$ 이다.
- <77> R^6 의 특정 값은 수소이다.
- <78> R^7 의 특정 값은 수소이다.
- <79> R^8 의 특정 값은 수소이다.
- <80> w의 특정 값은 0 이다.
- <81> w의 또 다른 특정 값은 1 또는 2 이다.
- <82> R^8 과 함께 R^9 의 특정 값은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 이다.
- <83> R^{10} 의 특정 값은 수소이다.
- <84> R^{10} 의 또 다른 특정 값은 알킬이다.
- <85> R^{11} 의 특정 값은 수소이다.
- <86> R^{11} 의 또 다른 특정 값은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-NO_2$, 할로, $-NR^dR^e$, $-C(=O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-OC(=O)R^d$, $-CN$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)OR^e$, $-NR^dC(=O)NR^dR^e$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-NR^d-NR^d-C(=O)R^d$, $-NR^d-N=CR^dR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$, 또는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.
- <87> R^{11} 의 또 다른 특정 값은 수소, 알킬, 헤테로시클릴, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, 또는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.

- <88> R^{11} 의 또 다른 특정 값은 헤테로시클릴, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, 또는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.
- <89> R^{11} 의 또 다른 특정 값은 $-OR^d$ 이다.
- <90> R^{11} 의 또 다른 특정 값은 $-S(O)_mR^d$ 이다.
- <91> R^{12} 의 특정 값은 수소이다.
- <92> R^{12} 의 또 다른 특정 값은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, $-NO_2$, 할로, $-NR^dR^e$, $-C(=O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-OC(=O)R^d$, $-CN$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)OR^e$, $-NR^dC(=O)NR^dR^e$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-NR^d-NR^d-C(=O)R^d$, $-NR^d-N=CR^dR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$, 또는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.
- <93> R^{12} 의 또 다른 특정 값은 수소, 알킬, 헤테로시클릴, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, 또는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.
- <94> R^{12} 의 또 다른 특정 값은 헤테로시클릴, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, 또는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.
- <95> R^{12} 의 또 다른 특정 값은 $-OR^d$ 이다.
- <96> R^{12} 의 또 다른 특정 값은 $-S(O)_mR^d$ 이다.
- <97> R^{12} 의 또 다른 특정 값은 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.
- <98> R^{13} 의 특정 값은 수소 이다.
- <99> R^{13} 의 또 다른 특정 값은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-NO_2$, 할로, $-NR^dR^e$, $-C(=O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-OC(=O)R^d$, $-CN$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)OR^e$, $-NR^dC(=O)NR^dR^e$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-NR^d-NR^d-C(=O)R^d$, $-NR^d-N=CR^dR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$, 또는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.
- <100> R^{13} 의 또 다른 특정 값은 수소, 알킬, 헤테로시클릴, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, 또는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.
- <101> R^{13} 의 또 다른 특정 값은 헤테로시클릴, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, 또는 $-S(O)_2NR^dR^e$ 이다.
- <102> R^{13} 의 특정 값은 $-OR^d$ 이다.
- <103> R^{13} 의 특정 값은 $-S(O)_mR^d$ 이다.
- <104> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은, R^1-R^4 각각이 수소, 플루오로, 클로로, 아미노, 히드록시, N,N-디메틸아미노카르보닐옥시, $-CH_2OH$, 및 $-NHCHO$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고, R^5 는 수소인 화합물이거나; R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, R^3 는 히드록시이며, R^4 및 R^5 는 함께 $-NHC(=O)CH=CH-$ 또는 $-SC(=O)NH-$ 인 화합물이다.
- <105> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^1 은 수소이고; R^2 는 클로로이고; R^3 는 아미노이고; R^4 는 클로로이며; R^5 는 수소인 화합물이다.
- <106> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^1 은 수소이고; R^2 는 N,N-디메틸아미노카르보닐옥시이고; R^3 는 수소이고; R^4 는 N,N-디메틸아미노카르보닐옥시이며; R^5 는 수소인 화합물이다.
- <107> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^1 은 수소, 플루오로, 또는 클로로이고; R^2 는 히드록시이고; R^3 는 수소이고; R^4

는 히드록시이며; R^5 는 수소인 화합물이다.

<108> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^1 은 클로로이고; R^2 는 수소이고; R^3 는 히드록시이고; R^4 는 수소이며; R^5 는 수소인 화합물이다.

<109> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^1 은 수소이고; R^2 는 수소이고; R^3 는 히드록시이고; R^4 는 $-CH_2OH$ 이며; R^5 는 수소인 화합물이다.

<110> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^1 은 수소이고; R^2 는 수소이고; R^3 는 히드록시이고; R^4 는 $-NHCHO$ 이며; R^5 는 수소인 화합물이다.

<111> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^1 은 수소이고; R^2 는 수소이고; R^3 는 히드록시이고; R^4 및 R^5 는 함께 $-NHC(=O)CH=CH-$ 인 화합물이다.

<112> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^1 은 수소이고; R^2 는 수소이고; R^3 는 히드록시이고; R^4 및 R^5 는 함께 $-SC(=O)NH-$ 인 화합물이다.

<113> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 은 수소이고; R^{12} 는 $-SR^d$ 이고; R^{13} 는 수소이며; R^d 는 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화합물이다.

<114> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 은 $-SR^d$ 이고; R^{12} 는 수소이고; R^{13} 는 수소이며; R^d 는 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화합물이다.

<115> 그룹의 일부가 $-SR^d$ 일 경우, R^d 의 특정 값은 알킬이다.

<116> 그룹의 일부가 $-SR^d$ 일 경우, R^d 의 또 다른 특정 값은 C_{1-6} 알킬이다.

<117> 그룹의 일부가 $-SR^d$ 일 경우, R^d 의 또 다른 특정 값은 C_{1-3} 알킬이다.

<118> 그룹의 일부가 $-SR^d$ 일 경우, R^d 의 또 다른 특정 값은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 아미노, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, 니트로, $-CN$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된 아릴이다.

<119> 화합물 그룹의 일부가 $-SR^d$ 일 경우, R^d 의 또 다른 특정 값은 플루오로 및 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다.

<120> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 또는 R^{12} 가 메틸티오, 2-메틸페닐티오, 4-메틸-2-피리미딜티오, 4-플루오로페닐티오, 또는 4-메틸페닐티오인 화합물이다.

<121> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 은 수소 또는 알킬이고, R^{12} 는 $-SO_2NR^dR^e$ 이며; R^{13} 은 수소인 화합물이다.

<122> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 은 $-SO_2NR^dR^e$ 이고, R^{12} 는 수소 또는 알킬이며; R^{13} 은 수소인 화합물이다.

<123> 그룹의 일부가 $-SO_2NR^dR^e$ 일 경우, R^d 의 특정 값은 독립적으로 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, R^e 는 수소, 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나(여기에서, 각각의 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 R^h 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 치환기로 선택적으로 치환됨); R^d 및 R^e 는 그들이 결합된 질소와 함께 5 내지 7 개의 고리원자를 갖는 헤테로시클릭 고리이며, 여기에서 헤테로시클릭 고리는 산소, 황, 또는 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 부가적인 헤테로 원자를 선택적으로 함유한다.

<124> 그룹의 일부가 $-SO_2NR^dR^e$ 일 경우, R^d 및 R^e 의 특정 값은 수소, 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기에서 각각

의 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 R^h 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

<125> 그룹 $-SO_2NR^dR^e$ 의 일부 치환기로서, R^h 의 특정 값은 할로, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, $-S-C_{1-8}$ 알킬, 아릴, 히드록시, 아미노, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-OC(=O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)OC_{1-6}$ 알킬, $-NHC(=O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(=O)NHC_{1-6}$ 알킬, 카르복시, 니트로, $-CN$, 또는 $-CF_3$ 이다.

<126> 상기 문맥에서 R^h 의 또 다른 특정 값은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 $-CF_3$ 이다.

<127> 그룹의 일부가 $-SO_2NR^dR^e$ 일 경우, R^d 및 R^e 의 특정 값은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 5 내지 7 개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릭 고리이며, 여기에서 헤테로시클릭 고리는 산소, 황, 또는 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 부가적인 헤테로 원자를 선택적으로 함유한다.

<128> 그룹의 일부가 $-SO_2NR^dR^e$ 일 경우, R^d 및 R^e 의 특정 값은 알킬이며; 여기에서, 각각의 알킬은 선택적으로 1 또는 2 개의 알콕시 치환기로 선택적으로 치환된다.

<129> 그룹의 일부가 $-SO_2NR^dR^e$ 일 경우, R^d 및 R^e 의 특정 값은 페닐 또는 나프틸이며; 여기에서, 각각의 페닐 및 나프틸은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 $-CF_3$ 에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

<130> 그룹의 일부가 $-SO_2NR^dR^e$ 일 경우, R^d 및 R^e 의 특정 값은 헤테로아릴이고; 여기에서, 각각의 헤테로아릴은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 $-CF_3$ 에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된다. 바람직하게는 헤테로아릴은 피리딜, 피리미딜, 또는 티아졸릴이다.

<131> 화합물의 바람직한 그룹은 R^{11} 또는 R^{12} 가 $-SO_2NR^dR^e$ 이고; 여기에서, R^d 가 4-헵틸-6-메틸-2-피리미딜, 5-메톡시-2-피리미딜, 2-피리딜, 페닐, 2,6-디메틸페닐, 2-티아졸릴, 2-트리플루오로메틸페닐, 또는 3,5-디클로로페닐이고; R^e 는 수소 또는 에틸인 화합물이다.

<132> 화합물의 또 다른 바람직한 그룹은 R^{11} 및 R^{12} 가 $-SO_2NR^dR^e$ 이고; R^d 및 R^e 가 그들이 결합된 원자와 함께 피페리딘 또는 몰폴리노인 본 발명의 화합물이다.

<133> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 이 수소 또는 알킬이고; R^{12} 가 $-SO_2R^d$ 이며; R^{13} 이 수소인 화합물이다.

<134> 본 발명의 화합물의 또 다른 특정 그룹은 R^{11} 이 $-SO_2R^d$ 이고; R^{12} 가 수소 또는 알킬이며; R^{13} 이 수소인 화합물이다.

<135> 그룹의 일부가 $-SO_2R^d$ 일 경우, R^d 의 특정 값은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

<136> 그룹의 일부가 $-SO_2R^d$ 일 경우, R^d 의 특정 값은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 $-CF_3$ 에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된 아릴이다.

<137> 그룹의 일부가 $-SO_2R^d$ 일 경우, R^d 의 특정 값은 할로 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다.

<138> 본 발명의 화합물의 바람직한 그룹은 R^{11} 또는 R^{12} 가 $-SO_2R^d$ 이고; 여기에서, R^d 는 페닐, 4-클로로페닐, 메틸, 또는 4-플루오로페닐인 화합물이다.

<139> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 어느 하나가 $-OR^d$ 이고 R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 다른 두 개

각각이 수소, 알킬, -O-알킬, 및 할로로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고; 여기에서, 임의의 알킬 또는 -O-알킬은 아릴 또는 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로 치환기로 선택적으로 치환된다.

<140> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 이 -OR^d인 화합물이다.

<141> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{12} 가 -OR^d인 화합물이다.

<142> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{13} 이 -OR^d인 화합물이다.

<143> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 이 수소이고; R^{12} 가 -OR^d이며; R^{13} 은 수소인 화합물이다.

<144> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 이 -OR^d이고; R^{12} 가 수소이며; R^{13} 은 수소인 화합물이다.

<145> 그룹의 일부가 -OR^d일 경우, R^d 의 특정 값은 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로 치환기로 선택적으로 치환된 알킬 또는 1, 2, 3, 또는 4 개의 아릴 치환기(여기에서, 각각의 아릴은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 아미노, -NHC₁₋₆알킬, -N(C₁₋₆알킬)₂, -OC(=O)C₁₋₆알킬, -C(=O)C₁₋₆알킬, -C(=O)OC₁₋₆알킬, -NHC(=O)C₁₋₆알킬, -C(=O)NHC₁₋₆알킬, 카르복시, 니트로, -CN, 또는 -CF₃로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된다)로 선택적으로 치환된 알킬이다.

<146> 그룹의 일부가 -OR^d일 경우, R^d 의 특정 값은 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로 치환기로 선택적으로 치환된 알킬 또는 1 또는 2 개의 페닐 치환기(여기에서, 각각의 페닐은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, -CN, 또는 -CF₃로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환된다)로 선택적으로 치환된 알킬이다.

<147> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 및 R^{12} 가 그들이 결합된 원자와 함께, 하나 이상의 탄소 원자 및 산소, 황, 또는 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화의 5, 6, 또는 7 원 환을 형성하고; R^{13} 은 수소, 알킬, -O-알킬, 및 할로로 구성된 그룹(여기에서, 알킬 또는 -O-알킬은 아릴 또는 하나 이상(예: 1, 2, 3, 또는 4)의 할로 치환기로 선택적으로 치환된다)에서 선택되는 화합물이다.

<148> 본 발명의 화합물의 보다 특징적인 그룹은 R^{11} 및 R^{12} 가 함께 -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, 또는 -OCH₂CH₂CH₂O-인 화합물이다.

<149> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} , R^{12} , 또는 R^{13} 이 메톡시, 에톡시, 벤질옥시, 또는 이소프로폭시인 화합물이다.

<150> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 이 각각 수소인 화합물이다.

<151> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 어느 하나가 알킬이고, R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 다른 두 개 각각이 수소, 알킬, 시클로알킬, 히드록시, 및 할로(여기서, 임의의 알킬은 아릴, 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로, 또는 1 또는 2의 -O-알킬 치환기로 선택적으로 치환된다)로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되거나; R^{11} 및 R^{12} 가 그들이 결합된 원자와 함께 포화 또는 불포화의 5, 6, 또는 7 멤버의 탄소환을 형성하는 화합물이다.

<152> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 어느 하나가 알킬이고, R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 다른 두 개 각각이 수소, 알킬, 시클로알킬, 히드록시, 및 할로(여기서, 임의의 알킬은 아릴, 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로, 또는 1 또는 2 개의 -O-알킬 치환기로 선택적으로 치환된다)로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 화합물이다.

<153> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 및 R^{12} 가 그들이 결합된 원자와 함께 포화 또는 불포화의 5, 6, 또는 7 멤버의 탄소환을 형성하고; R^{13} 은 수소, 알킬, 시클로알킬, 히드록시, 및 할로로 구성된 그룹(여기서, 임의의 알킬은 아릴, 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로, 또는 1 또는 2 개의 -O-알킬 치환기로 선택적으로 치환된다)에서

선택된 화합물이다.

<154> R^{13} 의 특정 값은 수소이다.

<155> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 이 수소이고; R^{12} 가 알킬이며; R^{13} 이 수소인 화합물이다.

<156> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 이 알킬이고; R^{12} 가 수소이며; R^{13} 이 수소인 화합물이다.

<157> 본 발명의 화합물의 바람직한 그룹은 R^{11} 또는 R^{12} 가 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 시클로헥실이거나; R^{11} 과 R^{12} 가 함께 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 인 화합물이다.

<158> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 어느 하나가 아릴이고; R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 다른 두 개 각각이 수소, 알킬, -O-알킬, 및 할로(여기서, 임의의 알킬 또는 -O-알킬은 아릴, 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로, 또는 1 또는 2 개의 -O-알킬 치환기로 선택적으로 치환된다)로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 화합물이거나;

<159> R^{11} 및 R^{12} 가 그들이 결합된 원자와 함께, 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c 로 선택적으로 치환될 수 있는 융합된 벤조환을 형성하고; R^{13} 은 수소, 알킬, -O-알킬, 및 할로로 구성된 그룹(여기서, 임의의 알킬 또는 -O-알킬은 아릴, 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로, 또는 1 또는 2 개의 -O-알킬 치환기로 선택적으로 치환된다)에서 독립적으로 선택된 화합물이다.

<160> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 어느 하나가 아릴이고; R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 다른 두 개 각각이 수소, 알킬, -O-알킬, 및 할로(여기서, 임의의 알킬 또는 -O-알킬은 아릴, 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로, 또는 1 또는 2 개의 -O-알킬 치환기로 선택적으로 치환된다)로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 화합물이다.

<161> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 이 1, 2, 3, 또는 4 개의 알킬로 선택적으로 치환된 페닐, OR^d , $-\text{NO}_2$, 할로, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{CR}^d(=\text{N}-\text{OR}^e)$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{OCF}_3$ 이고; R^{12} 는 수소 및 -O-알킬(아릴, 또는 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로로 선택적으로 치환된다)로 구성된 그룹에서 선택되며; R^{13} 은 수소인 화합물이다.

<162> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 이 1, 2, 3, 또는 4 개의 알킬로 선택적으로 치환된 페닐, OR^d , 할로, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{OCF}_3$ 이고; R^{12} 는 수소 및 -O-알킬(아릴, 또는 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로로 선택적으로 치환된다)로 구성된 그룹에서 선택되며; R^{13} 은 수소인 화합물이다.

<163> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 또는 R^{12} 가 페닐인 화합물이다.

<164> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 및 R^{12} 가 그들이 결합된 원자와 함께 융합된 벤조 고리를 형성하는 화합물이다.

<165> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 어느 하나가 헤테로시클릴이고; R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 다른 두 개 각각이 수소, 알킬, -O-알킬, 및 할로(여기서, 임의의 알킬 또는 -O-알킬은 아릴, 하나 이상(1, 2, 3, 또는 4)의 할로, 또는 1 또는 2 개의 -O-알킬 치환기로 선택적으로 치환된다)로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된 화합물이거나;

<166> R^{11} 및 R^{12} 가 그들이 결합된 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물이다.

<167> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 및 R^{12} 가 그들이 결합된 원자와 함께 탄소원자 및 선택적으로 1 또는 2 개의 헤테로원자(산소, 황, 또는 질소로부터 독립적으로 선택된다)를 포함하는 5, 6, 또는 7 원환을 형성하고, 상기 고리는 탄소에 하나 또는 두 개의 옥소(=O)로 선택적으로 치환될 수 있고, 상기 고리는 벤조 고리(그 벤조고리

는 1, 2, 3, 또는 4 개의 R^e 로 선택적으로 치환될 수 있다)에 융합되며; R^{13} 은 수소, 알킬, -O-알킬, 및 할로로 구성된 그룹(여기서, 알킬 또는 -O-알킬은 아릴, 하나 이상의 할로, 또는 1 또는 2 개의 -O-알킬 치환기로 선택적으로 치환된다)에서 독립적으로 선택된 화합물이다.

<168> 본 발명의 화합물의 특정 그룹은 R^{11} 또는 R^{12} 가 2,3-디하이드로-5-메틸-3-옥소-1-피라졸릴이거나; R^{11} 및 R^{12} 가 그들이 결합된 원자와 함께 2-옥소벤조피란 고리를 형성하는 화합물이다.

<169> 본 발명의 화합물의 또 다른 특정 그룹은 R^{11} 또는 R^{12} 가 아닐리노, 트리플루오로메톡시, 또는 메톡시카보닐인 화합물이다.

<170> 본 발명의 화합물의 서브 그룹은 R^1 - R^5 각각이 수소, 알킬, 및 R^a (각각의 R^a 는 독립적으로 $-OR^d$, 할로, $-NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)R^e$, 또는 $-OC(=O)NR^dR^e$ 이다)로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되거나;

<171> R^1 및 R^2 또는 R^4 및 R^5 가 함께 결합하여 $-C(R^d)=C(R^d)C(=O)NR^d-$, $-CR^dR^d-CR^dR^d-C(=O)NR^d-$, $-NR^dC(=O)C(R^d)=C(R^d)-$, $-NR^dC(=O)CR^dR^d-CR^dR^d-$, $-NR^dC(=O)S-$, 및 $-SC(=O)NR^d-$ 로 구성된 그룹에서 선택된 기를 형성하고;

<172> R^6 , R^8 , 및 R^{10} 각각이 수소이고;

<173> R^{11} 및 R^{12} 각각이 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-NO_2$, 할로, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-OC(=O)R^d$, $-CN$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)R^e$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-NR^d-NR^d-C(=O)R^d$, $-NR^d-N=CR^dR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$, 및 $-S(O)_2NR^dR^e$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고;

<174> 여기에서, R^1 - R^5 , R^{11} , 및 R^{12} 에서의 각각의 알킬은 R^b 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기 또는 R^m 으로 선택적으로 치환되고; R^{11} 및 R^{12} 에서의 각각의 아릴 및 헤테로아릴은 R^c 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11} 및 R^{12} 에서의 각각의 시클로알킬과 헤테로시클릴은 R^b 및 R^c 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

<175> R^{13} 은 수소이고;

<176> $-NR^{10}$ 을 포함하는 그룹은 R^7 을 포함하는 그룹에 대해 메타 또는 파라이며; w는 0, 1, 또는 2인 화합물이다.

<177> 바람직하게는 상기 화합물의 서브 그룹 내에서, R^{11} 및 R^{12} 각각은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, 및 $-S(O)_2NR^dR^e$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고; 여기에서, 각각의 알킬은 R^b 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 아릴은 R^c 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되며, 각각의 헤테로시클릴은 R^b 및 R^c 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고; m은 0 또는 2이다.

<178> 그러한 화합물에서 보다 바람직하게는, R^7 은 수소이고;

<179> R^{11} 및 R^{12} 각각은 수소, C_{1-6} 알킬, 시클로헥실, 페닐, 피라졸리닐, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, 및 $-S(O)_2NR^dR^e$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고;

<180> w는 0이며;

<181> R^d 및 R^e 는 수소, C_{1-6} 알킬, 페닐, $-CF_3$, C_{1-3} 알킬, 피리딜, 티아졸릴, 피리미디닐, 및 피라졸리닐로 구성된 그룹(여기에서 각각의 페닐은 할로, $-CF_3$, 및 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 피리미디닐은 C_{1-3} 알킬 및 OC_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되며, 각각의 피라졸리닐은 C_{1-3} 알킬 및 카르복시에서 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택

, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 상기 C₁₋₃ 알킬은 카르복시, 히드록시, 및 아미노로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^d 및 R^e는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₃알킬이고; 상기 각각의 헤테로아릴은 1 또는 2 개의 C₁₋₃알킬 치환기로 선택적으로 치환되며;

<196> R¹²는 수소 또는 -OC₁₋₆알킬이다.

<197> 보다 바람직하게는, 화학식 2의 화합물에서 R¹¹은 할로, -OR^d, -CN, -NO₂, -SO₂R^d, -C(=O)R^d, 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택된 1 또는 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 상기 C₁₋₃ 알킬은 카르복시, 히드록시, 및 아미노로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^d는 수소 또는 C₁₋₃알킬이거나; R¹¹은 각각이 1 또는 2 개의 C₁₋₃ 알킬 치환기로 선택적으로 치환된 피리딜, 티오펜, 퓨라닐, 피롤릴, 이속사졸릴, 또는 인돌릴이다.

<198> 화학식 2의 가장 바람직한 화합물은 R¹¹은 페닐, 피리딜, 또는 티오펜이고, 상기 각각의 페닐은 클로로, -OCH₃, -CN, 및 -CH₂NH₂로 구성된 그룹에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환되고; R¹²는 수소, -OCH₃, 또는 -OC₂H₅인 화합물이다. 가장 바람직한 화합물 중에서도, R⁴ 및 R⁵는 함께 -NHC(=O)CH=CH-이고; R¹¹은 페닐, 또는 피리딜이고, 상기 각각의 페닐은 클로로, -OCH₃, -CN, 및 -CH₂NH₂로 구성된 그룹에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환되고; R¹²는 -OCH₃인 화학식 2의 화합물이 특히 바람직하다.

<199> 바람직한 화합물은 하기 실시예에 나타난 화합물 1-102 중 하나이다.

<200> 본 발명의 가장 바람직한 화합물은 하기의 화합물을 포함한다:

<201> N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;

<202> N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;

<203> N-{2-[4-(3-페닐페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;

<204> N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;

<205> N-{2-[4-(4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;

<206> N-{2-[4-(3-페닐-4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;

<207> N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;

<208> N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;

<209> N-{2-[4-(3-페닐페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;

<210> N-{2-[4-(3-페닐-4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;

<211> N-{2-[4-(4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;

<212> N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;

<213> N-{2-[4-(3-페닐페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;

<214> N-{2-[4-(3-페닐-4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;

<215> N-{2-[4-(4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;

<216> N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;

<217> N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;

<218> N-{2-[4-(3-페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;

<219> N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5일)에틸아민;

- <220> N-{2-[4-(4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;
- <221> N-{2-[4-(3-페닐-4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민;
- <222> N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;
- <223> N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;
- <224> N-{2-[4-(3-페닐페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;
- <225> N-{2-[4-(3-페닐-4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;
- <226> N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민;
- <227> N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <228> N-{2-[4-(3-페닐페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <229> N-{2-[4-(3-페닐-4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <230> N-{2-[4-(4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <231> N-{2-[4-(3-(2-클로로페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <232> N-{2-[4-(3-(2-메톡시페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <233> N-{2-[4-(3-(3-시아노페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <234> N-{2-[4-(3-(4-아미노메틸페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <235> N-{2-[4-(3-(3-클로로페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <236> N-{2-[4-(3-(4-아미노메틸페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <237> N-{2-[4-(3-(3-시아노페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <238> N-{2-[4-(3-(4-히드록시페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <239> N-{2-[4-(3-(3-피리딜)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <240> N-{2-[4-(3-(3-피리딜)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <241> N-{2-[4-(3-(4-피리딜)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민;
- <242> N-{2-[4-(3-(티오펜-3-일)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민; 및
- <243> N-{2-[4-(3-(3-클로로페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민.
- <244> 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 센터를 함유한다. 따라서, 본 발명은 달리 특정하지 않았다면, 라세믹 혼합물, 순수한 입체이성질체(즉, 개별적인 에난티오머 또는 다이아스테레오머), 입체이성질체가 풍부한 그러한 이성질체들의 혼합물을 포함한다. 특정 입체이성질체를 나타낼 경우, 달리 특정하지 않았다면, 조성물 전체로서의 용도가 다른 이성질체의 존재로 인해 제거되지 않는다면 다른 입체이성질체가 소량 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다는 것을 당업자들은 알 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 히드록시기에 부착된 화학식 1 및 화학

식 2의 알킬렌 탄소에 키랄 센터를 함유한다. 입체이성질체 혼합물이 이용될 경우, 히드록시기가 있는 키랄 센터에서 (R) 배위인 입체이성질체의 함량이 해당 (S) 입체이성질체의 함량보다 더 큰 것이 유익하다. 동일한 화합물의 입체이성질체를 비교할 때, (R) 입체이성질체가 (S) 입체이성질체에 비해 바람직하다.

<245> 일반적인 합성방법

<246> 본 발명의 화합물은 여기에 기재된 방법 및 공정을 이용하여, 또는 유사한 방법 및 공정을 이용하여 제조할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 반응 조건(예: 반응 온도, 시간, 몰비, 용매, 압력 등)이 주어질 경우, 달리 기재하지 않았다면 다른 반응 조건 또한 사용될 수 있다는 것을 알 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 그러한 조건은 통상적인 최적화 공정에 의해 당업자가 결정할 수 있다.

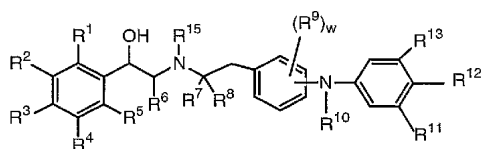
<247> 또한, 당업자에게 명백한 바와 같이, 소정의 작용기가 바람직하지 않은 반응을 억제하기 위해 종래의 보호기를 사용할 수 있다. 보호 및 탈보호를 위한 적절한 조건뿐만 아니라 특정 작용기를 위한 적절한 보호기의 선택은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 아미노 보호기 및 히드록시 보호기의 대표적인 예를 상기에 나타내었다. 그러한 보호기를 제거하기 위한 전형적인 방법은 다음과 같은 공정을 포함한다. 아실 아미노-보호기 또는 히드록시-보호기는 예를 들어, 트리플루오로아세트산과 같은 산으로 처리함으로써 제거할 수 있다. 아릴메틸기는 Pd-C와 같은 적절한 금속 촉매를 이용한 수소분해반응에 의해 간편하게 제거될 수 있다. 실릴 히드록시-보호기는 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 같은 플루오라이드 이온 공급원으로 처리함으로써 또는 염산과 같은 산으로 처리함으로써 간편하게 제거될 수 있다.

<248> 또한, 수많은 보호기(아미노-보호기 및 히드록시-보호기 포함) 및 그들의 도입 및 제거가 Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2 판, John Wiley & Sons, NY, 1991, 및 in McOmie, *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, NY, 1973에 기재되어 있다.

<249> 본 발명의 또 다른 구현예로서 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며 하기에 그 공정을 설명하였다.

<250> 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 3의 화합물을 탈보호함으로써 제조할 수 있다:

화학식 3



<251>

<252> 상기 화학식 3에서, R¹⁵는 아미노-보호기이다. 따라서, 본 발명은 R¹⁵가 아미노-보호기(예: 1,1,-(4-메톡시페닐)메틸 또는 벤질)인 화학식 3의 해당 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다.

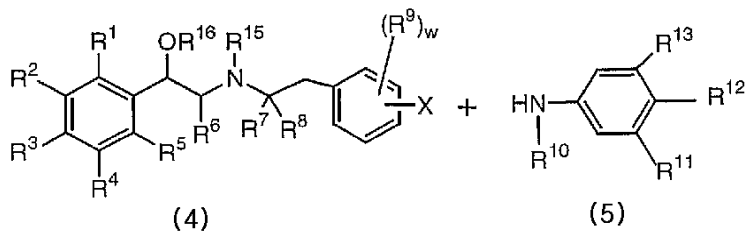
<253> R³이 히드록시인 화학식 1의 화합물은 R³이 -OPg¹이고 Pg¹이 히드록시-보호기인 해당 화학식 1의 화합물을 탈보호 함으로써 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명은, R³이 -OPg¹이고 Pg¹이 히드록시-보호기(예: 벤질)인 해당 화학식 1의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 R³이 히드록시인 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<254> R³이 히드록시인 화학식 1의 화합물은 R¹⁵가 아미노-보호기이고 R³이 -OPg¹이고 Pg¹이 히드록시-보호기인 해당 화학식 3의 화합물을 탈보호 함으로써 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명은 R¹⁵가 아미노-보호기(예: 벤질)이고 R³이 -OPg¹이고 그 Pg¹이 히드록시-보호기(예: 벤질)인 해당 화학식 3의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<255> 본 발명은 또한 R³이 -OPg¹이고 그 Pg¹이 히드록시-보호기인 중간체 화합물 뿐만 아니라, R¹⁵가 아미노-보호기(예: 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸 또는 벤질)인 화학식 3의 중간체 화합물; 그리고 R¹⁵가 아미노-

보호기(예: 벤질)이고 R^3 이 $-OPg^1$ 이고 그 Pg^1 이 히드록시-보호기(예: 벤질)인 중간체 화합물을 제공한다.

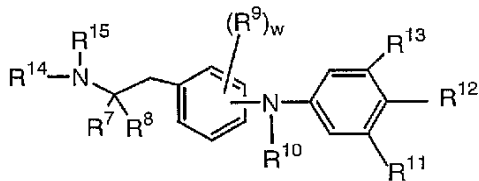
<256> 화학식 3의 중간체 화합물은, 화학식 5의 아민을 R^{16} 이 수소 또는 히드록시-보호기(예: t-부틸디메틸실릴)이고 X는 적절한 이탈기(예: 브로모)인 화학식 4의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



<257>
<258> 따라서, 본 발명은 전이금속 촉매 존재 하에서 화학식 5의 해당 아닐린 화합물을, X가 적절한 이탈기(예: 브로모)이고 R^{15} 가 아미노-보호기인 화학식 4의 해당 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 3의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. R^{16} 이 히드록시-보호기일 경우, 화학식 5의 화합물의 화학식 4의 화합물과의 반응에 의해 형성된 중간체가 이후에 탈보호되어 화학식 3의 중간체 화합물을 형성한다. 적절한 이탈기 뿐만 아니라 이러한 반응의 적절한 조건은 실시예에 기재하였을 뿐만 아니라, 당해 기술분야에 공지되어 있다.

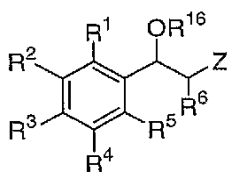
<259> 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 7의 아민을 하기 화학식 6, 8, 또는 9의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다:

화학식 7



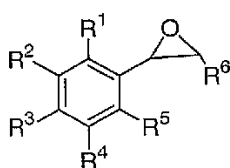
<260>
<261> 상기 화학식 7에서, R^{14} 는 수소이고, R^{15} 는 아미노 보호기(예: 벤질)이다.

화학식 6



<262>

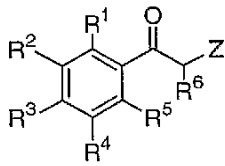
화학식 8



<263>

- 24 -

화학식 9



<264>

<265> 상기 화학식에서, R^{16} 은 수소 또는 히드록시-보호기(예: t-부틸디메틸실릴)이고 Z는 이탈기이다.

<266> 따라서, 본 발명은, R^{14} 가 수소이고 R^{15} 가 아미노-보호기인 화학식 7의 해당 아민을 R^{16} 이 수소 또는 히드록시-보호기이고 Z는 적절한 이탈기(예: 브로모)인 화학식 6, 화학식 8, 또는 화학식 9의 해당 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 3의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. R^{16} 이 수소-보호기일 경우, 화학식 7의 화합물의 화학식 6의 화합물과의 반응에 의해 형성된 중간체를 탈보시킴으로써 화학식 3의 중간체 화합물을 형성한다.

<267> 본 발명은 또한, R^{14} 및 R^{15} 가 각각 수소인 화학식 7의 해당 화합물을 R^3 이 $-OPg^1$ 이고 그 Pg^1 이 히드록시-보호기이며 R^{16} 이 히드록시-보호기인 화학식 6의 해당 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, R^3 이 $-OPg^1$ 이고 그 Pg^1 이 히드록시-보호기인 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<268> 치환기의 특정 값에 따라, 특히 결합 및 탈보호 반응의 순서에 있어서 상기 다양한 합성 도해를 이용하여, 본 발명의 화합물을 생성시킨다. 예를 들어, 실시예 65-102와 같이 R^3 이 히드록시이고 R^{12} 및 R^{13} 이 수소인 화학식 1의 화합물은 R^3 이 $-OPg^1$ 이고 그 OPg^1 이 히드록시-보호기이고, R^{11} 이 적절한 이탈기(예: 브로모)인 화학식 1의 중간체를 대략적으로 치환된 보론산(boronic acid)과 반응시켜 중간체를 형성시킨 다음, 탈보호시켜 제조할 수 있다.

<269> 또한, R^{14} 가 수소이고 R^{15} 가 아미노-보호기인 화학식 7의 화합물을 제조하기에 유용한 중간체는, R^{14} 가 R^{15} 의 존재 하에서 제거될 수 있는 아미노-보호기인 해당 화학식 7의 화합물이다. R^{14} 가 수소이고 R^{15} 가 아미노-보호기인 화학식 7의 화합물은 그 자체가 R^{14} 및 R^{15} 가 모두 수소인 화학식 7의 화합물을 제조하기에 유용한 중간체이다. 따라서, 본 발명은 또한 R^{14} 가 수소이거나 아미노-보호기이고, R^{15} 가 수소이거나 아미노 보호기이며, R^7 - R^{13} 및 w는 여기에서 정의된 임의의 값인 화학식 7의 신규 중간체 화합물 또는 그 염을 제공한다.

<270> 바람직한 화학식 7의 화합물은 R^{14} 및 R^{15} 가 모두 수소인 화합물이다. 또 다른 바람직한 화학식 7의 화합물은 R^{14} 가 알콕시카보닐 보호기(예: t-부톡시 카르보닐)이고, R^{15} 가 아릴메틸 보호기(예: 벤질)인 화합물이다. 또 다른 바람직한 화학식 7의 화합물은 R^{14} 가 수소이고, R^{15} 가 알콕시카보닐 보호기(예: t-부톡시 카보닐)인 화합물이다.

<271> 약제학적 조성물

<272> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 따라서, 화합물, 바람직하게는 약제학적으로 허용 가능한 그 염의 형태인 화합물은 경구 또는 비경구 투여나 흡입에 의한 투여와 같은 적절한 투여 형태로 제제화 될 수 있다.

<273> 예를 들면, 본 발명의 화합물은 종래의 약제학적 담체 및 부형체와 혼합하여 산제, 정제, 캡셀제, 엘릭실제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼(wafer)제 등의 형태로 이용될 수 있다. 그러한 약제학적 조성물은 활성 물질 중량을 약 0.05 내지 약 90% 함유할 것이며, 보다 일반적으로는 약 0.1 내지 30% 함유할 것이다. 약제학적 조성물은 옥수수전분 또는 젤라틴, 락토오스, 황산 마그네슘, 스테아린산 마그네슘, 수크로오스, 미정질 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 인산이칼슘, 염화나트륨, 및 알긴산과 같은 통상의 담체 및 부형제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제화에 통상적으로 사용되는 봉해제로는 크로스카르멜로오스, 미정질 셀룰로오스, 옥수수전분, 소듐 전분 글리콜레이트, 및 알신간 등이 있다.

- <274> 액상 조성물은 예를 들어 에탄올, 글리세린, 솔비톨, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 비수성 용매, 오일, 또는 물과 같은 적절한 액체 담체 중에서, 선택적으로 현탁화제, 가용화제(예: 사이클로텍스트린), 보존제, 계면활성제, 습윤제, 방향제 또는 착색제와 함께, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 현탁제 또는 액제로 구성될 것이다.
- <275> 예를 들어, 활성 화합물, 현탁화제, 수크로오스, 및 감미제를 함유하는 산제는 물로 재구성하여 현탁제를 형성시킬 수 있고; 시럽제는 활성성분, 수크로오스, 및 감미제를 함유하는 산제로부터 제조할 수 있다.
- <276> 정제 형태의 조성물은 고체 조성물을 제조하기 위해 통상적으로 사용되는 임의의 적절한 약제학적 담체(들)를 이용하여 제조할 수 있다. 그러한 담체들의 예로는 스테아린산 마그네슘, 전분, 락토오스, 수크로오스, 미정질 셀룰로오스, 및 예를 들어 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제가 있다. 그 정제는 또한 컬러 필름 코팅이 이루어지거나, 담체의 일부로서 포함된 색상을 가질 수 있다. 또한, 활성성분은 친수성 또는 소수성 매트릭스를 포함하는 정제와 같은 제어방출형 제형으로 제제화 될 수 있다.
- <277> 캡슐 형태의 조성물은 통상적인 캡슐화 공정, 예를 들어 활성 화합물 및 부형제를 경질 젤라틴 캡슐에 충전함으로써 제조할 수 있다. 또 다른 방법으로는, 활성성분 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 반고형 매트릭스를 제조한 다음, 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킬 수 있으며; 또는 폴리에틸렌 글리콜 중의 활성성분의 용액 또는 식용 오일(예: 액상 파라핀 또는 분별 코코넛 오일) 중의 현탁제를 제조하고 연질 젤라틴 캡슐에 충전시킨다.
- <278> 포함될 수 있는 정제 결합제는 아카시아, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리-비닐피롤리돈(포비돈), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 수크로오스, 전분 및 에틸셀룰로오스이다. 사용될 수 있는 활택제로는 스테아린산 마그네슘 또는 그 외의 금속 스테아레이트, 스테아르산, 실리콘 액, 탈크, 왁스, 오일, 및 콜로이드 실리카 등이 있다.
- <279> 박하, 윈터그린(wintergreen), 체리향 등과 같은 방향제를 또한 사용할 수 있다. 또한, 제형을 외관상 보다 보기 좋게 또는 제품 식별을 용이하게 하기 위해 착색제를 부가하는 것이 바람직할 수 있다.
- <280> 비경구로 투여 시 활성이 있는, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 그 염은 근육 내, 수막강 내(intrathecal), 또는 정맥 투여를 위해 제제화 할 수 있다.
- <281> 근육 내 투여 또는 수막강 내 투여를 위한 전형적인 조성물은 예를 들어, 아라키스 오일 또는 참기름과 같은 오일 중에 활성성분이 함유되는 현탁제 또는 액제로 구성될 것이다. 정맥 내 또는 수막강 내 투여를 위한 전형적인 조성물은 예를 들어, 활성성분 및 텍스트로오스 또는 염화나트륨, 또는 텍스트로오스 및 염화나트륨의 혼합물을 함유하는 멸균 등장성 수용액으로 구성될 것이다. 다른 예로는 젖산을 가한 링거 주사액, 젖산을 가한 링거 및 텍스트로오스 주사액, 노르모솔-M 및 텍스트로오스, 이솔라이트 E, 아실화 링거 주사액이 있다. 선택적으로, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 공용매; 예를 들어, 에틸렌디아민 테트라아세트산과 같은 킬레이트화제; 예를 들어, 사이클로텍스트린과 같은 가용화제; 및 예를 들어, 소듐 메타바이설파이트와 같은 항산화제를 제제에 포함시킬 수 있다. 택일적으로는, 상기 액제는 동결건조한 다음 투여 전 적절한 용매로 재구성할 수 있다.
- <282> 국소 투여 시 활성이 있는 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 그 염을 경피 조성물 또는 경피 전달장치("패치")로서 제제화 할 수 있다. 그러한 조성물은 예를 들어, 백킹(backing), 활성성분 저장소, 제어 막, 라이니어(linear) 및 접착 접착제를 포함한다. 그러한 경피 패치를 이용하여 본 발명의 화합물을 제어된 양만큼 연속 또는 비연속적으로 주입할 수 있다. 약학적 성분의 전달을 위한 경피 패치의 구조 및 용도는 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 미국특허 5,023,252를 참조하라. 그러한 패치는 약물을 연속식, 펄스식, 또는 필요시 투여되는 방식(on demand)으로 투여되도록 고안될 수 있다. 약제학적 약제의 요구되는 전달을 위해 연속적인 펄스식일 수 있다.
- <283> 본 발명의 화합물을 투여하기에 바람직한 방법중 하나는 흡입이다. 흡입은 호흡계에 상기 약물을 직접적으 전달하기 위해 효과적인 수단이다. 약제학적 흡입 장치의 일반적인 유형으로는 세 가지: 즉, 네불라이저 흡입기, 건조 파우더 흡입기(DPI), 및 투여량 측정 흡입기(MDI)가 있다. 네불라이저 장치는 치료제를 증기로서 스프레이시켜서 환자의 호흡기로 이동시키는 높은 속도의 공기 흐름을 생성시킨다. 치료제는 흡입할 수 있는 크기인 미세화된 입자의 액체 또는 현탁제와 같은 액체 형태로 제제화 되며, 여기에서 미세화란 전형적으로 입자의 약 90% 이상이 10 μm 미만의 직경을 갖는 것으로 정의된다. 종래의 네불라이저 장치에 사용하기 위한 전형적인 제제는 활성성분의 약제학적 염의 농도가 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 내지 10 mg/mL 인 등장 수용액이다.

- <284> DPI는 전형적으로 흡입하는 동안 환자의 공기 흐름에 분산될 수 있는 자유로운 유동적인 파우더의 형태로 치료제를 투여한다. 자유로운 유동적인 파우더를 얻기 위해, 치료제는 락토오스 또는 전분과 같은 적절한 부형제와 함께 제제화될 수 있다. 건조 파우더 제제는 예를 들어, 약 1 μm 내지 100 μm 의 입자 크기를 갖는 건조 락토오스를 활성성분의 약제학적 염의 미분화된 입자와 함께 혼합하고, 건조 혼합(dry blending)함으로써 제조할 수 있다. 택일적으로는, 약물이 부형제 없이 제제화될 수 있다. 그 제제를 건조 파우더 디스펜서에 로딩하거나, 건조 파우더 전달 장치와 함께 사용하기 위한 흡입 카트리지 또는 캡슐에 로딩한다.
- <285> 상업적으로 제공되는 DPI 전달 장치의 예로는 Diskhaler(GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC)(예를 들어, US 5,035,237 참조), Diskus(GlaxoSmithKline)(예를 들어, US 6,378,519; 참조), Turbuhaler(AstraZeneca, Wilmington, DE)(예를 들어, US 4,524,769 참조); 및 Rotahaler(GlaxoSmithKline)(예를 들어, US 4,353,365 참조)가 있다. 적절한 DPI 장치의 또 다른 예가 US 5,414,162, US 5,239,993, 및 US 5,715,810 및 그 참조문헌에 기재되어 있다.
- <286> MDI는 압축된 추진체 기체를 이용하여 측정된 양의 치료제를 발사한다. MDI 투여를 위한 제제는 액화 추진체 중의 활성성분의 액체 또는 현탁제를 포함한다. CCl_3F 와 같은 클로로플루오로카본이 종래에 추진체로서 이용되어 왔지만, 그러한 시약의 오존층에 대한 악형향에 관한 우려 때문에, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판(HFA 227)과 같은 하이드로플루오로알칸(HFA)을 이용한 제제가 개발되었다. MDI 투여를 위한 HFA 제제의 추가적인 구성성분으로는 에탄올 또는 펜탄과 같은 공용매와, 솔비탄 트리올레이트, 올레산, 레시틴, 및 글리세린과 같은 계면활성제를 포함한다(예를 들어, US 5,225,183, EP 0717987 A2, 및 WO 92/22286 참조).
- <287> 따라서, MDI 투여를 위한 적절한 제제는 활성성분의 약제학적 염 0.01 중량% 내지 약 5 중량%, 에탄올 약 0 중량% 내지 20 중량%, 및 계면활성제 약 0 중량% 내지 약 5 중량%를 나머지 HFA 추진체와 함께 포함할 수 있다. 한 연구에서는, 제제를 제조하기 위해, 냉각된 또는 가압된 하이드로플루오로알칸을 활성성분의 약제학적 염, 에탄올(존재할 경우), 및 계면활성제(존재할 경우)를 함유하는 바이얼에 가한다. 현탁액을 제조하기 위해, 약제학적 염을 미분화된 입자로서 제공한다. 상기 제제를 MDI 장치의 일부를 형성하는 에어로졸 캐니스터(canister)에 넣는다. HFA 추진체와 함께 사용하기 위해 특별히 개발된 MDI 장치의 예가 US 6,006,745 및 US 6,143,277에 개시되어 있다.
- <288> 또 다른 제제에 있어서, 현탁 제제는 활성 화합물의 약제학적 염의 미정질 입자 상에 계면활성제 코팅을 스프레이 건조함으로써 제조한다(예를 들어, WO 99/53901 및 WO 00/61108 참조). 흡입 가능한 입자의 제법과 및 흡입 투여를 위해 적절한 제제 및 장치의 또 다른 예에 대해서는 US 6,268,533, US 5,983,956, US 5,874,063, 및 US 6,221,398, 그리고 WO 99/55319 및 WO 00/30614를 참조하라.
- <289> 특정 투여 방법에 적절한 본 발명의 화합물의 염의 형태(즉, 유리 염기, 약제학적 염, 또는 용매화물)는 상기 약제학적 조성물에 사용될 수 있다는 것을 알 것이다.
- <290> 상기 활성 화합물은 광범위한 투여 범위에서 효과적이며, 일반적으로 치료학적으로 유효한 양으로 투여한다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 치료되는 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 및 그 상대적인 활성, 연령, 및 개개인 환자의 반응, 환자 증상의 심각성 등을 포함한 관련 상황에 비추어 의사가 결정할 것이다.
- <291> 흡입 투여를 위한 치료제의 적절한 투여량은 일반적으로 약 0.05 μg /일 내지 약 1000 μg /일, 바람직하게는 약 0.5 μg /일 내지 약 500 μg /일이다. 화합물을 주기적인 투여 방법: 매주, 매주 여러번, 매일, 또는 매일 여러번으로 투여할 수 있다. 상기 치료 요법은 연장된 시간 동안, 예를 들어 수주 또는 수달동안에 걸친 투여를 필요로 하거나, 지속적인 투여를 필요로 할 수 있다. 경구 투여에 적절한 투여량은 일반적으로 약 0.05 μg /일 내지 약 100 mg/일, 바람직하게는 약 0.5 μg /일 내지 약 1000 μg /일이다.
- <292> 본 발명의 활성 화합물은 또한 하나 이상의 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료를 위해, 본 발명의 화합물을 무스카린 수용체 길항제(예: 이프라트라피움 브로마이드 또는 티오토로피움), 또는 스테로이드성 항염증제(예: 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손, 부데소나이드, 모메타손, 시클레소나이드, 또는 트리암시놀론)과 함께 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 활성성분은 항염증 및/또는 기관지 확장 또는 다른 유익한 활성을 갖는 약제와 함께 병용 투여할 수 있으며, 그러한 것들은 포스포디에스터라아제(PDE) 억제제(예: 테오필린); PDE4 억제제(예: 실로밀라스트 또는 로플루밀라스트); 면역글로불린 항체(αIgE 항체); 류코트리엔 길항제(예: 몬테루카스트); 인터루킨 항체(αIL 항체), 특히 $\alpha\text{IL-4}$ 치료, α

IL-13 치료, 또는 그들의 조합과 같은 시토킨 길항제; 엘라스타아제 또는 트립타아제 억제제와 같은 프로테아제 억제제; 크로몰린 소듐; 네도크로밀 소듐; 및 소듐 크로모글리케이트를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 약물을 항감염제 또는 항히스타민제와 함께 병용투여 할 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 투여할 수 있는 다른 치료학적 약물이 적절한 투여량은 약 0.05 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 mg/일이다.

<293> 따라서, 본 발명의 조성물은 선택적으로 상기한 바와 같은 다른 치료제뿐만 아니라 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다.

<294> 본 발명의 활성 화합물의 제제화를 위해 적절한 부가적인 담체는 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 제 20 판, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000에서 찾을 수 있다. 하기 비제한적 실시예는 본 발명의 대표적인 약제학적 조성물을 설명한다.

<295> 제제화 예 A

<296> 이 실시예에서는 본 발명의 화합물의 경구투여를 위한 대표적인 약제학적 조성물의 제조를 설명한다:

<297>

성분	정제당 함량(mg)
활성 화합물	2
락토오스, 분무-건조	148
스테아린산 마그네슘	2

<298> 상기 성분을 혼합하고 경질 젤라틴 캡슐에 충전한다.

<299> 제제화 예 B

<300> 이 실시예에서는 본 발명의 화합물의 경구투여를 위한 대표적인 약제학적 조성물의 제조를 설명한다:

<301>

성분	정제당 함량(mg)
활성 화합물	4
옥수수 전분	50
락토오스, 분무-건조	145
스테아린산 마그네슘	5

<302> 상기 성분을 매우 잘 혼합하고, 단일 스코어의 정제로 압축한다.

<303> 제제화 예 C

<304> 이 실시예에서는 본 발명의 화합물의 경구투여를 위한 대표적인 약제학적 조성물의 제조를 설명한다.

<305> 다음 조성을 갖는 경구 현탁제를 제조한다.

<306> 성분

<307>

활성 화합물	0.1
퓨마르산	0.5
염화나트륨	2.0
메틸 파라벤	0.1
과립 설탕	25.5
솔비톨(70% 용액)	12.85
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0
향료	0.035
착색제	0.5
증류수	가하여 100 mL로 함

<308> 제제화 예 D

<309> 이 실시예에서는 본 발명의 화합물을 함유하는 대표적인 약제학적 조성물의 제조를 설명한다.

pH 4로 완충화된 주사용 제제는 다음 조성물을 갖도록 제조된다:

성분	정제당 함량(mg)
활성 화합물	0.2 g
소듐 아세테이트 완충용액(0.4 M)	2.0 mL
HCl(1 N)	가하여 pH 4로 함
물(멸균 증류수)	가하여 20 mL로 함

제제화 예 E

본 실시예에서는 본 발명의 화합물의 대표적인 주사용 약제학적 조성물의 제조를 설명한다.

본 발명의 화합물 1 g에 멸균수 20 mL를 부가함으로써 재구성된 용액을 제조한다. 사용하기 전에, 그 용액을 활성성분과 양립할 수 있는 정맥주사액 200 mL로 희석한다. 그러한 정맥주사액은 5% 텍스트로오스 용액 0.9% 염화나트륨, 또는 5% 텍스트로오스 및 0.9% 염화나트륨 혼합액으로부터 선택한다. 또 다른 예로는 젖산화된 링거액, 젖산화된 링거액 및 5% 텍스트로오스의 혼합용액, Normosol-M 및 5% 텍스트로오스, Isolyte E, 및 아실화 링거 주사액이 있다.

제제화 예 F

이 실시예에서는 본 발명의 화합물을 함유하는 대표적인 약제학적 조성물의 제조를 설명한다:

성분	
활성 화합물	0.1-5.0 g
히드록시프로필-β-시클로덱스트린	1-25 g
5% 텍스트로오스 수용액(멸균)	가하여 100 mL로 함

상기 성분을 혼합하고, 0.5 N HCl 또는 0.5 N NaOH를 이용하여 pH를 3.5±0.5로 맞춘다.

제제화 예 G

이 실시예에서는 본 발명의 화합물의 국소 적용을 위한 대표적인 약제학적 조성물의 제조를 설명한다.

성분	g
활성성분	0.2-10
Span 60	2
Tween 60	2
광유	5
피트롤라툼(petrolatum)	10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA(butylated hydroxylated anisole)	0.01
물	가하여 100으로 함

물을 제외한 상기 성분 모두는 혼합하고 교반하면서 60℃로 가열한다. 그런 다음, 격렬히 교반하면서 충분한 양의 60℃의 물을 부가하여 상기 성분을 유화시킨 다음, 물을 가하여 100 g이 되도록 한다.

제제화 예 H

이 실시예에서는 본 발명의 화합물을 함유하는 대표적인 약제학적 조성물의 제조를 설명한다.

네블라이저에 사용하기 위한 수성 에어로졸 제제를, 활성 화합물의 약제학적 염 0.1 mg을 시트르산으로 산성화된 0.9% 염화나트륨 용액에 용해시킴으로써 제조한다. 그 혼합물을 활성 염이 용해될 때까지 교반하고 초음파 처리한다. 상기 용액의 pH를 NaOH를 서서히 부가함으로써 3 내지 8의 범위의 값으로 조정한다.

제제화 예 I

이 실시예에서는 흡입 카트리지를 위한 본 발명의 화합물을 함유하는 건조 파우더 제제의 제조를 설명한다.

<328> 겔화 흡입 카트리지를 다음 성분을 갖는 약제학적 조성물로 채운다:

<329>	성분	mg/카트리지
	활성 화합물의 약제학적 염	0.2
	락토오스	25

<330> 활성 화합물의 약제학적 염을 락토오스와 함께 혼합하기 전에 미분화한다. 카트리지의 내용물은 파우더 흡입기를 이용하여 투여한다.

<331> 제제화 예 J

<332> 이 실시예에서는 건조 파우더 흡입 장치에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 함유하는 건조 파우더 제제의 제조를 설명한다.

<333> 미분화된 약제학적 염: 락토오스를 1:200의 비율로 갖는 벌크 제제를 갖는 약제학적 조성물을 제조한다. 그 조성물을 일회 투여 당 약 10 μ g 내지 약 100 μ g의 활성 약물성분을 전달할 수 있는 건조 파우더 흡입 장치에 채운다.

<334> 제제화 예 K

<335> 이 실시예에서는 정량식 흡입기에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 함유하는 제제의 제조를 설명한다.

<336> 10 μ m 미만의 크기로 미분화된 입자의 활성 화합물 5g을, 탈염수 100 mL에 녹인 트레할로오스(trehalose) 0.5 g 및 레시틴 0.5 g으로 형성된 콜로이드 용액에 분산시킴으로써, 활성성분의 약제학적 염 5%, 레시틴 0.5%, 및 트레할로오스 0.5%를 함유하는 현탁제를 제조한다. 상기 현탁제를 스프레이 건조한 다음, 그 결과 물질을 1.5 μ m 미만의 평균 직경을 갖는 입자로 미분화한다. 그 입자들을 가압된 1,1,1,2-테트라플루오로에탄과 함께 캐니스터에 로딩한다.

<337> 제제화 예 L

<338> 이 실시예에서는 정량식 흡입기에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 함유하는 제제의 제조를 설명한다.

<339> 10 μ m 미만의 크기로 미분화된 입자의 활성 화합물 10 g을, 탈염수 200 mL에 녹인 레시틴 0.2 g으로부터 형성된 용액에 분산시킴으로써, 활성성분의 약제학적 염 5% 및 레시틴 0.1%를 함유하는 현탁제를 제조한다. 상기 현탁제를 스프레이 건조한 다음, 그 결과 물질을 1.5 μ m 미만의 평균 직경을 갖는 입자로 미분화한다. 그 결과 입자를 가압된 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판과 함께 캐니스터에 로딩한다.

<340> 생물학적 분석시험

<341> 본 발명의 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 그 염은 생물학적 활성을 나타내며, 의학적 치료에 유용하다. 선택성, 작용 효능, 및 고유 활성 뿐만 아니라, β 2 아드레날린 수용체에 결합하는 화합물의 능력은 하기 시험 A-C의 in vitro 시험, 시험 D의 in vivo 시험을 이용하여 입증될 수 있거나 당해 기술분야에 알려져 있는 다른 시험을 이용해서도 입증할 수 있다.

<342> 약어

<343>	%Eff	% 효능
<344>	ATCC	American Type Culture Collection
<345>	BSA	소혈청 알부민
<346>	cAMP	아데노신 3':5'-시클릭 모노포스페이트
<347>	DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
<348>	DMSO	디메틸 술폭시드
<349>	EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
<350>	E _{max}	최대 효능
<351>	FBS	우태아혈청

<352> Gly 글리신

<353> HEK-293 인간 배아 신장-293

<354> PBS 인산완충용액

<355> rpm 분당 회전수

<356> Tris 트리스(히드록시메틸)아미노메탄

<357> 인간 β_1 또는 β_2 아드레날린 수용체를 발현하는 세포로부터의 막 제조

<358> 각각 복제된 인간 β_1 또는 β_2 아드레날린 수용체를 안정적으로 발현하는 HEK-293 유래 세포주를, 500 $\mu\text{g/mL}$ Genectin의 존재 하에서 10 %의 투석된 FBS를 함유하는 DMEM 중에서 컨플루언시(confluency) 상태에 가깝게 배양하였다. 세포 단일층을 Versene 1:5,000(PBS 중의 EDTA 0.2 g/L)으로 세포 스크레이퍼(scraper)를 이용하여 들어 올렸다. 세포를 1,000 rpm으로 원심분리하여 펠렛으로 하고, 그 세포 펠렛을 -80°C 에서 냉동보관하거나 막을 즉시 제조하였다. 제조를 위해, 세포 펠렛을 용해 완충액(lysis buffer)(10 mM Tris/HCl pH 7.4 @ 4°C , 완충액 50 mL당 "Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets with 2 mM EDTA"(Roche cat.# 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN))에 재현탁하고, 꼭 끼는 Dounce 글래스 호모게나이저(20 strokes)를 이용하여 얼음 상에서 균질화 하였다. 균질화물을 20,000 x g에서 원심분리하고, 그 펠렛을 용해 완충액으로 상기와 같이 재현탁하고 원심분리하여 한번 세척하였다. 최종 펠렛을 막 완충용액 내에서 재현탁하였다(75 mM Tris/HCl pH 7.4, 12.5 mM, MgCl_2 , 1 mM EDTA @ 25°C). 막 현탁액의 단백질 농도를 Bradford 방법(Bradford MM., *Analytical Biochemistry*, 1976, 72, 248-54)에 의해 결정하였다. 막을 -80°C 에서 분액으로 냉동시켜 보관하였다.

<359> 시험 A

<360> 인간 β_1 및 β_2 아드레날린 수용체에 대한 방사성 리간드 결합 어세이

<361> 어세이 완충용액(75 mM Tris/HCl pH 7.4 @ 25°C , 12.5 mM MgCl_2 , 1 mM EDDTA, 0.2% BSA) 중에서 인간 β_2 아드레날린 수용체를 함유하는 막에 대해서는 5 μg 의 막단백질 및 인간 β_1 아드레날린 수용체를 함유하는 막에 대해서는 2.5 μg 의 막단백질을 갖는 총 어세이 부피 100 μL 의 결합 어세이를 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 수행하였다. 방사성 리간드의 K_d 값을 결정하기 위한 포화 결합 연구를 0.01 nM - 200 nM 범위의 10 개의 서로 다른 농도를 갖는 [^3H]디하이드로알프레놀롤(NET-720, 100 Ci/mmol, PerkinElmer Life Science Inc., Boston MA)을 이용하여 수행하였다. 화합물의 pKi 값을 결정하기 위한 치환 어세이를 1 nM의 [^3H]디하이드로알프레놀롤 및 40 pM - 10 μM 범위의 화합물의 10 개의 서로 다른 농도에서 수행하였다. 화합물을 완충액(50% DMSO를 갖는 25 mM Gly-HCl pH 3.0)에 10 mM의 농도로 녹인 다음, 50 mM Gly-HCl pH 3.0 중의 1 mM로 희석시키고, 그로부터 어세이 완충용액으로 계열 희석하였다. 10 μM 의 비라벨링 알프레놀롤의 존재 하에서 비특이적 결합을 결정하였다. 어세이를 90 분동안 실온에서 배양하고, 결합 반응을 GF/B 유리 섬유 여과 플레이트(Packard BioScience Co., Meriden, CT)를 통한 신속한 여과에 의해 종결시킨 다음 0.3% 폴리에틸렌이민 중에 담갔다. 여과 플레이트를 여과 완충액(75 mM Tris/HCl pH 7.4 @ 4°C , 12.5 mM MgCl_2 , 1mM EDTA)으로 세 번 세척하여 비결합된 방사성 활성물질을 제거하였다. 플레이트를 건조하고, Microscint-20 액체 섬광액(Packard BioScience Co., Meriden, CT)을 부가하고 플레이트를 Packard Topcount 액체 섬광 카운터(Packard BioScience Co., Meriden, CT)에서 카운트 하였다. 결합 데이터를 GraphPad Prism Software 패키지(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)로 비선형 회귀분석법에 의해 분석하였다. 곡선 최소값을 10 μM 알프레놀롤의 존재 하에서 결정된 비특이적 결합에 대한 값으로 고정하였다. 화합물의 K_i 값을 Cheng-Prusoff 방정식(Cheng Y, 및 Prusoff WH., *Biochemical Pharmacology*, 1973, 22, 23, 3099-108)을 이용하여 IC_{50} 실측치 및 방사성 리간드의 K_d 값으로부터 계산하였다. 수용체 서브타입의 선택성을 $K_i(\beta_1)/K_i(\beta_2)$ 의 비율로서 계산하였다. 시험한 화합물 모두가 β_1 아드레날린 수용체에서 보다 β_2 아드레날린 수용체에서 더 큰 결합성, 즉 $K_i(\beta_1) > K_i(\beta_2)$ 을 나타내었다. 본 발명의 화합물 중 가장 바람직한 화합물은 약 20 이상의 선택성을 나타내었다.

<362> 시험 B

- <363> 인간 β_2 아드레날린 수용체를 이중성으로 발현하는 세포주에 대한 전체-세포 cAMP 플래쉬플레이트(flashplate) 어세이
- <364> 작용제의 역가를 결정하기 위해, 복제된 인간 β_2 아드레날린 수용체(클론 H24.14)을 안정적으로 발현하는 HEK-293 세포주를 10% FBS 및 500 $\mu\text{g/mL}$ Genectin으로 보충된 DMEM으로 구성되는 배지에서 컨플루언시까지 배양하였다. 어세이 하기 전날에 항생제를 증식-배지에서 제거하였다.
- <365> 방사성면역어세이 포맷에서 ^{125}I -cAMP가 구비된 Flaspate Adenylyl Cyclase Activation Assay System(NEN SMP004, PerkinElmer Life Science Inc., Boston, MA)을 이용하여, 제조자의 지시사항에 따라 cAMP 어세이를 수행하였다.
- <366> 어세이 하는 날, 세포를 PBS로 한 번 세척하고, Versene 1:5,000(PBS 중의 0.2 g/L EDTA)로 들어 올려, 카운트 하였다. 세포를 1,000 rpm에서의 원심분리에 의해 펠렛으로 만들고, 최종 농도가 800,000 세포/mL가 되도록 37 $^{\circ}\text{C}$ 로 미리 데운 자극 완충액에 재현탁 하였다. 어세이에서 세포를 40,000 세포/웰의 최종 농도에서 사용하였다. 화합물을 완충액(50% DMSO를 갖는 25 mM Gly-Gcl pH 3.0)에 10 mM의 농도로 용해시킨 다음, 50 mM Gly-HCl pH 3.0 중에서 1 mM로 희석시키고, 그것으로부터 어세이 완충액(75 mM Tris/HCl pH 7.4 @ 25 $^{\circ}\text{C}$, 12.5 mM MgCl_2 , 1mM EDTA, 0.2% BSA)으로 계열희석 하였다. 화합물을 2.5 μM 내지 9.5 pM 범위의 10 개의 서로 다른 농도에서 어세이 하였다. 반응을 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10 분 동안 배양시키고, 100 μL 얼음처럼 차가운 검출 완충액을 부가하여 중지시켰다. 플레이트를 봉인한 다음, 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 배양하고, 다음 날 아침 탐카운트 신틸레이션 카운터(topcount scintillation counter)(Packard BioScience Co., Meriden, CT)에서 카운트 하였다. 반응물 mL 당 생성된 cAMP의 양을 샘플 및 cAMP 표준물질에 대해서 관찰된 계수에 기초하여 제조자의 사용 매뉴얼에 기재된 바에 따라 계산하였다. 다양한 기울기를 갖는 S자형의 용량-반응 곡선에 대한 4-파라미터 모델을 이용하는 GraphPad Prism Software 패키지(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)로 비선형 회귀 분석법에 의해 데이터를 분석하였다. 작용제의 역가는 pEC_{50} 값으로서 표현하였다. 시험한 화합물 모두는 이 어세이에서 β_2 아드레날린 수용체에서의 활성을 나타내었으며, 이는 pEC_{50} 값이 약 5 보다 큰 것으로 입증되었다. 가장 바람직한 본 발명의 화합물은 약 7보다 큰 pEC_{50} 값을 나타내었다.
- <367> 시험 C
- <368> 인간 β_2 아드레날린 수용체를 내인성으로 발현하는 허파 상피세포 세포주에 대한 전체-세포 cAMP 플래쉬플레이트(flashplate) 어세이
- <369> 내인성의 β_2 아드레날린 수용체를 발현하는 세포주에서의 작용제의 역가 및 효능을 결정하기 위해, 인간 허파 상피세포주(BEAS-2B)를 사용하였다(ACTT CRL-9699, American Type Culture Collection, Manassas, VA)(January B 등, *British Journal of Pharmacology*, 1998, 123, 4, 701-11). 세포를 완전한, 혈청이 없는 배지(에피네프린 및 레티노산을 함유하는 LHC-9 MEDIUM, cat # 181-500, Biosource International, Camarillo, CA)에서 75-90% 컨플루언스로 증식시켰다. 어세이 전날, 배지를 LHC-8(에피네프린 또는 레티노산을 함유하지 않음, cat # 141-500, Biosource International, Camarillo, CA)로 교환하였다.
- <370> 방사성면역어세이 포맷에서 ^{125}I -cAMP가 구비된 Flaspate Adenylyl Cyclase Activation Assay System(NEN SMP004, PerkinElmer Life Science Inc., Boston, MA)을 이용하여, 제조자의 지시사항에 따라 cAMP 어세이를 수행하였다.
- <371> 어세이 하는 날, 세포를 PBS로 세척하고, PBS 중의 5mM EDTA로 스크레이핑(scraping)하여 들어 올리고, 카운트 하였다. 세포를 1,000 rpm에서의 원심분리에 의해 펠렛으로 만들고, 최종 농도가 600,000 세포/mL가 되도록 37 $^{\circ}\text{C}$ 로 미리 데운 자극 완충액에 재현탁 하였다. 어세이에서 세포를 30,000 세포/웰의 최종 농도에서 사용하였다. 화합물을 완충액(50% DMSO를 갖는 25 mM Gly-Gcl pH 3.0)에 10 mM의 농도로 용해시킨 다음, 50 mM Gly-HCl pH 3.0 중에서 1 mM로 희석시키고, 그것으로부터 어세이 완충액(75 mM Tris/HCl pH 7.4 @ 25 $^{\circ}\text{C}$, 12.5 mM MgCl_2 , 1mM EDTA, 0.2% BSA)으로 계열희석 하였다.
- <372> 화합물을 10 μM 내지 40 pM 범위의 10 개의 서로 다른 농도에서 어세이 하였다. 반응을 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10 분 동안 배양시키고, 100 μL 얼음처럼 차가운 검출 완충액을 부가하여 중지시켰다. 플레이트를 봉인한 다음, 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 배양하고, 다음 날 아침 탐카운트 신틸레이션 카운터(topcount scintillation counter)(Packard

BioScience Co., Meriden, CT)에서 카운트 하였다. 반응물 mL 당 생성된 cAMP의 양을 샘플 및 cAMP 표준물질에 대해서 관찰된 계수에 기초하여 제조자의 사용 매뉴얼에 기재된 바에 따라 계산하였다. 다양한 기울기를 갖는 S자형의 용량-반응 곡선에 대한 4-파라미터 모델을 이용하는 GraphPad Prism Software 팩키지(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)로 비선형 회귀 분석법에 의해 데이터를 분석하였다. 이 어세이에서 시험한 본 발명의 화합물은 약 7 보다 큰 pEC_{50} 값을 나타내었다.

<373> 화합물의 효과(%Eff)를 실측된 E_{max} (피팅된 곡선의 최고점): 10 μ M 이소프로테레놀에 대해서 획득된 최대 반응의 비로부터 계산하여 이소프로테레놀에 대해 상대적인 %Eff로서 나타내었다. 시험한 화합물은 물론 약 20보다 큰 %Eff 값을 나타내었다.

<374> 시험 D

<375> 기나아피그 모델에서의 아세틸콜린-유도 기관지 경련에 대한 기관지 보호 어세이

<376> 약 250 내지 350 g 범위의 여섯 마리의 수컷 기니아 피그(Duncan-Hartley(HsdPoc:DH) Harlan, Madison, WI)를 개별적으로 케이지 카드에 의해 식별하였다. 연구 내내, 동물들을 음식 및 물에 마음대로 접근 가능하도록 하였다.

<377> 몸 전체를 투여 챔버(R&S Molds, San Carlos, CA) 중에 노출시켜 시험 화합물을 10 분간 흡입에 의해 투여하였다. 중앙 다기관으로부터 6 개의 개별적인 챔버에 에어로졸이 동시에 전달되도록 투여 챔버를 배열하였다. 60 분 간의 순응 기간과 분무된 주사용수(WFI)에 대한 노출 10 분 후에, 기나아 피그를 시험 화합물 또는 담체(WFI)의 에어로졸에 노출시켰다. 이러한 에어로졸들은 22 psi 압력 하에서 기체 혼합물($CO_2 = 5\%$, $O_2 = 21\%$, 및 $N_2 = 74\%$)에 의해 추진되는 LC Star Nebulizer Set(Moe이 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA)를 이용하여 수용액으로부터 제조하였다. 이러한 작업 압력에서 네블라이저를 통한 기체의 흐름은 약 3 L/분이었다. 생성된 에어로졸을 양의 압력에 의해 챔버로 추진시켰다. 에어로졸화된 용액의 전달동안 아무런 회석 공기도 사용하지 않았다. 10 분간의 분무동안, 약 1.8 mL의 용액이 분무되었다. 이것은 채워진 네블라이저의 분무 전과 분무 후의 중량을 비교함으로써 중량측정에 의해 측정되었다.

<378> 흡입에 의해 투여된 화합물의 기관지 보호 효과를 전신 기도저항측정기(plethymography)를 이용하여 투여 후 1.5, 24, 48, 및 72 시간 후에 평가하였다. 폐 평가 개시 45분 전에, 각각의 기니아 피그를 케타민(43.75 mg/kg), 크실라진(3.50 mg/kg), 및 아세프로마진(1.05 mg/kg) 주사로 마취하였다. 수술 부위를 면도하고 70% 에탄올로 닦은 후에, 목의 복부 측면을 2-5 cm 중간선 절개를 수행하였다. 그런 다음, 경정맥을 분리하고 식염수가 채워진 폴리에틸렌 카테터(PE-50, Becton Dickinson, Sparks, MD)로 삽관하여, 0.1 mg/mL의 식염수 중의 아세틸콜린(Ach) 용액(Sigma, Aldrich, St. Louis, MO)을 정맥내 주입하였다. 그런 다음, 기관을 해부하고 14G 테프론 튜브로 삽관하였다. 필요하다면, 상기 마취제 각테일을 추가로 근육내 주사하여 마취를 유지하였다. 마취의 깊이를 모니터하고, 동물이 발을 짚는 것에 반응한다거나 호흡속도가 100 호흡수/분보다 클 경우에는 조정하였다.

<379> 일단 삽관이 완성되면, 동물을 변동기록기(plethymograph)(#PLY3114, Buxco Electronics, Inc., Sharon, CT)에 놓고, 식도압 캐놀라를 폐 추진압을 측정하기 위해 삽입하였다. 테프론 기관 튜브를 변동기록기 입구에 부착시켜 기나아 피그가 챔버 바깥으로부터의 실내 공기를 흡입할 수 있도록 하였다. 그런 다음, 챔버를 봉인하였다. 가열 램프를 이용하여 체온을 유지하고 기나아 피그의 폐를 10 mL 캘리브레이션 주사기(#5520 시리즈, Hans Rudolph, Kansas City, MO)를 이용하여 4 mL의 공기로 3배 팽창시켜서, 하부 기도가 붕괴되지 않고 동물이 하이퍼벤틸레이션(hyperventilation)을 나타내지 않도록 하였다.

<380> 기저치가 순응을 위해 0.3-0.9 mL/cm H_2O 의 범위 내에 있고 저항을 위해 초당 0.1 - 0.199 cm H_2O /mL 범위 내에 있다는 것을 일단 확인하면, 폐에 대한 평가를 개시하였다. Buxco 폐압 컴퓨터 프로그램은 폐에 대한 값의 수집 및 유도를 가능하게 하였다. 프로그램 시작에 의해 실험 프로토콜 및 데이터 수집이 개시되었다. 이러한 시간에 따른 신호를 통합함으로써, 흐름 측정을 각각의 호흡에 대해 계산하였다. Sensym 압력 변환기(#TRD4100)를 이용하여 수집된, 폐 추진압의 변화에 따른 이러한 신호를 Buxco(MAX 2270) 전치증폭기를 경유하여 데이터 수집 계면(#s SFT3400 및 STF3813)에 연결시켰다. 다른 모든 폐 파라미터는 이러한 두 개의 입력으로부터 유래되었다.

<381> 기저 값을 5 분동안 수집하고, 그 후에 기니아 피그를 Ach로 투여하였다. 다음과 같은 투여량 및 실험 개시로 의 경과 시간에 Ach를 정맥으로 1 분간 주사기 펌프(sp210w, World Precision Instrument, Inc., Sarasota,

FL)로 주입하였다: 5 분에 1.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 10 분에 3.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 15 분에 7.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 20 분에 15.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 25 분에 30 $\mu\text{g}/\text{분}$, 및 30 분에 60 $\mu\text{g}/\text{분}$. 저항 또는 순응이 각각의 Ach 투여 후 3 분에 기저치로 돌아오지 않았다면, 기니아 피그의 폐는 10 mL 캘리브레이션 주사기로부터의 4 mL 공기로 3배 부풀었다. 기록된 폐 파라미터는 호흡 빈도(호흡/분), 순응($\text{mL}/\text{cm H}_2\text{O}$), 및 폐 저항(초당 $\text{cm H}_2\text{O}/\text{mL}$)을 포함하였다(Giles ed, 1971). 일단 폐 기능 측정이 35 분의 이러한 프로토콜로 완성되었으면, 기니아 피그를 변동기록기에서 빼내고 CO_2 질식에 의해 안락사시켰다.

<382> 기저치 폐 저항을 두 배로하는데 필요한 Ach의 양으로서 정의되는 PD_2 의 양을 다음과 같은 식을 이용하여 Ach 켈린지 범위에 대한 흐름 및 압력으로부터 유래되는 폐 저항 값을 이용하여 계산하였다. 이것은 병상에서 PC_{20} 값을 계산하는데 사용되는 식으로부터 유래하였다(Am. Thoracic Soc, 2000).

$$\text{PD}_2 = \text{안티로그} \left[\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(2R_0 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

<384> 상기 식에서,

<385> C_1 = 마지막에서 두 번째의 Ach 농도(C_2 전의 농도)

<386> C_2 = Ach 최종 농도(폐의 저항을 2 배 증가시키는 농도(R_L))

<387> R_0 = 기저치 R_L 값

<388> R_1 = C_1 후의 R_L 값

<389> R_2 = C_2 후의 R_L 값

<390> 데이터의 통계학적 분석을 분산의 일원분산분석(One-Way Analysis of Variance)을 이용하여 수행한 다음, Bonferroni/Dunn 테스트를 이용하여 사후비교(post-hoc analysis)을 하였다. P-값 < 0.05가 유의성이 있는 것으로 인정되었다.

<391> 용량-반응 곡선을 GraphPad Prism, 윈도우용 버전 3.00(GraphPad Software, San Diego, California)을 이용하여 4 개의 파라미터 병합 방정식(logistic equation)으로 피팅하였다.

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + 10^{((\log \text{ED}_{50} - X) * \text{기울기})})$$

<393> 상기에서, X는 투여량의 로그이고, Y는 반응(PD_2)이고, Y는 Min(최소값)에서 시작하여 S 자형으로 Max(최대값)에 점근적으로 도달한다.

<394> 본 발명의 대표적인 화합물은 투여 후 24 시간 이후의 지점에서 현저한 기관 보호 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

<395> 다음 합성 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위를 한정하는 의도로 해석되어서는 안 된다.

실시예

<396> 하기 실시예에서, 다음 약어는 하기와 같은 의미를 갖는다. 정의되지 않은 임의의 약어는 일반적으로 받아들여지고 있는 의미를 갖는다. 달리 언급하지 않았다면, 모든 온도는 섭씨온도이다.

<397> Bn = 벤질

<398> Boc = t-부톡시카보닐

<399> DMSO = 디메틸 술폭시드

<400> EtOAc = 에틸 아세테이트

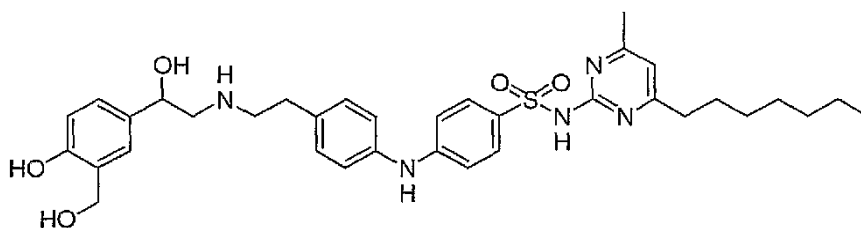
<401> TFA = 트리플루오로아세트산

<402> THF = 테트라하이드로퓨란

- <403> MgSO_4 = 무수 황산마그네슘
- <404> NaHMDs = 소듐 헥사메틸디실라제인
- <405> TMSCl = 트리메틸실릴 클로라이드
- <406> DMF = 디메틸 포름아미드
- <407> Boc = t-부톡시카르보닐
- <408> TBS = t-부틸디메틸실릴

<409> **공통 사항** : 달리 지적하지 않았다면, 시약, 출발물질, 및 용매는 상업적인 공급자, 예를 들어 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO), J.T. Baker(Phillipsburg, NJ), Honeywell Burdick, 및 Jackson(Muskegon, MI), Trans World Chemicals, Inc.(TCI)(Rockville, MD), Mabybridge plc(Cornwall, UK), Peakdale Molecular Limited(High Peak, UK), Avocado Research Chemicals Limited(Lancashire, UK), 및 Bionet Research(Cornwall, UK)로부터 구입하였고, 더 이상 정제하지 않고 사용하였고; 반응을 질소 대기 하에서 수행하였고; 반응 혼합물을 박층 크로마토그래피(실리카 TLC), 분석적 고성능액체크로마토그래피(anal. HPLC), 또는 질량분광분석법에 의해 모니터하였고; 반응 혼합물을 하기한 바와 같이 실리카겔 상의 속성 컬럼 크로마토그래피 또는 조제용 HPLC로 통상적으로 정제하였고; NMR 샘플을 중수소화된 용매(CD_3OD , CDCl_3 , 또는 $\text{DMSO}-d_6$)에서 용해하고, 달리 지적하지 않았다면, 내부 표준으로서 상기 열거된 용매를 잔여 프로톤을 이용하여 Varian Gemini 2000 기구(300 MHz)로 스펙트럼을 획득하였으며; 중량분광분석법에 의한 확인은 ESMS(electrospray ionization method)에 의해 Perkin Elmer 기구(PE SCIEX API 150 EX)로 수행하였다.

<410> **실시예 1: 화합물 1의 합성**

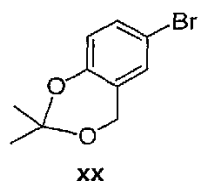


<411>

<412> 화합물 bb 62 mg(0.1 mmol) 및 N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드(Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals로부터 입수 가능) 0.1 mmol에 톨루엔 0.15 mL를 부가하고, 톨루엔 0.15 mL 중의 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(Aldrich) 9.3 mg(0.015 mmol), 톨루엔 0.1 mL 중의 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0)(Aldrich) 4.6 mg(0.05 mmol), 및 톨루엔 0.4 mL 중에 혼합된 소듐 t-부톡시드 29 mg(0.3 mmol)을 부가하였다. 그 혼합물을 교반하고 80°C에서 5 시간동안 가열하였다. 조반응물물을 DMF로 총 2 mL의 부피로 희석하고, 여과한 다음, 질량에 의해 촉발되는(mass-triggered) 자동화된 수집 장치를 이용하여 역상 HPLC로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 분석 LC-MS로 분석하고, 동결건조하여 화합물 1의 TFA 염을 분말로서 생성시켰다.

<413> 중간체 화합물 bb는 다음과 같이 제조하였다.

<414> a. 화합물 xx의 합성



<415>

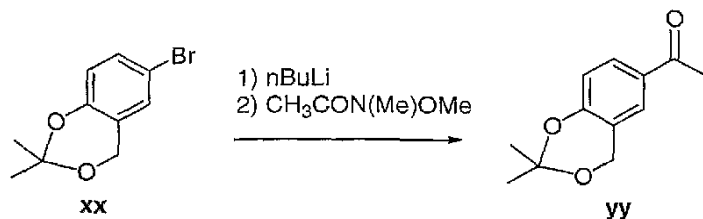
<416> 2,2-디메톡시프로판 2.0 L 중의 5-브로모-2-히드록시벤질 알콜(93 g, 0.46 mol, Aldrich로부터 입수 가능)에 아세톤 700 mL를 부가한 다음, ZnCl_2 170 g을 가하였다. 18 시간 교반한 후, 1.0 M NaOH 수용액을 수상이 염기

성이 될 때까지 부가하였다. 디에틸 에테르 1.5 L를 상기 슬러리에 부가하고, 유기상을 분별 깔대기에 가만히 따라냈다. 유기상을 함수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에서 농축하여 화합물 xx를 밝은 오렌지색 오일로서 생성시켰다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.28 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.79 (s, 2H),

1.44 (s, 6H).

b. 화합물 yy의 합성



-78℃의 THF 1.0 L 중의 화합물 xx 110 g(0.46 mol)에 헥산 중의 2.14 M n-BuLi 236 mL(0.51 mol)을 적하 깔대기를 이용하여 부가하였다. 30 분 후에, N-메틸-N-메톡시아세트아미드(TCI로부터 입수 가능) 71 g(0.69 mol)을 가하였다. 2 시간 후에, 반응물을 물로 급냉하고, 1.0M 인산 완충수용액(pH=7.0) 2.0 L로 희석하고, 디에틸 에테르로 한번 추출하였다. 디에틸 에테르 상을 함수로 한번 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에서 농축시켜 밝은 오렌지빛 오일을 생성시켰다. 그 오일을 최대 부피의 에틸 아세테이트에 용해시키고, 헥산으로 희석한 다음, 결정화하여, 화합물 yy를 백색 고체로서 생성시켰다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.88 (s,

2H), 2.54 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

c. 화합물 zz의 합성

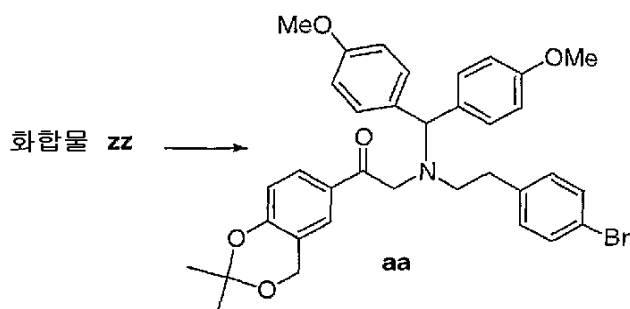


-78℃의 THF 600 mL 중의 화합물 yy 23.4 g(0.113 mol)에 THF 중의 NaHMDS 1.0 M 135 mL를 부가하였다 (Aldrich). 1 시간 후에, TMSCl 15.8 mL(0.124 mol)을 부가하였다. 또 다른 30 분 후에, 브롬 5.82 mL(0.113 mol)을 부가하였다. 최종 10 분 후에, 반응물을 디에틸 에테르로 희석하고 5% NaHCO₃ 수용액 500 mL와 함께 미리 혼합된 5% Na₂SO₃ 수용액 500 mL에 부음으로써 급냉시켰다. 상이 분리되었고, 유기상을 함수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에서 농축시켜 화합물 zz를 냉동고에서 고형화되는 밝은 오렌지빛 오일로서 생성시켰다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (m, 1H),

7.69 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 1.56 (s, 6H).

<426> d. 화합물 aa의 합성



<427>

<428> 0℃의 메틸렌 클로라이드 300 mL 중의 화합물 zz 32 g(0.113 mol)에 tri에틸아민 31.6 mL(0.23 mol)을 부가한 다음, 4-브로모페네틸아민(Aldrich) 16.0 mL(0.10 mol)을 부가하였다. 2 시간 후에, 4,4'-디메톡시클로로디페닐메탄 27 g(0.10 mol)을 부가하였다. 30 분 후에, 상기 슬러리를 50%의 NaHCO₃ 포화 수용액 및 디에틸 에테르로 분별시켜, 상을 분리시켰다. 유기상을 물 및 함수로 각각 한 번 세척하고, K₂CO₃로 건조하고, 여과한 다음, 오렌지색 오일로 농축시켰다. 그 오일을 실리카겔 크로마토그래피(1400 mL 실리카겔, 3 아세토니트릴/ 0.5 트리에틸아민/ 96.5 메틸렌 클로라이드로 용리)로 정제하여, 화합물 aa를 밝은 오렌지색 거품으로서 생성시켰다.

¹H NMR (300 MHz,

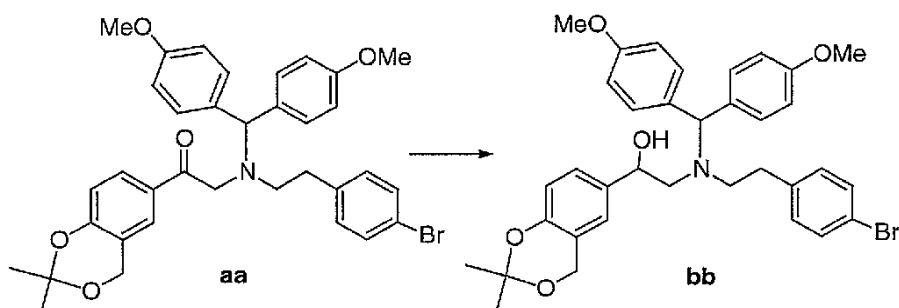
DMSO-*d*₆) δ 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.19 (d, 4H), 6.95 (d, 2H), 6.78

(m, 5H), 5.09 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 2.71 (m, 4H),

1.45 (s, 6H).

<429>

<430> e. 화합물 bb의 합성



<431>

<432> THF 120 mL 중의 화합물 aa 41 g(65 mmol)에 메탄올 200 mL를 부가한 다음, 소듐 보로하이드라이드 2.46 g(65 mmol)을 부가하였다. 1 시간 후, 용액을 1.0 M 인산 완충수용액(pH=7.0) 및 디에틸에테르로 분별시켜, 상을 분리시켰다. 디에틸 에테르 상을 함수로 세척하고, K₂CO₃로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 오일로 하였다. 그 오일을 실리카겔 크로마토그래피(1200 mL 실리카겔, 18 아세톤/ 0.5 트리에틸아민/ 81.5 헥산으로 용리)로 정제하여, 화합물 bb를 흰색 거품으로서 생성시켰다.

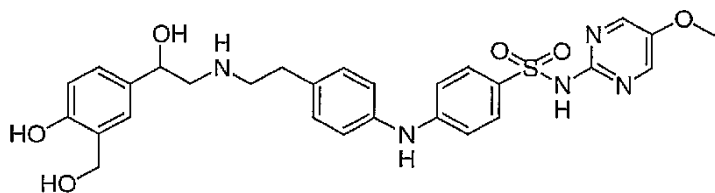
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37

(d, 2H), 7.13 (m, 4H), 6.95-6.75 (m, 8H), 6.68 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.74 (s,

2H), 4.56 (m, 1H), 3.67 (2, 6H), 2.55 (m, 4H), 1.42 (s, 6H).

<433>

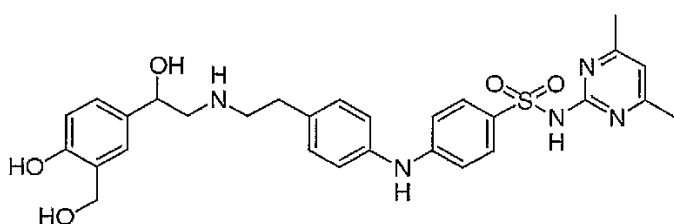
<434> 실시예 2: 화합물 2의 합성



<435>

<436> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜아미드 대신 N¹-(5-메톡시-2-피리미디닐)술팜아미드(sulfameter, Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 2의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H]⁺ C₂₈H₃₁N₅O₆S에 대한 계산치 566.2; 실측치 566.2.

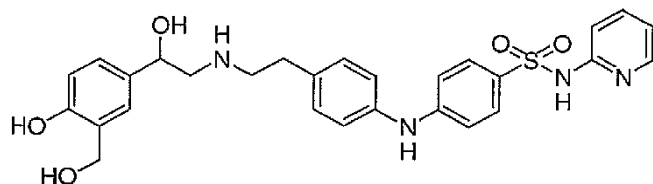
<437> 실시예 3: 화합물 3의 합성



<438>

<439> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜닐아미드 대신 N¹-(4,6-디메틸-2-피리미디닐)술팜닐아미드(술팜메타진, Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 3의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H]⁺ C₂₉H₃₃N₅O₅S에 대한 계산치 564.2; 실측치 564.2.

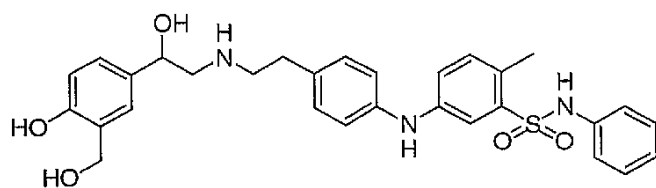
<440> 실시예 4: 화합물 4의 합성



<441>

<442> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜닐아미드 대신 2-술팜닐아미도피리미딘(술팜피리딘, Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 4의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₈H₃₀N₄O₅ S에 대한 계산치 535.2; 실측치 535.2.

<443> 실시예 5: 화합물 5의 합성

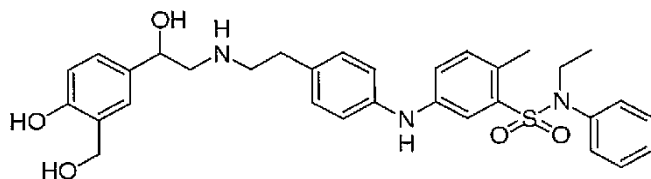


<444>

<445> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신
5-아미노-*o*-톨루엔술폰아닐라이드(p-톨루엔-*o*-술폰닐라이드, Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals로부터
입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 5의

TFA 염을 제조하였다. m/z : $[M+H]^+$ $C_{30}H_{33}N_3O_5$ 에 대한 계산치 548.2; 실측치 548.2.

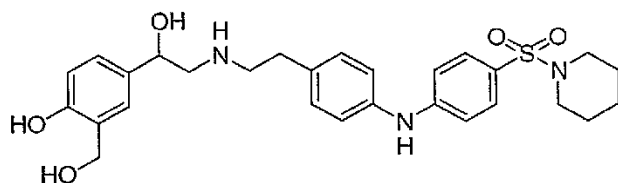
<446> 실시예 6: 화합물 6의 합성



<447>

<448> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜아미드 대신 4-아미노톨루엔-2-술페틸아닐라이드(Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 6의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₃₂H₃₇N₃O₅S에 대한 계산치 576.3; 실측치 576.2.

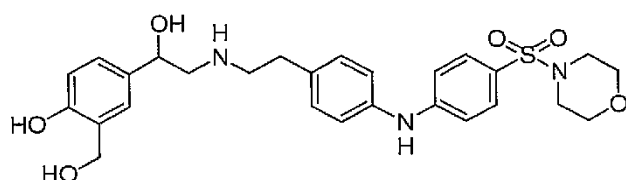
<449> 실시예 7: 화합물 7의 합성



<450>

<451> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜아미드 대신 4-(피페리디노술팜)아닐린(Maybridge로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 7의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₈H₃₅N₃O₅S에 대한 계산치 526.2; 실측치 526.2.

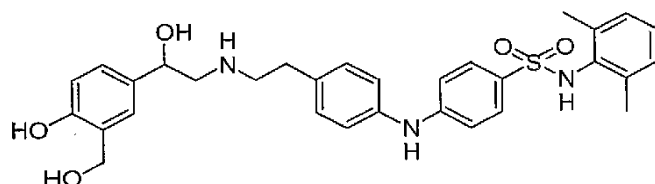
<452> 실시예 8: 화합물 8의 합성



<453>

<454> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-(몰폴리노술폰)아닐린(Maybridge로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 8의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₇H₃₃N₃O₆S에 대한 계산치 528.2; 실측치 528.2.

<455> 실시예 9: 화합물 9의 합성

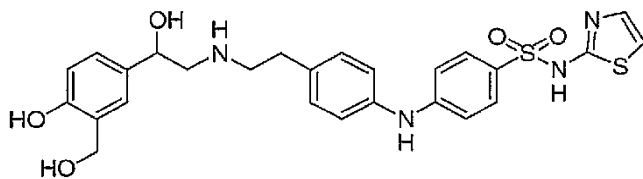


<456>

<457> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 N¹-(2,6-디메틸페닐)-4-아미노벤젠-1-술폰아미드(Maybridge로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물

9의 TFA 염을 제조하였다. m/z : $[M+H]^+$ $C_{31}H_{35}N_3O_5S$ 에 대한 계산치 562.2; 실측치 562.2.

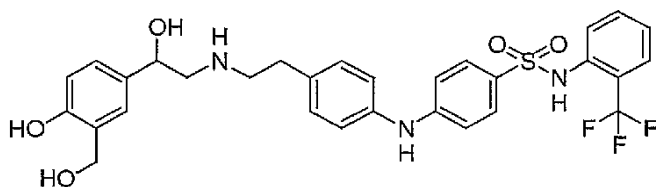
<458> 실시예 10: 화합물 10의 합성



<459>

<460> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜닐아미드 대신 N^1 -(2-티아졸릴)술팜닐아미드(술팜티아졸, Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 10의 TFA 염을 제조하였다.

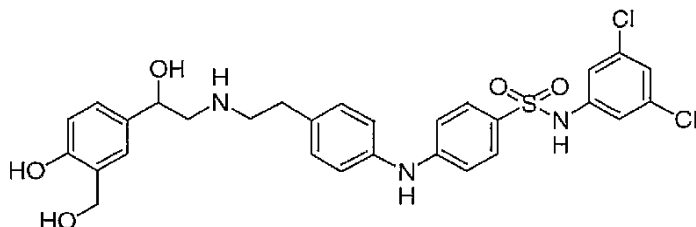
<461> 실시예 11: 화합물 11의 합성



<462>

<463> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜닐아미드 대신 N^1 -[2-(트리플루오로메틸)페닐]-4-아미노벤젠-1-술팜아미드(Maybridge로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 방법을 이용하여, 화합물 11의 TFA 염을 제조하였다.

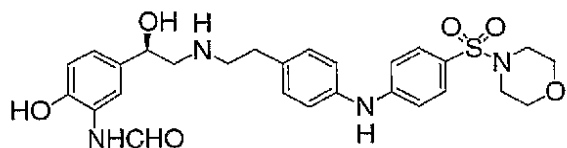
<464> 실시예 12: 화합물 12의 합성



<465>

<466> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜닐아미드 대신 N^1 -(3,5-디클로로페닐)-4-아미노벤젠-1-술팜아미드(Maybridge로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 방법을 이용하여, 화합물 12의 TFA 염을 제조하였다.

<467> 실시예 13: 화합물 13의 합성



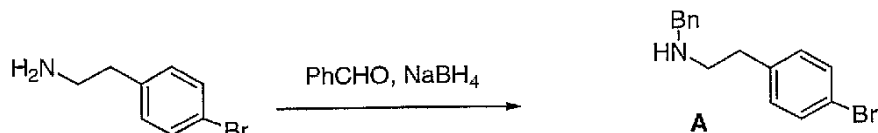
<468>

<469> 메탄올 4 mL 중의 조화합물 ee 0.69 g(1.83 mmol)의 혼합물에 10% Pd-C 70 mg을 질소 흐름 하에서 부가하고, 그 반응물을 50 psi 하에서 2 일동안 교반하였다. 그 반응물을 여과하고, 그 잔사를 역상 HPLC(0.1% TFA 수용

액 중의 10 내지 50% 아세토니트릴 경사)로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 화합물 13의 TFA 염을 분말로서 생성시켰다. m/z: $[M+H]^+$ $C_{27}H_{32}N_4O_6S$ 에 대한 계산치 541.2; 실측치 541.5.

중간체 ee는 다음과 같이 제조하였다.

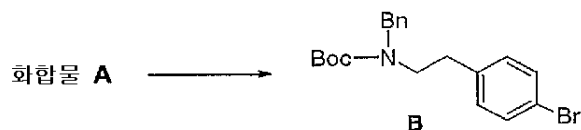
a. 화합물 A의 합성



톨루엔 100 mL 중의 4-브로모페네틸아민(Aldrich로부터 입수 가능) 10.7 g(53.3 mmol)에 벤즈알데히드 6.80 g(64 mmol)을 부가하였다. 10 분동안 교반한 후, 탁한 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 톨루엔으로 재농축시키고, 맑은 오일을 테트라하이드로퓨란 50 mL에 용해하였다. 소듐 보로하이드라이드 2.0 g(53 mmol)을 상기 용액에 부가한 다음, 메탄올 20 mL를 부가하고, 플라스크를 주위온도의 수조에서 1 시간동안 교반하였다. 1.0 M의 HCl 수용액을 pH가 1 미만인 될 때까지 가하였다. 슬러리를 얼음 배쓰에서 30분동안 교반하고, 고체를 여과에 의해 분리하고, 냉수로 세척한 다음, 공기 건조하여 화합물 A의 염산염을 무색의 고체로서 생성시켰다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.40 (s, 2H), 7.50-7.32 (m, 7H), 7.14 (d, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.92 (m, 2H).

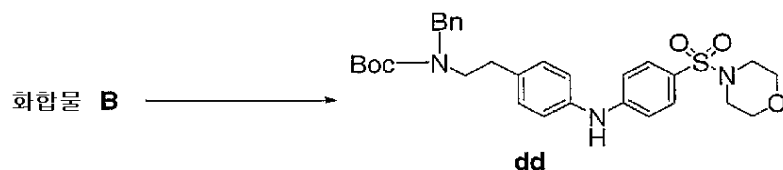
b. 화합물 B의 합성



메탄올 100 mL 중의 화합물 A 5.0 g(15 mmol)에 트리에틸아민 1.70 g(16.5 mmol)을 추가하였다. 그 용액을 얼음/물 배스에서 냉각시키고, 디-tert-부틸디카보네이트 3.66 g(16.8 mmol)을 추가하였다. 3.5 시간 후에, 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 1.0 M NaHSO₄ 수용액 및 디에틸에테르로 분액화하여, 상을 분리시켰다. 디에틸 에테르 상을 물로 세척한 다음, 함수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 화합물 B를 무색의 오일로서 생성시켰다(6.1 g, 93%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 (d, 2H), 7.28-7.13 (m, 5H), 7.04 (m, 2H), 4.29 (br s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.25 (s, 9H).

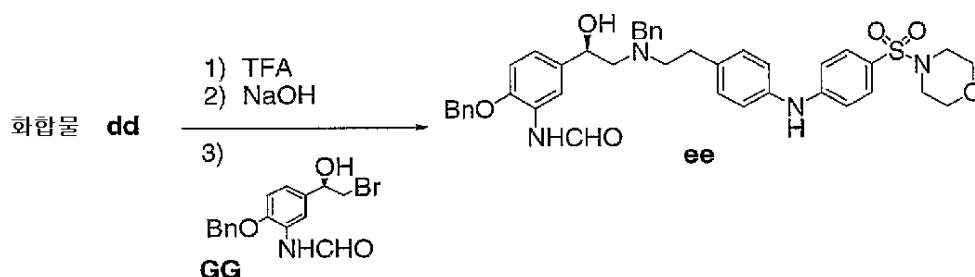
c. 화합물 dd의 합성



화합물 B 3.4 g(8.8 mmol)을 함유하는 플라스크에, 톨루엔 40 mL 중의 4-(몰폴리노술포닐)아닐린(Maybridge로부터 입수 가능) 2.8 g(11 mmol), 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 0.41 g(0.45 mmol), 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 0.83 g(1.3 mmol), 및 소듐 *t*-부톡사이드 1.1 g(11 mmol)을 부가하고, 그 혼합

물을 질소 대기 하에서 95℃에서 6 시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 디에틸에테르 200 mL로 희석하고 1.0 M NaHSO₄ 수용액 100 mL로 두 번 세척한 다음, NaHCO₃ 포화 수용액 100 mL로 세척하였다. 디에틸 에테르 상을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 탁한 오일을 생성시켰다. 그 오일을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 30 내지 40% 에틸 아세테이트 경사)로 정제하여 화합물 dd를 노란색이 거품으로서 생성시켰다(2.5 g, 51%).

<482> d. 화합물 ee의 합성

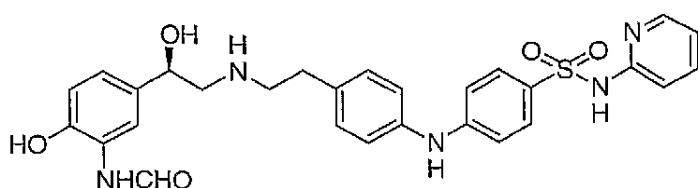


<483>

<484> CH₂Cl₂ 6 mL 중의 화합물 dd 0.56 g(0.6 mmol)에 TFA 4 mL를 부가하였다. 15분 후에, 용액을 농축시키고, 에틸 아세테이트 30 mL로 희석시킨 다음, 1.0 N 수산화나트륨 수용액으로 두 번 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 오일로 하고, 1:1의 메탄올:THF 8 mL에 용해하였다. 브로모히드린 GG(340 mg, 0.96 mmol) 및 K₂CO₃(370 mg, 2.7 mmol)을 가하고, 반응물을 실온에서 1.5 시간동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔사를 물 30 mL로 희석한 다음, 톨루엔 30 mL로 두 번 세척하였다. 톨루엔 추출물을 합하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축하였다. 잔사를 120℃로 가열하였다. 13 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 조화합물 dd를 정제하지 않고 다음 단계를 계속해서 수행하였다.

<485> 중간체 브로모히드린 GG는 미국특허 6,268,533 B1; 및 R. Hett 등, *Organic Process Research and Development*, 1998, 2, 96-99에 기재된 방법과 같이 제조할 수 있다. 중간체 브로모히드린 GG는 또한 Hong 등, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 6631; 또는 미국특허 5,495,054에 기재된 방법과 유사한 반응을 이용하여 제조할 수 있다.

<486> 실시예 14: 화합물 14의 합성

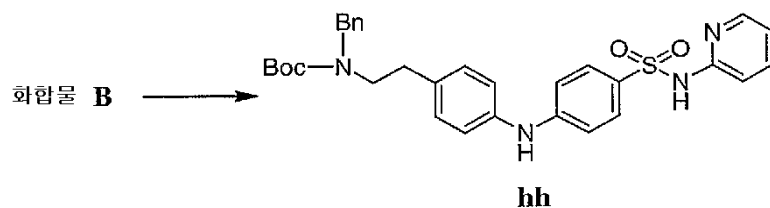


<487>

<488> 에탄올 25 mL 중의 화합물 ii 0.6 g(0.83 mmol)의 혼합물에 10% Pd-C 200 mg을 질소 흐름 하에서 부가하고, 그 반응물을 H₂ 하에서 대기압 중에서 5일 동안 교반시켰다. 그 반응물을 여과하고 잔사를 역상 HPLC(0.1% 수성 TFA 중의 50% 아세토니트릴 경사)로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 화합물 14의 TFA 염을 분말로서 생성시켰다. m/z: [M+H]⁺ C₂₈H₂₉N₅O₅S에 대한 계산치 548.2; 실측치 548.3.

<489> 중간체 ii는 다음과 같이 제조하였다.

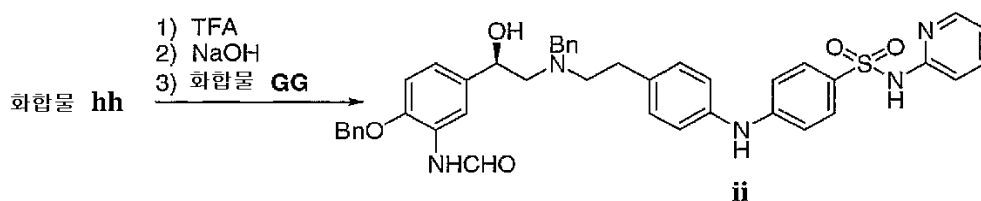
<490> a. 화합물 hh의 합성



<491>

<492> 화합물 B(실시예 13, b 부분) 3.4 g(8.8 mmol)을 함유하는 플라스크에, 톨루엔 중의 술파피리딘(Aldrich로부터 입수 가능) 2.0 g(8.0 mmol), 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 0.75 g(1.2 mmol), 및 소듐 t-부톡사이드 2.31 g(24.0 mmol)을 부가하고, 그 혼합물을 질소 대기 하에서 90℃에서 18 시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 메틸렌 클로라이드 200 mL로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액 100 mL로 세척한 다음, NaCl 포화 수용액 100 mL로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켰다. 오일을 실리카겔 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중의 0 내지 5% 메탄올 경사)로 정제하여 화합물 hh를 오렌지색 고체로서 생성시켰다.

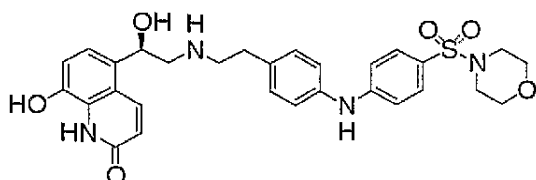
<493> b. 화합물 ii의 합성



<494>

<495> CH₂Cl₂ 20 mL중의 화합물 hh 4.5 g(8.1 mmol)에 TFA 1.5 mL를 가하였다. 1 시간 후에, 용액을 농축시키고, 1.0 N 수산화나트륨 수용액으로 알칼리화 하고, 메틸렌 클로라이드로 2 번 세척한 다음, 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 유기상을 혼합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 오일로 하였다. 그 오일을 실리카겔 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중의 2 내지 10 %의 메탄올 경사)로 정제하였다. 정제된 생성물을 1:1의 메탄올:THF 10 mL에 녹였다. 브로모히드린 GG(실시예 13, d 부분)을 가하고, 반응물을 실온에서 1.5 시간동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 잔사를 물 30 mL로 희석한 다음, 톨루엔 30 mL로 두 번 추출하였다. 톨루엔 추출물을 합한 다음, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 잔사를 120℃로 가열하였다. 2 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 조화합물을 실리카겔 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중의 5 내지 10 %의 메탄올 경사)로 정제하여 담갈색의 고체로서 화합물 ii를 생성시켰다.

<496> 실시예 15: 화합물 15의 합성

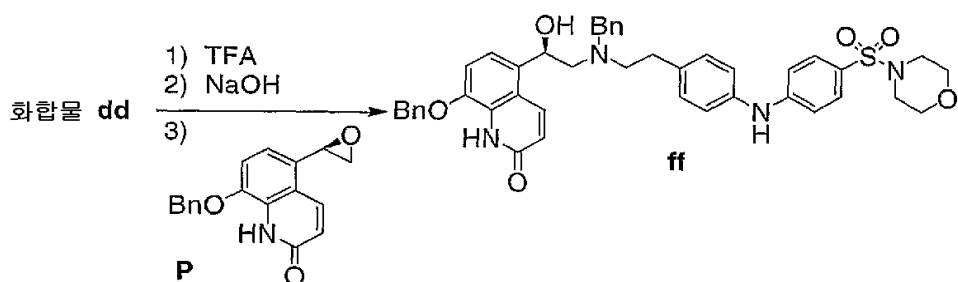


<497>

<498> 아세트산 5.0 mL 중의 화합물 ff 610 mg(0.82 mmol)에 10% Pd-C 92 mg을 부가하였다. 그 반응 혼합물을 H₂ 하에서 40 psi 중에서 20 시간 동안 교반시켰다. 그 혼합물을 여과하고 여액을 역상 HPLC(0.1% 수성 TFA 중의 10 내지 40% 아세토니트릴 경사)로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 화합물 15의 TFA 염을 분말로서 생성시켰다. m/z: [M+H]⁺ C₂₉H₃₂N₄O₆S에 대한 계산치 565.2; 실측치 565.3.

<499> 중간체 ff는 다음과 같이 제조하였다.

<500> a. 화합물 ff의 합성

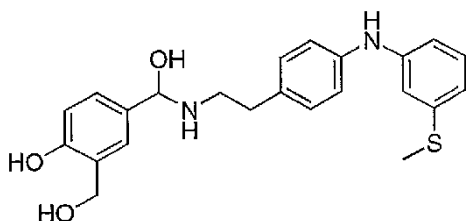


<501>

<502> CH_2Cl_2 8 mL 중의 화합물 dd 3.4 g(1.6 mmol, 실시예 13, c 부분)에 TFA 6 mL를 부가하였다. 15 분 후에, 그 용액을 농축시키고, 에틸 아세테이트 30 mL로 희석한 다음, 1.0N 수산화나트륨 수용액으로 두 번 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 갈색의 오일로 하였다. 그 오일을 이소프로판올 6.0 mL에 용해시키고 에폭시드 P 375 mg(1.3 mmol)을 가하였다. 상기 용액을 70℃로 가열하고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중의 3 %의 메탄올)로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 화합물 ff를 노란색의 거품으로서 생성시켰다.

<503> 중간체 에폭시드 P는 국제특허출원 공개번호 WO 95/25104; 및 EP 0 147 719 A2와 EP 0 147 791 B에 기재되어 있는 바와 같이 제조할 수 있다.

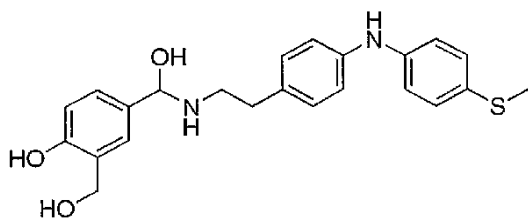
<504> 실시예 16: 화합물 16의 합성



<505>

<506> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3-(메틸티오)아닐린(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 16의 TFA 염을 제조하였다. m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 425.2; 실측치 425.1.

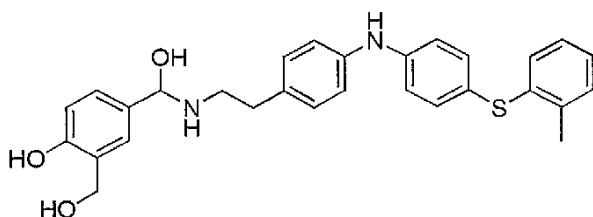
<507> 실시예 17: 화합물 17의 합성



<508>

<509> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-(메틸티오)아닐린(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 17의 TFA 염을 제조하였다. m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 425.2; 실측치 425.1.

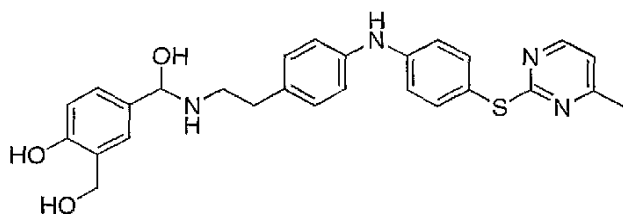
<510> 실시예 18: 화합물 18의 합성



<511>

<512> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜아미드 대신 4-(m-톨릴티오)아닐린(Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 18의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H]⁺ C₃₀H₃₂N₂O₃S에 대한 계산치 501.2; 실측치 501.2.

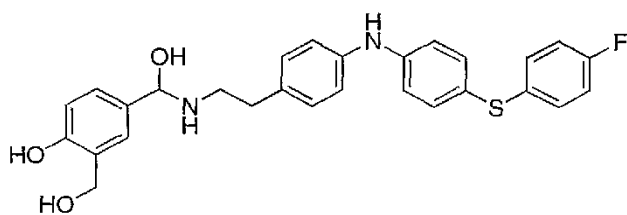
<513> 실시예 19: 화합물 19의 합성



<514>

<515> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜아미드 대신 4-[(4-메틸피리미딘-2-일)티오]벤젠아민(Peakdale로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 19의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H]⁺ C₂₈H₃₀N₄O₃S에 대한 계산치 503.2; 실측치 503.1.

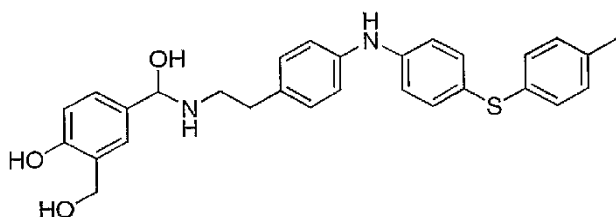
<516> 실시예 20: 화합물 20의 합성



<517>

<518> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜아미드 대신 4-[(4-플루오로페닐)술팜]아닐린(Bionet로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 20의 TFA 염을 제조하였다.

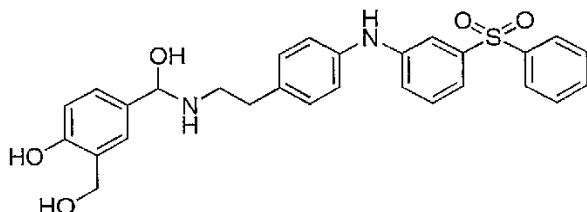
<519> 실시예 21: 화합물 21의 합성



<520>

<521> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술파닐아미드 대신 4-[(4-메틸페닐)술포닐]아닐린(Bionetdm로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 21의 TFA 염을 제조하였다.

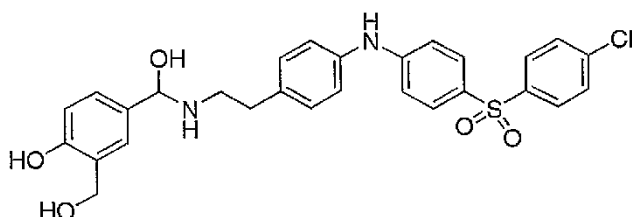
<522> 실시예 22: 화합물 22의 합성



<523>

<524> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술파닐아미드 대신 3-아미노디페닐술포(Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 22의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H]⁺ C₂₉H₃₀N₂O₅S에 대한 계산치 519.2; 실측치 519.2.

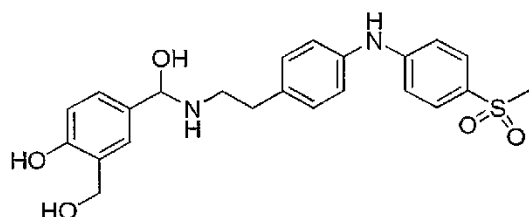
<525> 실시예 23: 화합물 23의 합성



<526>

<527> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술파닐아미드 대신 4-(4-클로로-벤젠술포닐)-페닐아민(Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 23의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H]⁺ C₂₉H₂₉N₂O₅S에 대한 계산치 553.2; 실측치 553.1.

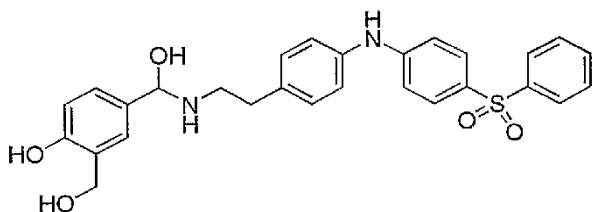
<528> 실시예 24: 화합물 24의 합성



<529>

<530> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술파닐아미드 대신 4-(메틸술포닐)아닐린(Maybridge로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 24의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H]⁺ C₂₄H₂₈N₂O₅S에 대한 계산치 457.2; 실측치 457.1.

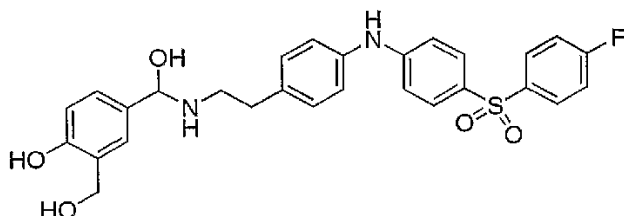
<531> 실시예 25: 화합물 25의 합성



<532>

<533> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-(페닐술폰닐)아닐린(Maybridge로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 25의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₉H₃₀N₂O₅S에 대한 계산치 519.2; 실측치 519.2.

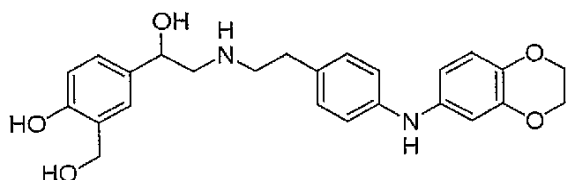
<534> 실시예 26: 화합물 26의 합성



<535>

<536> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-[(4-플루오로페닐)술폰닐]아닐린(Maybridge로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 26의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₉H₂₉FN₂O₅S에 대한 계산치 537.2; 실측치 537.1.

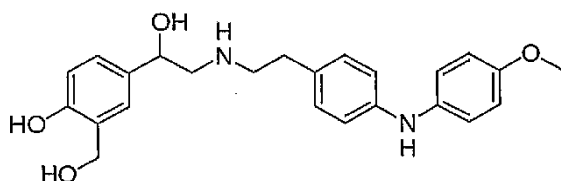
<537> 실시예 27: 화합물 27의 합성



<538>

<539> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3,4-에틸렌디옥시아닐린(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 27의 TFA 염을 제조하였다.

<540> 실시예 28: 화합물 28의 합성

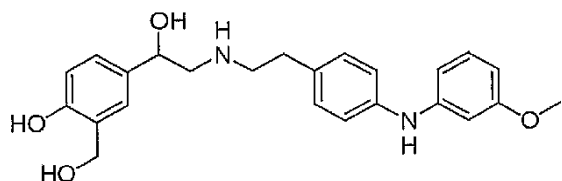


<541>

<542> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-메톡시아닐린(p-아니시딘, Aldrich로부터 입수 가능)을

사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 28의 TFA 염을 제조하였다.

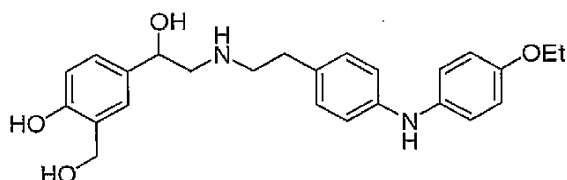
<543> 실시예 29: 화합물 29의 합성



<544>

<545> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3-에톡시아닐린(m-아니시딘, Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 29의 TFA 염을 제조하였다.

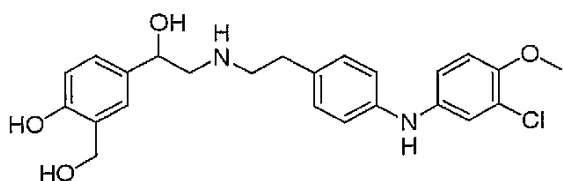
<546> 실시예 30: N-(2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸)-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민 (30)의 합성



<547>

<548> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 1-아미노-4-에톡시벤젠(p-페네티딘, Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 30의 TFA 염을 제조하였다.

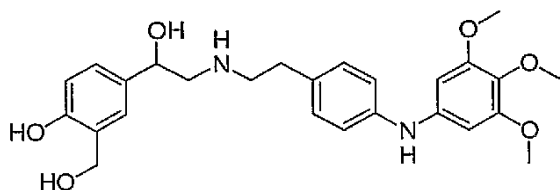
<549> 실시예 31: 화합물 31의 합성



<550>

<551> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3-클로로-4-메톡시아닐린(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 31의 TFA 염을 제조하였다.

<552> 실시예 32: 화합물 32의 합성

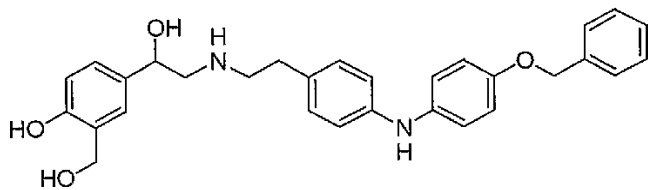


<553>

<554> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3,4,5-트리메톡시아닐린(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 32의 TFA 염을 제조하였다.

다. m/z : $[M+H]^+$ $C_{26}H_{32}N_2O_6$ 에 대한 계산치 469.2; 실측치 469.2.

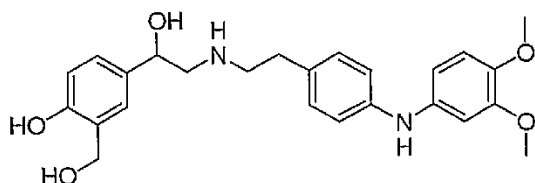
<555> 실시예 33: 화합물 33의 합성



<556>

<557> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-벤질옥시아닐린 염산(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 33의 TFA 염을 제조하였다. m/z : $[M+H]^+$ $C_{30}H_{32}N_2O_4$ 에 대한 계산치 485.2; 실측치 485.2.

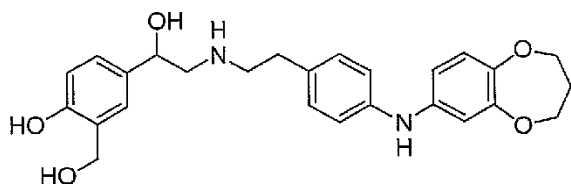
<558> 실시예 34: 화합물 34의 합성



<559>

<560> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3,4-디메톡시아닐린(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 34의 TFA 염을 제조하였다. m/z : $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}N_2O_5$ 에 대한 계산치 439.2; 실측치 439.2.

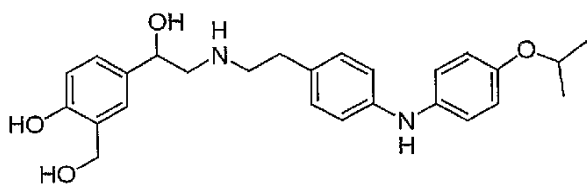
<561> 실시예 35: 화합물 35의 합성



<562>

<563> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3,4-(트리메틸렌디옥시)아닐린(Maybridge로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 35의 TFA 염을 제조하였다. m/z : $[M+H]^+$ $C_{26}H_{30}N_2O_5$ 에 대한 계산치 451.2; 실측치 451.2.

<564> 실시예 36: 화합물 36의 합성

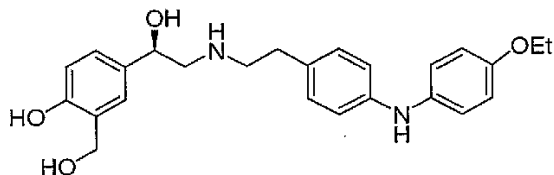


<565>

<566> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-이소프로폭시아닐린(TCI America로부터 입수 가능)을 사

용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 36의 TFA 염을 제조하였다. m/z : $[M+H]^+$ $C_{26}H_{32}N_2O_4$ 에 대한 계산치 437.2; 실측치 437.2.

실시예 37: N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민 (37)의 합성



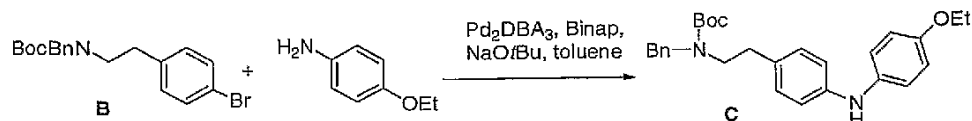
에탄올 70 mL 중의 하기 c 부분에서 제조된 화합물 F 3.0 g(4.98 mmol)의 혼합물에 10% Pd-C 1.0 g을 질소 흐름 하에서 부가하였다. 플라스크를 수소 기체의 별론에 맞추고, 그 반응물을 1.5 시간동안 격렬하게 교반하였다. 그 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올을 이용해서 세척하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 1/1 이소프로판올/메탄올 40 mL에 용해하고, 디옥산 중의 4M HCl 2.74 mL를 가한 다음, 그 용액을 다량의 EtOAc에 부가함으로써 생성물을 di-HCl 염으로서 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 분리하여 화합물 37의 di-HCl 염을 흰색 고체로서 생성시켰다.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 6.97-6.67 (m, 11H), 4.76 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (br, 4H), 3.87 (dd, 2H), 3.02-2.76 (m, 6H), 1.22 (t, 3H).

m/z : $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}N_2O_4$ 에 대한 계산치 423.2; 실측치 423.2.

중간체 화합물 F는 다음과 같이 제조하였다.

a. 화합물 C의 합성

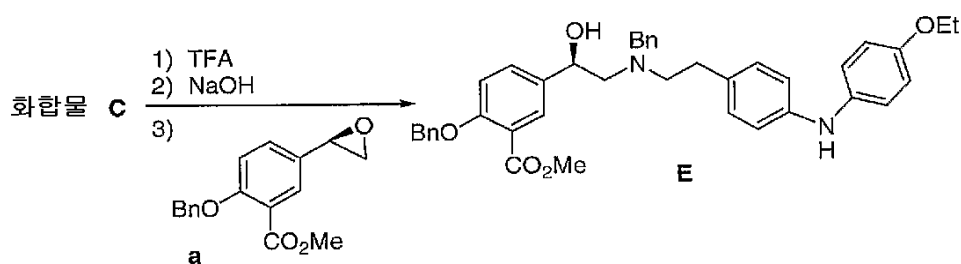


화합물 B 3.0 g(7.7 mmol)을 함유하는 플라스크에, 톨루엔 35 mL 중의 p-페네티딘(4-에톡시아닐린, Aldrich로부터 입수 가능) 1.26 g(9.1 mmol, 실시예 13, b 부분), 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0) 0.32 g(0.35 mmol), 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 0.65 g(1.05 mmol), 및 소듐 t-부톡사이드 0.88 g(9.1 mmol)을 가하고, 그 혼합물을 질소 대기 하에서 95°C에서 5.5 시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 1.0 M NaHSO₄ 수용액 및 디에틸에테르로 분별하여 상을 분리시켰다. 디에틸 에테르 상을 일 부피의 헥산으로 희석하고, 1.0 M NaHSO₄ 수용액 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 더두운 색의 오일을 생성시켰다. 그 오일을 용리액으로서 15% EtOAc/ 85% 헥산을 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 화합물 C 2.52 g(73%)를 어두운 오렌지색의 오일로서 생성시켰다.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 6.91-6.72 (m, 8H), 4.27 (s, 2H), 3.92 (q, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.21 (t, 3H).

m/z : $[M+H]^+$ $C_{28}H_{34}N_2O_3$ 에 대한 계산치 447.3; 실측치 447.8.

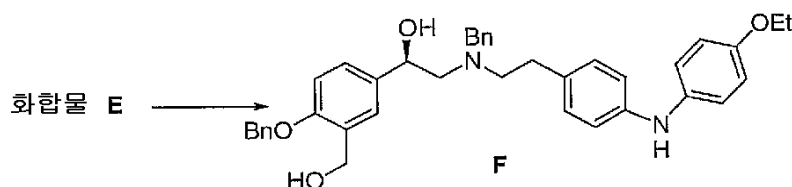
<578> b. 화합물 E의 합성



<579>

<580> CH_2Cl_2 15 mL중의 화합물 C 2.93 g(6.56 mmol)에 트리플루오로아세트산 15 mL를 가하였다. 40 분 후에, 용액을 감압 하에서 농축시키고, 잔사를 1 M 수산화나트륨 수용액 및 EtOAc로 분별하였다. 상을 분리시키고, EtOAc 상을 물 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 오렌지색 오일을 생성시켰다. 그 오일을 이소프로판올 20 mL에 용해시키고, 에폭시드 a 1.86 g(6.56 mmol)을 가한 다음, 용액을 밤새 78 $^\circ\text{C}$ 에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축하여 화합물 E를 오렌지색 오일로서 생성시키고, 더 이상의 정제과정 없이 다음 단계에서 사용하였다.

<581> c. 화합물 F의 합성.



<582>

<583> 0 $^\circ\text{C}$ 의 테트라하이드로퓨란 40 mL 중의 전 단계에서 제조된 조화합물 E 6.56 mmol에 테트라하이드로퓨란 중의 1M 리튬 알루미늄 하이드라이드 16.4 mL(16.4 mmol)을 부가하였다. 2 시간 후에, 소듐 술페이트 데카하이드레이트를 서서히 부가하여 반응물을 급냉시켰다. 슬러리를 디에틸에테르로 희석하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 오렌지색 오일을 생성시켰다. 그 오일을 용리액으로서 50% EtOAc/50% 헥산을 이용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화합물 F를 희색을 띤 백색의 거품으로서 화합물 F를 생성시켰다.

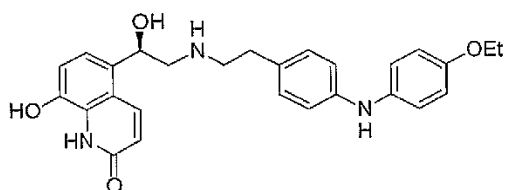
^1H NMR

(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.61 (s, 1H), 7.37-6.71 (m, 21H), 5.02 (s, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.63 (dd, 2H), 2.53 (m, 6H), 1.21 (t, 3H).

<584>

<585> 중간체 에폭시드 a를 R. Hett 등, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9357-9378에 기재되어 있는 바와 같이 제조할 수 있다.

<586> 실시예 38: N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민 (38)의 합성



<587>

<588> 메탄올 5.0 mL 중의 화합물 Q 200 mg(0.36 mmol)의 용액에 10% Pd-C 45 mg을 부가하였다. 반응물을 1 atm H_2

기체 하에 두었다. 20 시간 후에, 10% Pd-C 25 mg을 추가로 가하고 반응물을 1 atm H₂ 하에서 24 시간 더 교반한 다음, 반응물을 여과하였다. 여액을 농축시키고, 역상 제조 HPLC(0.1 % TFA 중의 15-50% 아세토니트릴 경사)로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 화합물 6의 TFA 염을 분말로서 생성시켰다. TFA 염의 샘플(39.7 mg)을 아세토니트릴(1.0 mL) 중에 용해시키고, 물(2.0 mL)로 희석한 다음 0.1 N HCl(5.0 mL)를 가하였다. 용액을 동결건조시켜 화합물 38(38.3 mg)의 염산염을 노란색의 분말로서 생성시켰다.

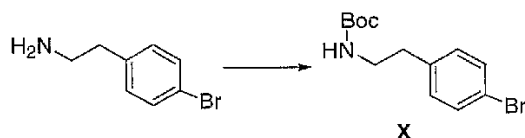
¹H NMR (300MHz,

DMSO-*d*₆) δ 10.5 (br s, 2H), 9.20 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H) 7.15 (d, 1H), 6.95-7.05 (m, 5H), 6.80-6.90 (m, 4H), 6.56 (d, 1H), 5.40 (dd, 1H), 3.95 (quar, 2H), 2.95-3.18 (m, 4H), 2.80-2.95 (m, 2H), 1.29 (t, 3H) ;

m/z: [M+H]⁺ C₂₇H₂₉N₃O₄에 대한 계산치 460.22; 실측치 460.2.

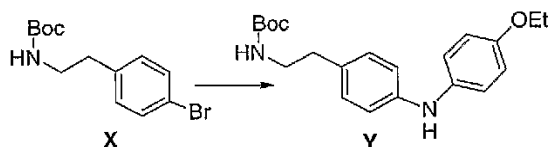
중간체 화합물 Q는 다음과 같이 제조하였다.

a. 화합물 X의 합성



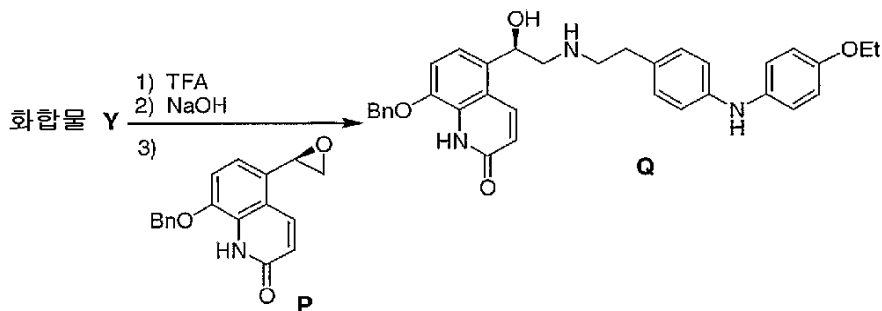
THF 60 mL 중의 4-브로모페닐아민(Sigma-Aldrich) 7.03 g(35.1 mmol)에 디-*t*-부틸디카보네이트 8.6 g(39.4 mmol)을 부가하였다. 10 분 후에, 용액을 감압 하에서 농축시키고, 잔사를 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 에틸 아세테이트로 분별시켰다. 에틸 아세테이트 층을 합수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 화합물 X를 흰색의 고체로서 생성시켰다.

b. 화합물 Y의 합성



화합물 X 1.2 g(4.1 mmol)을 함유하는 플라스크에, 톨루엔 35 mL 중의 *p*-페네티딘(4-에톡시아닐린, Sigma-Aldrich) 0.72 g(5.3 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) 0.19 g(0.35 mmol), 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 0.38 g(0.61 mmol), 및 소듐 *t*-부톡사이드 0.51 g(5.3 mmol)을 가하고, 그 혼합물을 질소 대기 하에서 95°C에서 16 시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 1.0 M NaHSO₄ 수용액 및 디에틸에테르로 분별하였다. 디에틸 에테르 상을 NaHCO₃ 포화 용액 및 합수로 각각 한번씩 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 더두운 색의 오일을 생성시켰다. 그 오일을 용리액으로서 15% EtOAc/ 85% 헥산을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 Y를 어두운 오렌지색의 오일로서 생성시켰다.

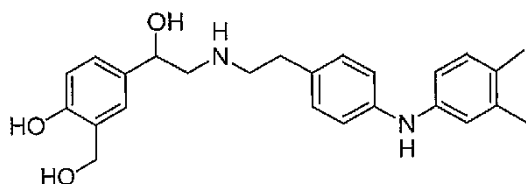
<598> c. 화합물 Q의 합성



<599>

<600> CH_2Cl_2 5 mL중의 화합물 Y 1.0 g(2.8 mmol)에 TFA 4 mL를 가하였다. 15 분 후에, 용액을 농축시키고, 이소프로필 아세테이트 50 mL로 희석한 다음, 1.0 M NaOH 수용액으로 두 번 세척하였다. 이소프로필 아세테이트 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 갈색 오일을 생성시켰다. 그 오일을 이소프로판올 5.0 mL에 용해시키고, 에폭시드 P(실시예 15, a 부분) 390 mg(1.3 mmol)을 가하였다. 용액을 70°C 로 가열하였다. 36 시간 후, 용액을 농축시키고, 생성물을 역상 HPLC(0.1% TFA 중의 20-70% 아세토니트릴 경사)로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합한 다음, 농축시켜 아세토니트릴을 제거하였다. 수상을 함수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축하여 화합물 Q를 황색 거품으로서 생성시켰다.

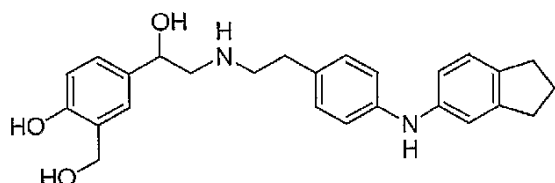
<601> 실시예 39: 화합물 39의 합성



<602>

<603> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜닐아미드 대신 3,4-디메틸아닐린(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 39의 TFA 염을 제조하였다.

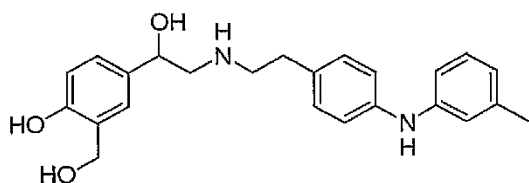
<604> 실시예 40: 화합물 40의 합성



<605>

<606> N^1 -(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술팜닐아미드 대신 5-아미노인단(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 40의 TFA 염을 제조하였다.

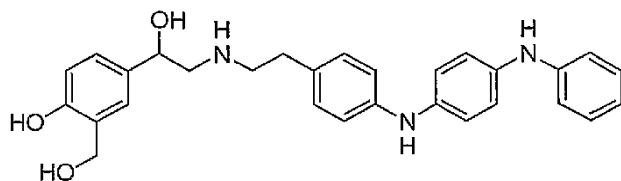
<607> 실시예 41: 화합물 41의 합성



<608>

<609> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 m-톨루이딘(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 41의 TFA 염을 제조하였다.

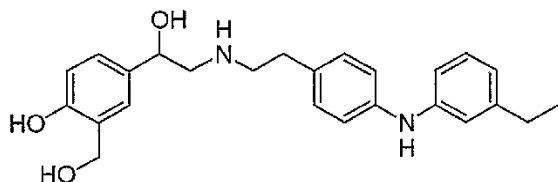
<610> 실시예 42: 화합물 42의 합성



<611>

<612> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-아미노디페닐아민(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 42의 TFA 염을 제조하였다.

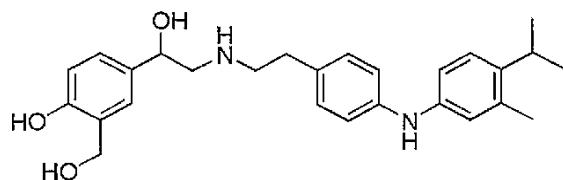
<613> 실시예 43: 화합물 43의 합성



<614>

<615> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3-에틸아닐린(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 43의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₅H₃₀N₂O₃에 대한 계산치 407.2; 실측치 407.2.

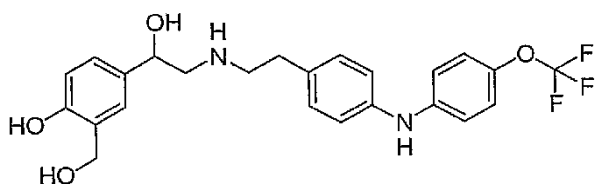
<616> 실시예 44: 화합물 44의 합성



<617>

<618> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3-메틸-4-이소프로필아닐린 염산(Avocado Chemicals로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 44의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₇H₃₄N₂O₃에 대한 계산치 435.3; 실측치 435.2.

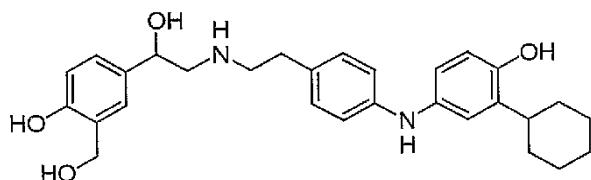
<619> 실시예 45: 화합물 45의 합성



<620>

<621> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-(트리플루오로메톡시)아닐린을(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 45의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₄H₂₅F₃N₂O₄에 대한 계산치 463.2; 실측치 463.2.

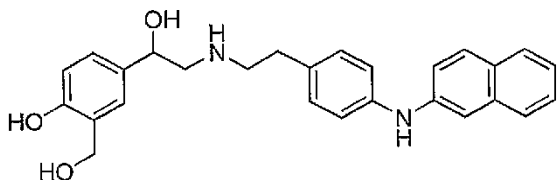
<622> 실시예 46: 화합물 46의 합성



<623>

<624> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-아미노-2-시클로헥실페놀(Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 46의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₉H₃₆N₂O₄에 대한 계산치 477.3; 실측치 477.2.

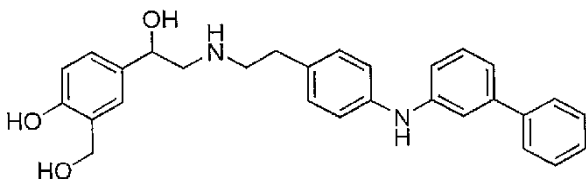
<625> 실시예 47: 화합물 47의 합성



<626>

<627> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 2-나프틸아민(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 47의 TFA 염을 제조하였다.

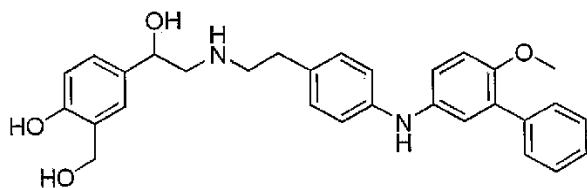
<628> 실시예 48: N-{2-[4-(3-페닐페닐)아미노페닐]에틸}-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민 (48)의 합성



<629>

<630> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3-아미노비페닐(Trans World Chemicals, Inc로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 48의 TFA 염을 제조하였다.

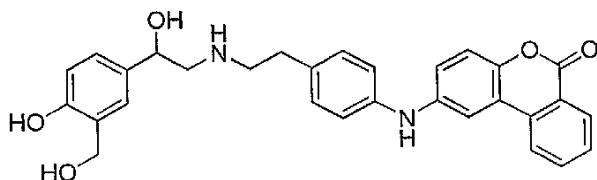
<631> 실시예 49: N-(2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸)-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민 (49)의 합성



<632>

<633> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 3-페닐-p-아니시딘 염산(Trans World Chemicals, Inc로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 49의 TFA 염을 제조하였다.

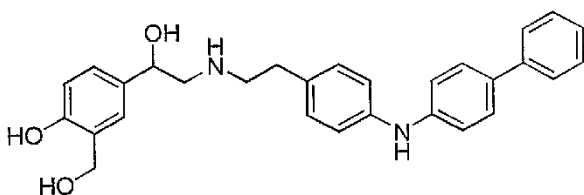
<634> 실시예 50: 화합물 50의 합성



<635>

<636> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 6-아미노-3,4-벤조쿠마린(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 50의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₃₀H₂₈N₂O₅에 대한 계산치 497.2; 실측치 497.1.

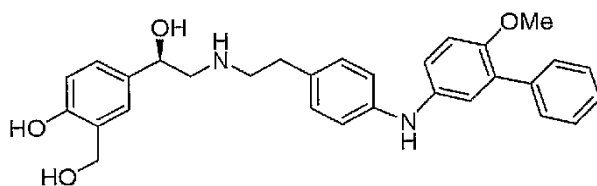
<637> 실시예 51: 화합물 51의 합성



<638>

<639> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 4-아미노비페닐(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 51의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₉H₃₀N₂O₃에 대한 계산치 455.2; 실측치 455.2.

<640> 실시예 52: N-(2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸)-(R)-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민 (52)의 합성



<641>

<642> 에탄올 50 mL 중의 화합물 H 2.0 g(3.10 mmol)의 용액에 10% Pd-C 0.70 g을 질소 흐름 하에서 부가하였다. 반

응물을 수소 기체 별론에 맞추고, 그 반응물을 1.5 시간동안 격렬하게 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올을 이용해서 세척하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 이소프로판올 20 mL에 용해시키고, 디옥산 중의 4.0 N HCl 1.65 mL를 부가한 다음, 그 용액을 다량의 디에틸 에테르에 부가함으로써 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 분리하여 화합물 52의 염산염 1.43 g(80%)을 흰색 고체로서 생성시켰다.

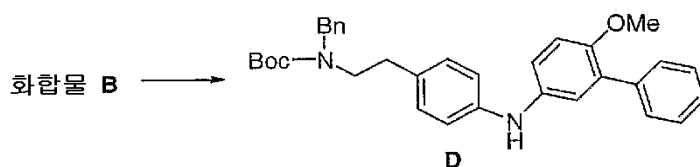
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ

9.4 (b, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 7.39-7.22 (m, 6H), 6.99-6.83 (m, 8H), 6.69 (d, 1H), 5.45 (br, 4H), 4.77 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.02-2.78 (m, 6H).

m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 계산치 485.2; 실측치 485.4.

중간체 화합물 H는 다음과 같이 제조하였다.

a. 화합물 D의 합성

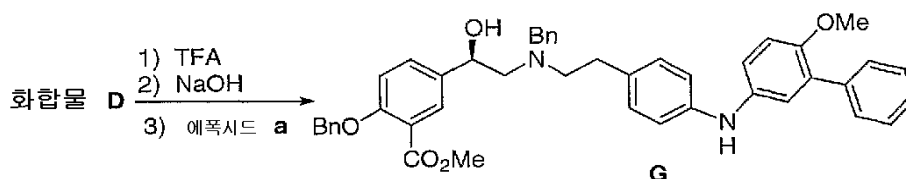


화합물 B(실시예 13, b 부분) 3.91 g(10 mmol)을 함유하는 플라스크에, 톨루엔 50 ml 중의 4-메톡시-3-페닐아닐린 염산(TCI로부터 입수) 3.06 g(13 mmol), 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0) 0.46 g(0.5 mmol), 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 0.93 g(1.5 mmol), 및 소듐 t-부톡사이드 2.21 g(23 mmol)을 가하고, 그 혼합물을 질소 대기 하에서 95°C에서 5.5 시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 1.0 M NaHSO₄ 수용액 및 디에틸 에테르로 분별하여 상을 분리시켰다. 디에틸 에테르 상을 일 부피의 헥산으로 희석하고, 1.0 M NaHSO₄ 수용액 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 탁한 오일을 생성시켰다. 그 오일을 용리액으로서 12% EtOAc/ 88% 헥산을 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 화합물 D를 황색의 거품으로서 생성시켰다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.38-7.13 (m, 10H), 6.95-

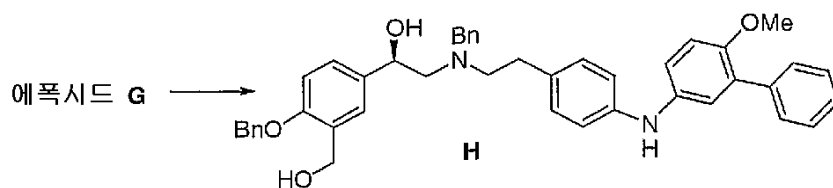
6.81 (m, 7H), 4.28 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

b. 화합물 G의 합성



CH_2Cl_2 15 mL중의 화합물 D 2.60 g(5.11 mmol)에 트리플루오로아세트산 15 mL를 가하였다. 40 분 후에, 용액을 감압 하에서 농축시키고, 잔사를 1 M 수산화나트륨 수용액 및 EtOAc로 분별하였다. 상을 분리시키고, EtOAc 상을 물 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 오렌지색 잔사를 생성시켰다. 그 잔사를 이소프로판올 15 mL에 용해시키고, 에폭시드 a(실시예 37, b 부분) 1.45 g(5.11 mmol)을 가한 다음, 용액을 밤새 78°C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축하여 화합물 G를 오렌지색 오일로서 생성시키고, 더 이상의 정제과정 없이 다음 단계에서 사용하였다.

<653> c. 화합물 H의 합성.

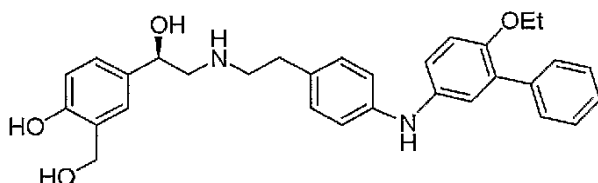


<654>

<655> 0℃의 테트라하이드로퓨란 40 mL 중의 전 단계에서 제조된 조화합물 G 5.11 mmol에 테트라하이드로퓨란 중의 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 12.7 mL(12.7 mmol)을 부가하였다. 2 시간 후에, 소듐 술페이트 데카하이드레이트를 서서히 부가하여 반응물을 급냉시켰다. 슬러리를 디에틸에테르로 희석하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 오렌지색 오일을 생성시켰다. 그 오일을 용리액으로서 50% EtOAc/50% 헥산을 이용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화합물 H 2.0 g(61 %, 2 단계)를 백색의 거품으로서 생성시켰다.

<656>

<657> 실시예 53:N-(2-[4-(3-페닐-4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸)-(R)-2-히드록시-2-(3-히드록시메틸-4-히드록시페닐)에틸아민 (53)의 합성

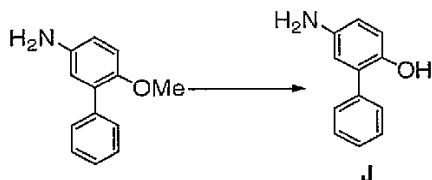


<658>

<659> 에탄올 15 mL 중의 화합물 N 825 mg(1.22 mmol)의 혼합물에 10% Pd-C 260 mg을 질소 흐름 하에서 부가하였다. 플라스크를 수소 기체 별분에 맞추고, 그 반응물을 3 시간동안 격렬하게 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올을 이용해서 세척하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 이소프로판올 10 mL에 용해시키고, 디옥산 중의 4.0 M HCl 0.67 mL를 부가한 다음, 그 용액을 다량의 EtOAc에 부가함으로써 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 분리하여 화합물 53의 염산염을 백색 고체로서 생성시켰다. m/z: [M+H]⁺ C₃₁H₃₂N₂O₄에 대한 계산치 499.2; 실측치 499.3.

<660>

<661> a. 화합물 J의 합성



<662>

<663> 4-메톡시-3-페닐아닐린 염산(TCI로부터 입수) 48.4 g(20.5 mmol)을 디에틸 에테르 및 1.0 M NaOH 수용액으로 분별하여, 상을 분리시켰다. 디에틸 에테르 상을 디에틸 에테르 상을 물 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, K₂CO₃로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 갈색의 고체를 생성시켰다. 그 고체를 CH₂Cl₂ 100 mL에 용해하고, 그 용액을 0℃로 냉각시킨 다음, 보론 트리브로마이드 21.2 g(84.6 mmol)을 가하였다. 20 분 후에, 반응물을 500 mL의 얼음에 붓고, 그 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 혼합물을 EtOAc로 두 번 세척하여 산화된 물질을 제거한

다음, EtOAc 상을 버렸다. 산성 상을 고체 NaHCO_3 로 알칼리화 하고, EtOAc로 두 번 추출하였다. EtOAc 상을 합한 것을 함수로 한번 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 2.48 g의 화합물 J를 갈색의 고체로서 생성시켰다.

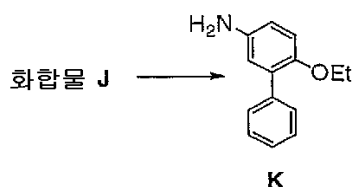
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (s, 1H), 7.41-

7.14 (m, 5H), 6.57-6.32 (m, 3H), 4.45 (s, 2H).

<664>

<665>

b. 화합물 K의 합성



<666>

<667>

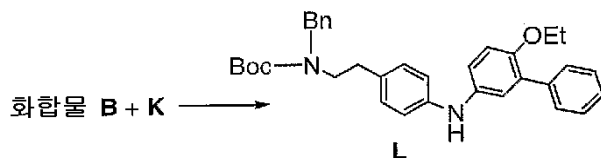
0℃의 디메틸포름아미드 45 mL 중의 화합물 J 2.28 g(12.2 mmol)에 오일 중의 60% NaH 734 mg(18.4 mmol)을 부가하였다. 10 분 후에, 요오도메탄 1.90 g(12.2 mmol)을 부가하였다. 20 분 후에, 용액을 디에틸 에테르 및 5% Na_2SO_3 수용액으로 분별하여, 상을 분리시켰다. 디에틸 에테르 상을 1.0 M NaOH 수용액, 물, 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, Na_2SO_4 로 건조한 다음, 농축하여 화합물 K를 암갈색 오일로서 생성시켰다.

<668>

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37-7.19(m, 5H), 6.73(d, 1H), 6.47-6.42(m, 2H), 4.65(s, 2H), 3.73(q, 2H), 1.07(t, 3H).

<669>

c. 화합물 L의 합성.



<670>

<671>

화합물 B(실시예 13, b 부분) 3.97 g(10.7 mmol), 화합물 K 2.27 g(12.2 mmol), 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0) 0.46 g(0.5 mmol), 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 0.95 g(1.5 mmol), 및 소듐 t-부톡사이드 1.27 g(13.3 mmol)을 함유하는 플라스크에 톨루엔 48 mL를 가하고, 그 혼합물을 질소 대기 하에서 95℃에서 5.5 시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 1.0 M NaHSO_4 수용액 및 디에틸 에테르로 분별하여 상을 분리시켰다. 디에틸 에테르 상을 일 부피의 헥산으로 희석하고, 1.0 M NaHSO_4 수용액 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 탁한 오일을 생성시켰다. 그 오일을 용리액으로서 10% EtOAc/ 90% 헥산을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 L를 황색의 거품으로서 생성시켰다.

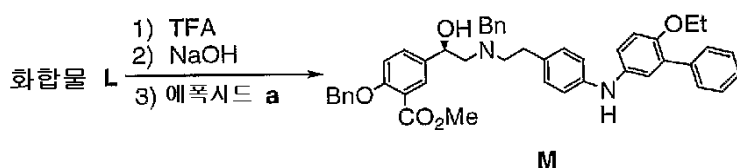
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (s, 1H), 7.42-7.13

(m, 10H), 6.93-6.81 (m, 7H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (q, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.28

(s, 9H), 1.13 (t, 3H).

<672>

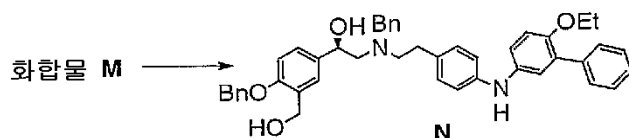
<673> d. 화합물 M의 합성



<674>

<675> 0℃의 CH₂Cl₂ 15 mL중의 화합물 L 1.40 g(2.68 mmol)에 트리플루오로아세트산 15 mL를 가하였다. 40 분 후에, 용액을 감압 하에서 농축시키고, 잔사를 1.0 M 수산화나트륨 수용액 및 EtOAc로 분별하였다. 상을 분리시키고, EtOAc 상을 물 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 오렌지색 잔사를 생성시켰다. 그 잔사를 이소프로판올 15 mL에 용해시키고, 에폭시드 a(실시예 37, b 부분) 1.45 g(2.68 mmol)을 가한 다음, 용액을 밤새 78℃에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축하여 오렌지색 오일을 생성시키고, 더 이상의 정제과정 없이 다음 단계에서 사용하였다.

<676> e. 화합물 N의 합성.



<677>

<678> 0℃의 테트라하이드로퓨란 20 mL 중의 조화합물 M 2.68 mmol에 테트라하이드로퓨란 중의 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 7.0 mL(7.0 mmol)을 부가하였다. 2 시간 후에, 소듐 술페이트 데카하이드레이트를 서서히 부가하여 반응물을 급냉시켰다. 슬러리를 디에틸에테르로 희석하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 오렌지색 오일을 생성시켰다. 그 오일을 용리액으로서 50% EtOAc/50% 헥산을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화합물 N 835 mg을 백색의 거품으로서 생성시켰다.

¹H NMR (300 MHz,

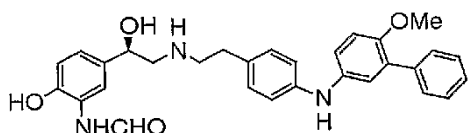
DMSO-*d*₆) δ 7.73 (s, 1H), 7.42-6.77 (m, 25H), 5.00 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.66 (d, 1H),

4.51 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.86 (q, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.55 (m, 6H), 1.13 (t, 3H).

<679>

<680> 실시예 54: N-(2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸)-(R)-2-히드록시

<681> -2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민 (54)의 합성



<682>

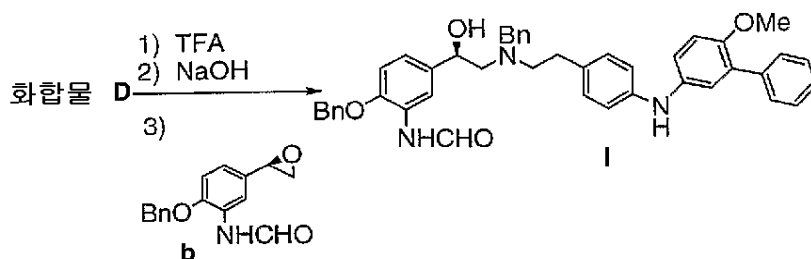
<683> 에탄올 30 mL 및 메탄올 20 mL 중의 화합물 I 1.24 g(1.83 mmol)의 혼합물에 10% Pd-C 400 mg을 질소 흐름 하에서 부가하였다. 플라스크를 수소 기체 벌룬에 맞추고, 그 반응물을 1.5 시간동안 격렬하게 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올을 이용해서 세척하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 이소프로판올 10 mL에 용해시키고, 디옥산 중의 4.0 M HCl 0.21 mL를 부가한 다음, 그 용액을 다량의 EtOAc에 부가함으로써 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 분리하여 화합물 54의 염산염 447 mg을 백색 고체로서 생성시켰다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (br s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.39-7.20 (m, 5H), 6.99-6.79 (m, 10H), 4.75 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.03-2.72 (m, 6H).

m/z: [M+H]⁺ C₃₀H₃₁N₃O₄에 대한 계산치 498.2; 실측치 498.5.

중간체 화합물 I는 다음과 같이 제조하였다.

a. 화합물 I의 합성



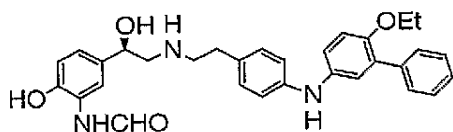
0℃의 CH₂Cl₂ 6 mL중의 화합물 D(실시에 52, a 부분) 944 mg(1.85 mmol)에 트리플루오로아세트산 6 mL를 가하였다. 40 분 후에, 용액을 감압 하에서 농축시키고, 잔사를 1.0 M 수산화나트륨 수용액 및 EtOAc로 분별하였다. 상을 분리시키고, EtOAc 상을 물 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 오렌지색 오일을 생성시켰다.

그 잔사를 이소프로판올 5 mL에 용해시키고, 에폭시드 b 500 mg(1.85 mmol)을 가한 다음, 용액을 밤새 78℃에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축하여 오렌지색 오일을 생성시켰다. 오렌지색 오일을 용리액으로서 50% EtOAc/50% 헥산을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화합물 I 825 mg(66 %)을 백색의 거품으로서 생성시켰다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.72(s, 1H), 7.42-6.77(m, 25H), 5.09(s, 2H), 4.49(m, 1H), 3.67(m, 2H), 3.61(s, 3H), 2.50(m, 6H).

중간체 에폭시드 b는 미국특허 6,268,533 B1 및 R. Hett. 등, Organic Process Research and Development, 1998, 2, 96-99에 기재되어 있는 바와 같이 제조할 수 있다.

실시에 55: N-(2-[4-(3-페닐-4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸)-(R)-2-히드록시

-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민 (55)의 합성



에탄올 15 mL 및 EtOAc 5 mL 중의 화합물 B 746 mg(1.07 mmol)의 혼합물에 10% Pd-C 260 mg을 질소 흐름 하에서 부가하였다. 플라스크를 수소 기체 벌룬에 맞추고, 그 반응물을 3 시간동안 격렬하게 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올을 이용해서 세척하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 이소프로판올 20 mL에 용해시키고, 디옥산 중의 4.0 M HCl 0.58 mL를 부가한 다음, 그 용액을 다량의 EtOAc에 부가함으로써 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 분리하여 화합물 55의 염산염을 백색 고체로서 생성시켰다.

^1H NMR

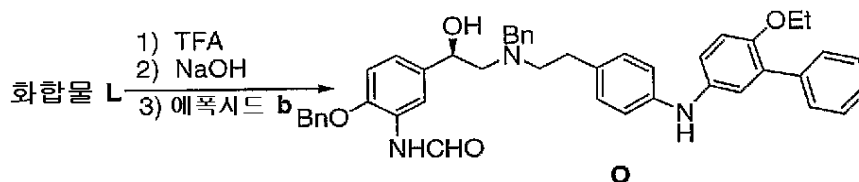
(300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H),

8.27 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.25 (m, 5H) 6.85-7.08 (m, 9H), 4.80 (dd, 1H), 3.94 (quar, 2H), 2.75-3.15 (m, 6H), 1.21 (t, 3H);

m/z: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{33}N_3O_4$ 에 대한 계산치 512.25; 실측치 512.5.

중간체 화합물 0는 다음과 같이 제조하였다.

a. 화합물 0의 합성

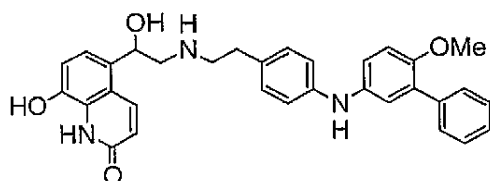


0°C의 CH_2Cl_2 6 mL중의 화합물 L(실시에 53, c 부분) 1.4 g(2.68 mmol)에 트리플루오로아세트산 6 mL를 가하였다. 40 분 후에, 용액을 감압 하에서 농축시키고, 잔사를 1.0 M 수산화나트륨 수용액 및 EtOAc로 분별하였다. 상을 분리시키고, EtOAc 상을 물 및 함수로 각각 한번씩 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 오렌지색 잔사를 생성시켰다. 그 잔사를 이소프로판올 5 mL에 용해시키고, 에폭시드 b 721 mg(2.68 mmol)을 가한 다음, 용액을 밤새 78°C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축하여 오렌지색 오일을 생성시켰다. 그 오일을 용리액으로서 50% EtOAc/50% 헥산을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 화합물 0 756 mg(66%)을 백색의 거품으로서 생성시켰다.

1H NMR

(300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.45 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45-6.76 (m, 25H), 5.10 (s, 2H), 5.04 (m, 1H), 3.94 (q, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.13 (t, 3H).

실시에 56: N-(2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀린논-5-일)에틸아민 (56)의 합성



1:1의 메탄올:THF 40 mL 중의 화합물 S 840 mg(1.2 mmol) 용액에 10% Pd-C 170 mg을 가하였다. 반응물을 35 psi H_2 의 대기 하에서 교반하였다. 24 시간 후, 반응물을 여과하고 여액을 역상 HPLC(0.1% TFA 수용액 중의 10 내지 70% 아세토니트릴 경사)로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 화합물 56의 TFA 염을 분말로서 생성시켰다.

TFA 염 샘플(75 mg)을 아세토니트릴(1.0 mL) 중에 용해시키고 물(2.0 mL)로 희석한 다음 한 다음 0.1 N HCl(3.0 mL)을 가하였다. 용액이 탁해졌다. 1.5 mL의 아세토니트릴을 부가하여 맑은 용액을 생성시킨 다음, 동결건조시켰다. 잔사를 아세토니트릴(1.0 mL)에 다시 용해시키고 물(2.0 mL)로 희석한 다음, 0.1 N HCl(4.0 mL)를 가하였다. 용액이 탁해졌다. 1.0 mL의 아세토니트릴을 부가하여 맑은 용액을 생성시킨 다음, 동결건조시켰다. 화합물 56의 염산염(50 mg)이 회색의 고체로서 획득되었다.

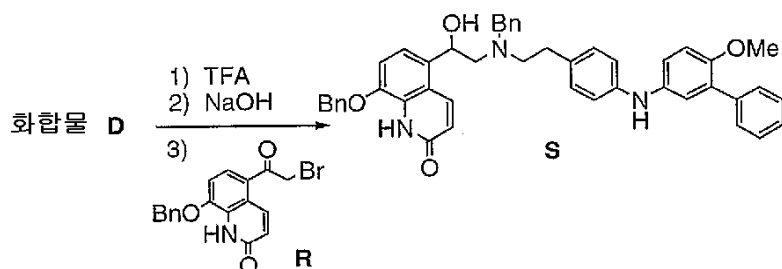
¹H NMR

(300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.80, (br s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.25-7.48 (m, 5H), 6.92-7.18 (m 9H), 6.55 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 3.69 (s, 3H) 2.80-3.20 (m, 6H)

m/z: [M+H⁺] C₃₂H₃₁N₃O₄에 대한 계산치 522.24; 실측치 522.3.

중간체 화합물 S를 다음과 같이 제조하였다.

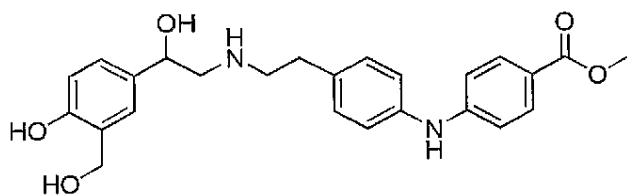
a. 화합물 S의 합성



CH₂Cl₂ 5 mL중의 화합물 D(실시에 52, a 부분) 800 mg(1.6 mmol)을 0℃로 냉각하고 트리플루오로아세트산 5 mL를 가하였다. 20 분 후에, 반응물을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트 용액을 1.0 M 수산화나트륨 수용액으로 두 번 세척한 다음 물로 세척하고 나서 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 오일을 생성시켰다. 그 오일을 DMF 3 mL 및 브로모케톤 R(800 mg, 2.1 mmol) 3 mL에 용해하고, K₂CO₃(650 mg, 4.7 mmol)를 추가하였다. 그 반응물을 40℃로 가열하였다. 1 시간 후에, 반응물을 냉각시키고 메탄올 5 mL로 희석하였다. NaBH₄(150 mg, 4.0 mmol)을 가하고 반응물을 10 분동안 격렬하게 교반하였다. NH₄Cl 포화 수용액 100 mL을 신속하게 교반하면서 그 반응물을 적가함으로써 그 반응물을 급냉시켰다. 화합물 S를 침전시키고, 여과하여 분리시키고, 물로 세척한 다음 건조하였다.

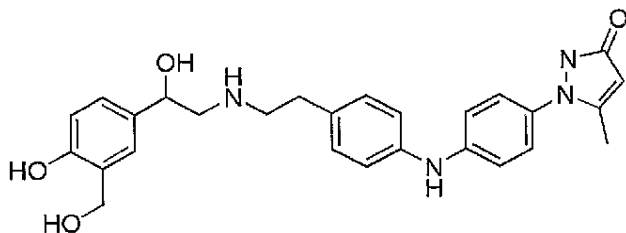
중간체 브로모케톤 R은 실시에 61B, a-d 부분에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 또한 EP 0 147 791 B를 참조하라.

실시에 57: 화합물 57의 합성



N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술폰아미드 대신 메틸-4-아미노벤조에이트(Aldrich로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시에 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 57의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₅H₂₈N₂O₅에 대한 계산치 437.2; 실측치 437.2.

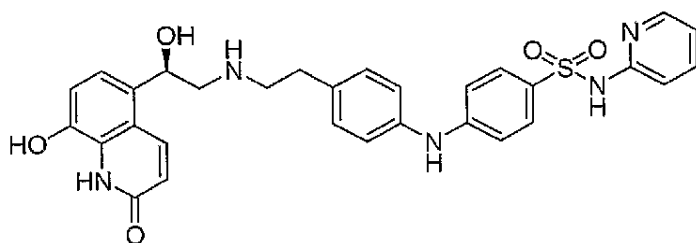
<718> 실시예 58: 화합물 58의 합성



<719>

<720> N¹-(4-헵틸-6-메틸-2-피리미디닐)술파닐아미드 대신 2-(4-아미노페닐)-3-메틸-3-피라졸린-5-온(Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals로부터 입수 가능)을 사용하는 점을 제외하고, 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 결합 반응을 이용하여, 화합물 58의 TFA 염을 제조하였다. m/z: [M+H⁺] C₂₇H₃₀N₄O₄에 대한 계산치 475.2; 실측치 475.2.

<721> 실시예 59: 화합물 59의 합성

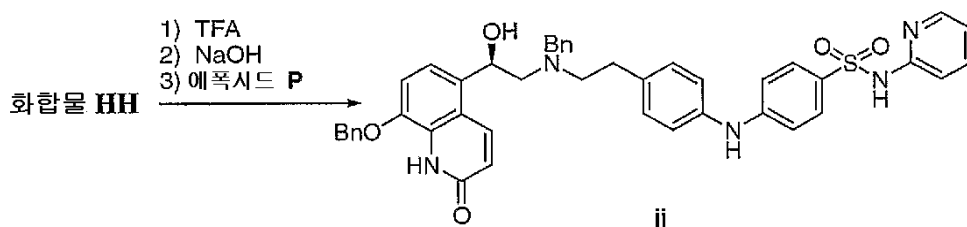


<722>

<723> DMF/EtOH (1:1) 6 mL 중의 화합물 jj (0.2 g, 0.27 mmol)의 혼합물에 10% Pd-C 50 mg을 추가하였다. 반응물을 40 psi의 H₂ 하에서 8 시간동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 역상 HPLC로 정제하였다(0.1 % TFA 수용액 중에서 10 내지 50%의 아세토니트릴 경사). 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 화합물 59의 TFA 염을 생성시켰다. TFA 염 생성물을 아세토니트릴/물 (1:1, 2 mL)에 용해하고, 0.1 N HCl 수용액 1.5 mL를 추가하였다. 그 용액을 동결건조시켜 화합물 59의 HCl 염을 생성시켰다. m/z: [M+H⁺] C₃₀H₂₉N₅O₅에 대한 계산치 572.7; 실측치 572.3.

<724> 중간체 화합물 jj는 다음과 같이 제조하였다.

<725> a. 화합물 jj의 합성

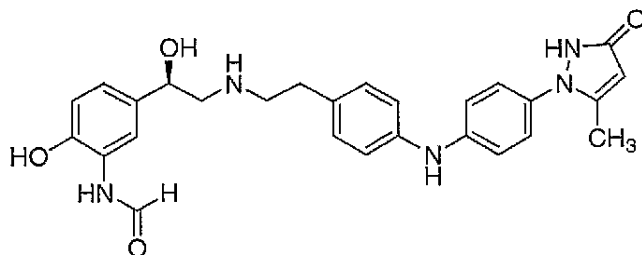


<726>

<727> CH₂Cl₂ 20 mL 중의 화합물 HH (4.5 g, 8.1 mmol)에 트리플루오로아세트산 1.5 mL를 가하였다. 1 시간 후, 용액을 농축시키고, 1.0 N 수산화나트륨 수용액으로 알칼리화하고 CH₂Cl₂로 두 번 추출한 다음, 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 유기상을 합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 오일을 생성시켰다. 그 오일을 실리카겔 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중의 2 내지 10% 메탄올 경사)에 의해 정제하였다. 정제된 생성물(0.42 g, 0.92 mmol)에 에폭시드 P(실시예 15, a 부분)(0.22 g, 0.76 mmol) 및 이소프로판올(410 mL)을 추가하였다. 슬러리를 70°C에서 교반하였다. 메틸렌 클로라이드를 균질한 용액이 획득될 때까지 가하였다. 40 시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피

(메틸렌 클로라이드 중의 2% 메탄올)로 정제하여 화합물 jj를 생성시켰다.

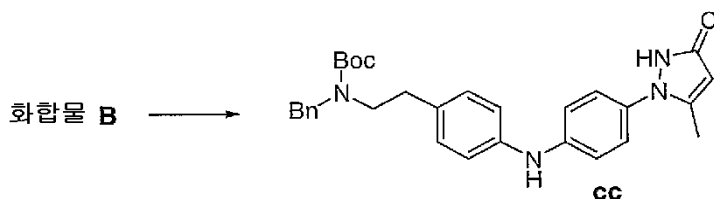
실시예 60: 화합물 60의 합성



무수 EtOH 10 mL 중의 화합물 pp(0.3 g, 0.45 mmol)의 혼합물에 10% Pd-C 100 mg을 추가하였다. 반응물을 40 psi의 H₂ 하에서 18 시간동안 교반하였다. 반응액을 여과하고 역상 HPLC로 정제하였다(0.1 % TFA 수용액 중에서 10 내지 50%의 아세토니트릴 경사). 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 화합물 60의 TFA 염을 생성시켰다. TFA 염 생성물을 아세토니트릴/물 (1:2, 100 mL)에 용해하고, 0.1 N HCl 수용액 6 mL를 추가하였다. 그 용액을 동결건조시켜 화합물 60의 HCl 염을 생성시켰다. m/z: [M+H]⁺ C₂₇H₂₉N₅O₄에 대한 계산치 488.6; 실측치 488.3.

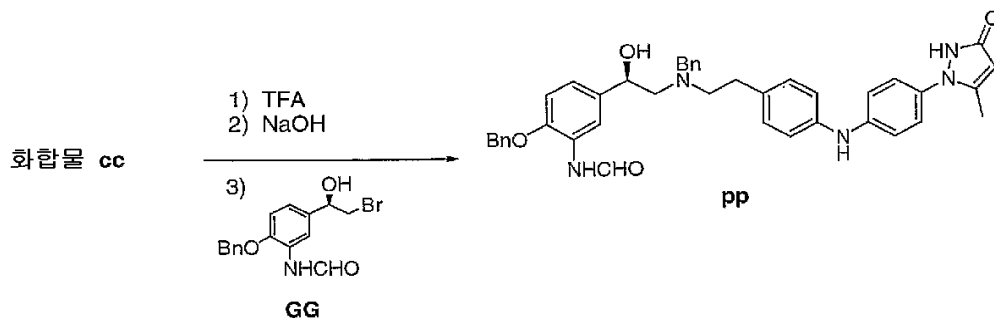
중간체 화합물 pp는 다음과 같이 제조하였다.

a. 화합물 cc의 합성



화합물 B(실시예 13, b 부분) (3.75 g, 9.6 mmol), 2-(4-아미노페닐)-3-메틸-3-피라졸린-5-온(2.0 g, 10.6 mmol)(Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals로부터 입수 가능), 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0)(0.44 g, 0.48 mmol), 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 (0.90 g, 1.44 mmol), 및 소듐 t-부톡사이드 (2.20 g, 12.5 mmol)을 함유하는 플라스크에 톨루엔 50 mL를 가하였다. 그 혼합물을 질소 대기 하에서 95 °C에서 6 시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 디에틸 에테르 200 mL로 희석하고 1.0 M NaHSO₄ 수용액 100 mL로 두 번 세척한 다음, NaHCO₃ 포화 수용액 100 mL로 세척하였다. 디에틸 에테르 상을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 탁한 오일을 생성시켰다. 그 오일을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 30 내지 40% 에틸 아세테이트 경사)로 정제하여 화합물 cc를 오렌지색의 거품으로서 생성시켰다.

b. 화합물 pp의 합성

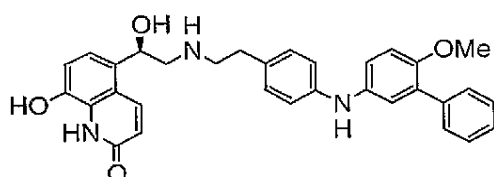


CH₂Cl₂ 5 mL중의 화합물 cc (0.99 g, 1.99 mmol)에 트리플루오로아세트산 2 mL를 가하였다. 1 시간 후에, 용액을 농축시키고, CH₂Cl₂ 15 mL로 희석한 다음, 1.0 M 수산화나트륨 수용액으로 세척하였다. 수상을 모으고

CH₂Cl₂(10 mL)로 세척한 다음 에틸 아세테이트(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 합한 다음 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 2-10% MeOH 경사)에 의해 정제하여, 오일(2.1 g)을 생성시켰다. 이 생성물 부분(0.5 g, 1.26 mmol)을 1:1 메탄올: THF 10 mL에 용해하였다. 브로모히드린 GG(실시예 13, d 부분)(0.42 g, 1.20 mmol) 및 K₂CO₃(0.44 g, 3.15 mmol)을 가하고 그 슬러리를 실온에서 1.5 시간동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고 잔사를 물 30 mL로 희석한 다음 톨루엔 30 mL로 두 번 추출하였다. 톨루엔 추출물을 합하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축하였다. 잔사를 120℃로 가열하였다. 2 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 조화합물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여(CH₂Cl₂ 중의 MeOH 5-10% 경사) 화합물 pp를 황갈색의 고체로서 생성시켰다(0.7 g).

<738>

실시예 61A: N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민 (61)의 합성



<739>

<740>

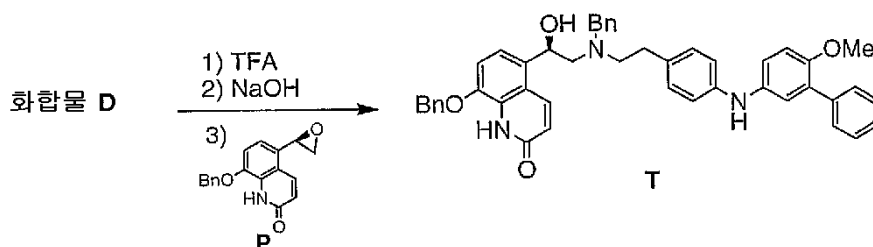
아세트산 4 mL 중의 화합물 T 200 mg의 용액에 10% Pd-C 100 mg을 추가하였다. 반응물을 40 psi의 H₂의 대기 하에서 교반하였다. 17 시간 후에 반응액을 여과하고, 그 여액을 역상 HPLC(0.1 % TFA 수용액 중에서 10 내지 70%의 아세토니트릴 경사)로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 화합물 61을 분말로서 생성시켰다.

<741>

중간체 화합물 T는 다음과 같이 제조하였다.

<742>

a. 화합물 T의 합성



<743>

<744>

CH₂Cl₂ 4 mL 중의 화합물 D 1.13 g(2.2 mmol, 실시예 52, a 부분)에 트리플루오로아세트산 4 mL를 가하였다. 30 분 후 용액을 농축시키고, 에틸아세테이트 20 mL 및 물 20 mL로 희석하였다. 6.0 N 수산화나트륨 수용액을 가하여 pH를 11로 올리고, 층을 분리시켰다. 에틸 아세테이트 층을 1.0 N 수산화나트륨 수용액으로 한 번 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 갈색의 오일을 생성시켰다. 그 오일을 이소프로판올 7.0 mL에 용해하고, 에폭시드 P 600 mg(2.0 mmol, 실시예 15, a 부분)을 가하였다. 용액을 70℃로 가열하였다. 34 시간 후, 용액을 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 1 내지 2% 메탄올 경사)로 부분적으로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 모아서 농축하여 T를 황색의 오일로서 생성시켰다.

<745>

실시예 61B: N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민 (60)의 합성

<746>

테트라하이드로퓨란 (100 mL) 및 물(16 mL) 중의 N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민 (PP)(4.0 g, 6.5 mmol)의 용액에 10% Pd-C(800 mg)을 추가하였다. 그 반응물을 1 기압의 수소 하에서 6.5 시간동안 격렬하게 교반하였다. 고체를 여과하고 테트라하이드로퓨란(4x25 mL)로 세척한 다음, 50% 메탄올/테트라하이드로퓨란(2x25 mL)로 세척하였다. 합한 여액을 증발시켜 건조하고 조생성물을 역상 HPLC로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합한 다음 동결건조 하였

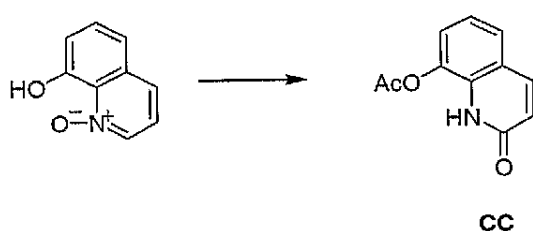
다. 여러 작동으로부터 생성된 생성물을 합하여 4.68 g을 생성시켰으며, 그것을 아세트니트릴(200 mL) 및 물(200 mL)에 용해하였다. 1.0 N HCl(18.7 mL)를 부가하고, 그 용액을 동결건조하였다. 잔사를 다시 아세트니트릴(125 mL) 및 물(125 mL)에 용해하였다. 1.0 N HCl을 부가하고 용액을 동결건조하여 화합물 61의 염산염을 회색을 띠는 백색의 분말로서 생성시켰다. ^1H NMR

(300MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.80, (br s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60, (br s, 2H) 7.25-7.45 (m, 5H), 6.92-7.16 (m 10H), 6.55 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 3.69 (s, 3H) 2.80-3.15 (m, 6H);

m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산치 522.24; 실측치 522.4.

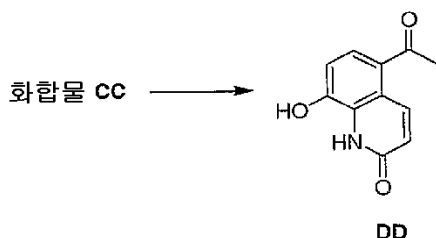
중간체 화합물 PP는 다음과 같이 제조하였다.

a. 8-아세톡시-2(1H)-퀴놀리논(CC)의 합성



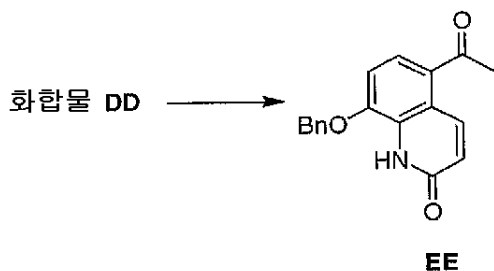
8-히드록시퀴놀린-N-옥시드(160.0 g, 1.0 mol) 및 아세트 안하이드라이드(800 mL, 8.4 mol)을 100℃에서 3 시간동안 가열한 다음 얼음에서 냉각시켰다. 생성물을 Buchner 깔대기에 수집하고, 아세트 안하이드라이드(2x100 mL)로 세척한 다음, 감압 하에서 건조하여 8-아세톡시-2(1H)-퀴놀리논 (CC)(144 g)을 황갈색의 고체로서 생성시켰다.

b. 5-아세틸-8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논(DD)의 합성



1,2-디클로로에탄(280 mL) 중의 염화 알루미늄(85.7 g, 640 mmol) 슬러리를 얼음에서 냉각시키고, 화합물 CC(56.8 g, 280 mmol)을 가하였다. 그 혼합물을 실온으로 데운 다음, 85℃로 가열하였다. 30 분 후에 아세틸 클로라이드(1.5 mL, 21 mmol)를 가하고 그 혼합물을 추가로 60 분동안 가열하였다. 그런 다음, 그 반응 혼합물을 냉각시키고, 0℃의 1 N HCl(3 L)에 잘 교반하면서 부가하였다. 2 시간 동안 교반한 후에, 고체를 Buchner 깔대기로 수집하고, 물(3x250 mL)로 세척한 다음, 감압 하에 건조시켰다. 여러 배치로부터 분리된 조 생성물(135 g)을 합하고, 디클로로메탄(4 L)와 함께 6 시간동안 분쇄하였다. 그 생성물을 Buchner 깔대기로 수집하고 감압 하에서 건조하여 5-아세틸-8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논(DD)(121 g)을 생성시켰다.

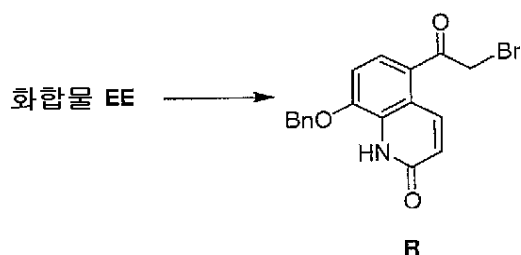
<756> c. 5-아세틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(EE)의 합성



<757>

<758> 5-아세틸-8-히드록시-2-퀴놀리논(3.77 g, 186 mmol)에 디메틸포름아미드(200 mL) 및 탄산칼륨(34.5 g, 250 mmol)을 가한 다음, 벤질 브로마이드(31.8 g, 186 mmol)를 추가하였다. 그 혼합물을 실온에서 2.25 시간동안 교반한 다음, 0℃의 포화 염화나트륨(3.5 L)에 붓고 1 시간 동안 잘 교반하였다. 생성물을 수집하고 Buchner 깔대기 상에서 1 시간동안 건조한 다음, 결과물인 고체를 디클로로메탄(2 L)에 용해하고 황산나트륨으로 건조하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 디클로로메탄(5x200 mL)으로 세척하였다. 그런 다음, 여액을 합한 것을 농축하여 건조시키고, 그 결과물인 고체를 에테르(500 mL)와 함께 2 시간동안 분쇄하였다. 생성물을 Buchner 깔대기 상에서 수집하고, 에테르(2x250 mL)로 세척한 다음, 감압 하에서 건조하여 5-아세틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논 (EE)(44 g)을 회색을 띤 백색 분말로서 생성시켰다.

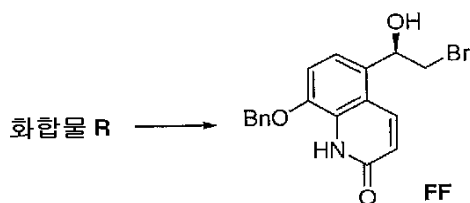
<759> d. 5-(2-브로모-1-옥시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(R)의 합성



<760>

<761> 5-아세틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(EE)(20.0 g, 68.2 mmol)을 디클로로메탄(200 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트(etherate) (10.4 mL, 82.0 mmol)을 주사기로 가하고, 그 혼합물을 실온으로 데워서 탁한 현탁액을 생성시켰다. 그 현탁액을 45℃(오일 배쓰)에서 가열하고, 디클로로메탄(100 mL) 중의 브롬(11.5 g, 72.0 mmol) 용액을 40 분에 걸쳐서 가하였다. 그 혼합물을 감압 하에서 농축시킨 다음, 10% 탄산나트륨 수용액(200 mL)와 함께 1 시간 동안 분쇄하였다. 고체를 Buchner 깔대기 상에서 수집하고, 물(4x100 mL)로 세척한 다음, 감압 하에서 건조하였다. 두 번의 작동에 의한 생성물을 정제하기 위해 합했다. 조생성물(52 g)을 클로로포름 중의 50% 메탄올(500 mL)와 함께 1 시간동안 분쇄하였다. 그 생성물을 Buchner 깔대기 상에서 수집하고 클로로포름 중의 50% 메탄올(2x50 mL) 및 메탄올(2x50 mL)로 세척하였다. 그 고체를 감압 하에서 건조하여 5-(2-브로모-1-옥시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(R)(34.1 g)을 회색을 띤 백색 분말로서 생성시켰다.

<762> e. 5-(2-브로모-(R)-1-히드록시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(FF)의 합성



<763>

<764> Mathre 등, J. Org. Chem., 1991, 56, 751-762에 기재되어 있는 방법을 이용하여, 촉매를 다음과 같이 제조하였다. (R)-(+)- α , α -디페닐프롤리놀(10.0 g, 39 mmol) 및 트리메틸보록신(3.7 mL, 26 mmol)을 톨루엔(200 mL) 중에서 혼합하고 실온에서 30 분동안 교반하였다. 그 혼합물을 150℃의 오일 배쓰에 넣고 150 mL 액체를

증발시켰다. 톨루엔(50 mL)를 부가하고, 또 다른 50 mL의 증류액을 수집하였다. 또 다른 톨루엔(50 mL)를 부가하고, 추가로 50 mL 증류액을 또 수집하였다. 그 포트에 남아있는 물질 1.00 mL 분액을 증발시켜 건조시키고, 무게를 측정한 결과(241.5 mg), 촉매의 농도가 0.87 M인 것으로 결정되었다.

<765>

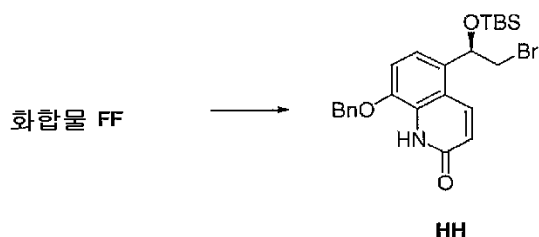
5-(2-브로모-1-옥시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(R)(30.3 g, 81 mmol)을 테트라하이드로퓨란(1.2 L)에 질소 대기 하에서 현탁시키고, 상기 제조된 촉매(13 mL, 11 mmol)을 부가하였다. 현탁액을 물/이소프로판올 배스에서 -5℃로 냉각시키고, 보레인(THF 중에서 1.0 M, 97 mL, 97 mmol)을 3 시간에 걸쳐 가하였다. 그 반응액을 -5℃에서 추가로 45 분동안 교반한 다음, 메탄올(200 mL)를 서서히 가하였다. 그 혼합물을 진공 하에서 농축하여 5-(2-브로모-(R)-1-히드록시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(FF)를 생성시켰다.

<766>

f. 5-(2-브로모-(R)-1-t-부틸디메틸실록시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)

<767>

-퀴놀리논(HH)의 합성



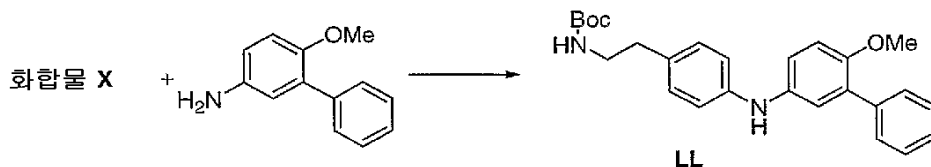
<768>

<769>

화합물 FF(15 g, 40 mmol) 및 2,6-루티딘(9.3 mL, 80 mmol)을 0℃의 디클로로메탄에 현탁시켰다. t-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트(18.5 mL, 80 mmol)를 적가하였다. 그 혼합물을 데워서 실온으로 하고 밤새 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고 1N 염산으로 두 번 세척한 다음, 합수로 세 번 세척하였다. 그 유기물질을 황산마그네슘으로 건조하고 그 부피를 진공 하에서 100 mL로 감소시켰다. 그 유기물질을 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트로 평형화된 실리카겔 컬럼에 적용하고, 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 감압 하에서 용매를 제거하여 5-(2-브로모-(R)-1-t-부틸디메틸실록시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(HH)(10.3 g)을 생성시켰다. 미반응의 출발물질(화합물 FF, 2g)을 또한 회수하였다.

<770>

g. N-t-부톡시카보닐-2-[4-(3-[페닐-4-메톡시페닐]아미노페닐)에틸아민(LL)의 합성

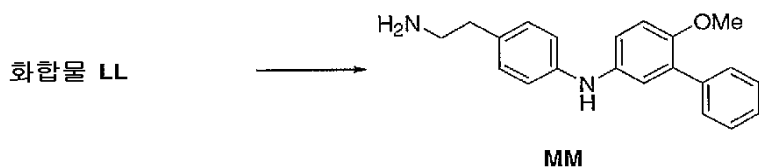


<771>

<772>

질소 하에서, 화합물 X(실시예 38, a 부분에서 유래)(5.0 g, 16.7 mmol)을 톨루엔(80 mL)과 혼합하고, 4-메톡시-3-페닐아닐린 염산(4.3 g, 18.3 mmol)을 가하여 슬러리를 형성하였다. 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(1.6 g, 2.5 mmol)을 가한 다음, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(760 mg, 0.83 mmol)을 가하고, 최종적으로 소듐 t-부톡시드(5.3 g, 55 mmol)을 가하였다. 그 혼합물을 90℃에서 150 분간 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. 물(150 mL)를 가한 다음, 에틸 아세테이트(150 mL)를 가하고, 상을 분리시켰다. 수상을 에틸 아세테이트(150 mL)로 추출하고, 합한 유기물질을 0.5 M 소듐 바이실라이트(200 mL)로 세 번 세척하고, 포화 중탄산나트륨(150 mL)으로 한번 세척하고, 포화 염화나트륨(150 mL)로 두 번 세척하였다. 그 유기물질을 황산마그네슘(50 g)으로 건조하고 휘발성 물질을 진공 하에서 제거하여 N-t-부톡시카보닐-2-[4-(3-[페닐-4-메톡시페닐]아미노페닐)에틸아민(LL)(8.4 g)을 생성시키고, 더 이상의 정제과정 없이 사용하였다.

<773> h. 2-[4-(3-[페닐-4-메톡시페닐]아미노페닐)에틸아민(MM)의 합성



<774>

<775> 질소 하에서, 화합물 LL(94.6 g)을 디클로로메탄(500 mL)로 처리하고 얼음 배쓰에서 냉각시켰다. 염산(디옥산 중에서 4 M, 125 mL, 500 mmol)을 20 분에 걸쳐 10번으로 나누어 부가하였다. 반응물을 실온에서 130 분간 유지하였고, 그러는 동안 생성물이 침전되었다. 고체를 여과하고 디클로로메탄(350 mL)으로 세척하고 암소에서 진공 하에서 건조하여 2-[4-(3-[페닐-4-메톡시페닐]아미노페닐)에틸아민(MM)의 이염산염을 생성시켰다.

<776> $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (br s, 2H), 8.04 (br s, 1H) 7.25-7.50 (m, 5H), 6.90-7.08 (m, 7H) 3.69 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.75 (m, 2H);

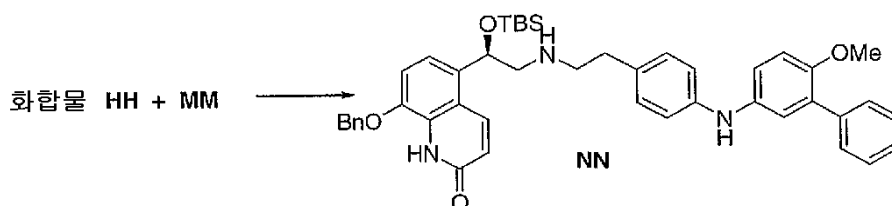
<777>

<777> m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 에 대한 계산치 319.18; 실측치 319.3

<778>

<778> i. N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-*t*-부틸디메틸실릴

<779> -2-(8-벤질옥시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(NN)의 합성



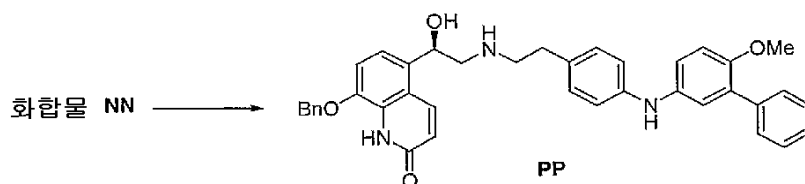
<780>

<781> 화합물 MM의 이염산염을 이소프로필 아세테이트 및 1.0 M 수산화나트륨으로 분별하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축하여 탁한 오일로서 유리 염기를 생성시켰다.

<782>

<782> 요오도나트륨(4.2 g, 28 mmol), 화합물 HH(9.1 g, 18.6 mmol) 및 중탄산나트륨(4.7 g, 55.9 mmol)을 칭량하여 플라스크에 넣었다. 질소 하에서, 디메틸술폭시드(20 mL) 중의 화합물 MM(7 g, 22 mmol)을 부가하고, 그 혼합물을 140°C(오일 배쓰)에서 30분간 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. 에틸 아세테이트(200 mL)를 가한 다음, 그 혼합물을 1 N 염산으로 세 번 세척한 다음, 1 N 수산화나트륨, 포화 중탄산나트륨, 및 최종적으로 포화 염화나트륨(각각 200 mL)로 세척하였다. 그 유기물질을 황산나트륨으로 건조하고 증발에 의해 건조시켜 N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-*t*-부틸디메틸실릴-2-(8-벤질옥시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(NN)(13.9 g)을 생성시키고, 그것을 더 이상의 정제과정 없이 다음 단계에 사용하였다.

<783> j. N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-벤질옥시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(PP)의 합성



<784>

<785> 화합물 NN(13.9 g)을 메탄올(200 mL)와 함께 혼합하고, 진한 염산(170 mL)를 나누어서 가하였다(발열반응). 부가한 뒤에 그 용액은 오렌지색으로 변하면서 탁해졌고, 맑은 용액이 얻어질 때까지 더 많은 메탄올(100 mL)를 가하였다. 그 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 갈색의 검이 형성되었다. 진공 하에서 용매를 제거하고,

에틸 아세테이트(300 mL)를 가하였다. 그 결과 혼합물을 얼음 배스에서 냉각하고, 10 N 수산화나트륨으로 중성화(pH 7) 하였다. 그런 다음, 1 M 수산화나트륨으로 pH를 10으로 증가시켜서 투명한 이상(biphasic)의 혼합물을 생성시켰다. 상을 분리하고 수상을 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 증발시켜 건조하였다. 조생성물을 실리카겔(500 g, 디클로로메탄 중의 0-10% 경사) 상의 속성 크로마토그래피로 정제하여, N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(PP)(5.6 g)을 생성시켰다.

실시예 61C: N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(PP)의 합성

중간체 화합물 PP는 다음과 같이 제조하였다.

a. 5-(2-브로모-(R)-1-히드록시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(FF)의 합성

(R)-(+)- α, α -디페닐프롤리놀(30.0 g, 117 mmol) 및 트리메틸보록신(11.1 mL, 78 mmol)을 톨루엔(300 mL) 중에서 혼합하고 실온에서 30 분동안 교반하였다. 그 혼합물을 150°C의 오일 배스에 넣고 액체를 증발시켰다. 톨루엔을 20 mL 씩 부가하고, 증발을 4 시간동안 계속하였다. 총 300 mL의 톨루엔을 부가하였다. 혼합물을 최종적으로 실온으로 냉각하였다. 500 μ L의 분액을 증발시켜 건조시켜 칭량한 결과(246 mg), 촉매의 농도가 1.8 M 인 것으로 결정되었다.

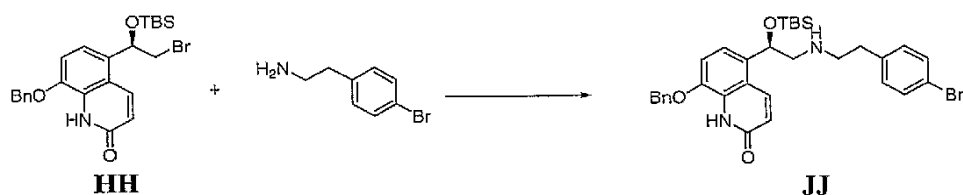
5-(2-브로모-1-옥시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(R)(90.0 g, 243 mmol)을 질소 대기 하에서 두고, 테트라하이드로퓨란(900 mL)을 부가한 다음, 상기 제조된 촉매(톨루엔 중의 1.8 M, 15 mL, 27 mmol)을 부가하였다. 현탁액을 얼음/이소프로판올 배스에서 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 보레인(THF 중에서 1.0 M, 294 mL, 294 mmol)을 4 시간에 걸쳐 가하였다. 그 반응액을 -10°C 에서 추가로 45 분동안 교반한 다음, 메탄올(250 mL)를 서서히 가하였다. 그 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 비등 아세트니트릴(1.3 L) 중에서 용해시키고, 뜨거울 때 여과한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 촉매를 여과하고, 아세트니트릴로 세척한 다음, 감압 하에서 건조하여 5-(2-브로모-(R)-1-히드록시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(FF)를 생성시켰다(72.5 g, 196 mmol, 81% 수율, 95% ee, HPLC 면적 비율상 95% 순수).

b. 5-(2-브로모-(R)-1-t-부틸디메틸실록시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-

-퀴놀리논(HH)의 합성

화합물 FF(70.2 g, 189 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(260 mL)로 처리하고 질소 하에서 얼음 배스 중에서 냉각시켰다. 2,6-루티딘(40.3 g, 376 mmol)을 5 분에 걸쳐서 부가한 다음, t-부틸디메틸실릴 트리플루오모메탄술포네이트(99.8 g, 378 mmol)을 서서히 가하고, 온도를 20°C 미만으로 유지하였다. 그 혼합물을 데워서 실온에서 45 분동안 유지하였다. 메탄올(45 mL)을 그 혼합물에 10 분에 걸쳐서 적가하고, 그 혼합물을 에틸 아세테이트/시클로헥산(1:1, 500 mL) 및 물/함수(1:1, 500 mL)로 분별하였다. 유기물질을 물/함수(1:1, 각각 500 mL)로 두 번 세척하였다. 유기 물질을 합하고, 그것을 감압 하에서 증발시켜 밝은 황색의 오일을 생성시켰다. 두 개의 별도의 시클로헥산(400 mL)을 상기 오일에 부가하고, 탁한 흰색의 슬러리가 형성될 때까지 계속해서 증발시켰다. 시클로헥산(300 mL)을 그 슬러리에 가하고 그 결과 생성된 흰색 결정을 여과하고, 시클로헥산(300 mL)으로 세척한 다음 감압 하에 건조하여 5-(2-브로모-(R)-1-t-부틸디메틸실록시)에틸-8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논(HH)(75.4 g, 151 mmol, 80% 수율, 98.6% ee)를 생성시켰다.

c. N-[2-(4-브로모페닐)에틸}-(R)-2-t-부틸디메틸실록시-2-(8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(JJ)의 합성



화합물 HH (136.5 g, 279 mmol), 4-브로모페닐에틸아민(123 g, 615 mmol), 및 디메틸 술포시드(180 mL)를 질소 하에서 실온에서 혼합하였다. 디메틸 술포시드 40 mL를 별도로 부가하였다. 그 혼합물을 5 시간동안 85°C 로 가열하였다. 그 반응물을 에틸 아세테이트(1 L) 및 10% 아세트산 수용액(500 mL)로 분별하였다. 유기물질을

10% 아세트산 수용액(3x500 mL)으로 세척한 다음, 1 N 수산화나트륨(3x500 mL)으로 세척하였다. 마지막 세척액을 셀라이트(100 g)를 통해 여과하였다. 유기층을 300 mL로 농축시키고, 시클로헥산(2x500 mL)을 부가한 다음 용액을 300 mL로 농축시켰다. 충분한 시클로헥산을 부가하여 최종 부피를 1.8 L로 하고, 그것을 셀라이트(50 g)를 통해 여과하였다. 10℃(내부)의 이소프로판올(180 mL)에 진한 HCl(23.5 mL)를 서서히 부가함으로써 제조된 이소프로판올 중의 HCl 용액을 그 조생성물에 부가한 다음, 반응 혼합물을 5 시간동안 교반하고, 시클로헥산(2x500 mL)으로 세척하고 나서, 감압 하에서 24 시간동안 건조하여 N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-t-부틸디메틸실릴-2-(8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(JJ) 염산(145 g, 80 mol%, 106 wt%, HPLC 순도 97.9%)을 생성시켰다.

d. N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-t-부틸디메틸실릴

-2-(8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(NN)의 합성

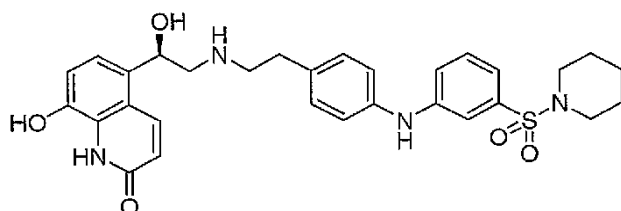
화합물 JJ 염산(73.7 g, 114 몰) 및 4-메톡시-3-페닐아닐린 염산(32.4 g, 137 mmol)에 톨루엔(380 mL)을 5 분 동안 서서히 교반하면서 가한 다음, 소듐 t-부톡사이드(49.3 g, 513 mmol)을 1 분간 나누어서 가하고, 최종적으로 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(10.65 g, 17 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(5.22 g, 5.77 mmol)을 가하였다. 그 결과 혼합물을 교반하고 85-89℃(내부)로 2.5 시간동안 가열하였다. 그 용액을 실온으로 냉각시키고, 물(400 mL)를 가한 다음, 그 혼합물을 5 분간 교반하고, 셀라이트(80 g)를 통해 여과한 다음, 톨루엔(100 mL)으로 분배하였다. 유기층을 수집하고 40℃의 배스에서 감압 하에서 농축시켜 N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-t-부틸디메틸실릴-2-(8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(NN)을 탁하고 점도가 큰 오일로서 생성시켰다.

e. N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(PP)의 합성

상기 단계에서 제조된 화합물 NN을 THF 280 mL에 용해시켰다. 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드(27.6 g, 171 mmol)를 상기 용액에 부가하고, 추가의 THF 20 mL를 이용하여 잔사 시약을 행구어 내고, 그 반응물을 질소 하에서 25℃에서 16 시간동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 25℃의 배스에서 감압 하에 농축시켜 탁하고 점도가 높은 오일을 생성시키고, 그 오일에 디클로로메탄(400 mL)를 부가한 다음, 1 N NaOH 수용액(200 mL)을 부가하였다. 그 반응 혼합물을 5 시간동안 교반하였다. 가장 윗층을 버리고 유기층을 농축시켜 점성의 오일을 생성시켰다.

그 오일을 디클로로메탄에 용해하여 총 부피를 630 mL로 하였다. 60 mL 분액을 취하여 30 mL로 농축시켰다. 톨루엔(60 mL)을 가한 다음, 진한 염산(2.7 mL) 및 메탄올(4.5 mL)의 혼합물을 가하여, 자유로게 흐르는 액체로 썩어진 걸쭉한 페이트스를 형성시켰다. 그 액체를 주의 깊게 제거하고, 그 페이트스를 톨루엔(50 mL)으로 세척하였다. 겜을 디클로로메탄(40 mL) 및 1 N 수산화나트륨 수용액(40 mL)으로 분별하고 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄 중의 0-10 % 경사를 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여, N-{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-벤질옥시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(P)를 생성시켰다.

실시예 62: 화합물 62의 합성



빙초산 5 mL 중의 화합물 nn 70 mg(0.09 mmol) 용액에 10% Pd-C 21 mg을 부가하였다. 반응물을 40 psi의 H₂ 하에서 교반하였다. 18 시간 후, 반응액을 여과하고, 여액을 역상 HPLC로 정제하여(0.1 % TFA 수용액 중에서 10 내지 50%의 아세토니트릴 경사), 화합물 62(10 mg, 0.0126mmol)를 TFA 염으로서 생성시켰다.

¹H NMR (300 MHz,

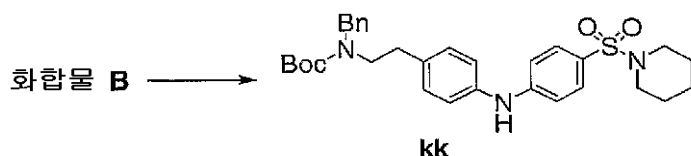
DMSO-*d*₆) δ 1.21-1.33 (m, 2H), 1.39-1.52 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.96-3.20 (m, 4H), 5.25 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.01 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.07-7.15 (m, 5H), 7.43 (d, 2H, J=9.1 Hz), 8.07 (d, 2H, J=9.9 Hz), 8.61 (br s, 2H), 8.76 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).

<806>

<807> m/z: [M+H]⁺ C₃₀H₃₄N₄O₅에 대한 계산치 488.6; 실측치 488.3.

<808> 중간체 화합물 nn은 다음과 같이 제조하였다.

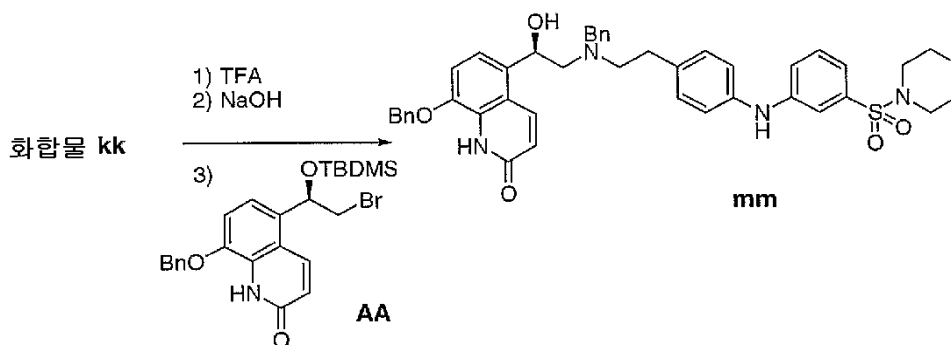
<809> a. 화합물 kk의 합성



<810>

<811> 화합물 B(실시예 13, b 부분) 4.51 g(11.6 mmol), 4-(피페리디노술포닐)아닐린 3.61 g(15.0 mmol)(Maybridge로부터 입수 가능), 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0) 0.53 g, (0.58 mmol), 라세믹-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 1.19 g(1.91 mmol), 및 소듐 t-부톡사이드 1.45 g(15.1 mmol)을 함유하는 플라스크에 톨루엔(60 mL)를 가하고, 그 혼합물을 질소 대기 하에서 95℃에서 6 시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 디에틸 에테르 200 mL로 희석하고 1.0 M NaHSO₄ 수용액 100 mL로 두 번 세척한 다음, NaHCO₃ 포화 수용액 100 mL로 세척하였다. 디에틸 에테르 상을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 탁한 오일을 생성시켰다. 그 오일을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 30 내지 40% 에틸 아세테이트 경사)로 정제하여 화합물 kk를 옐로우색의 거품으로서 생성시켰다.

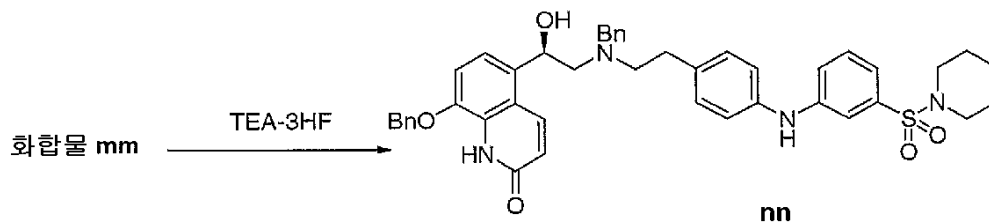
<812> b. 화합물 mm의 합성



<813>

<814> CH₂Cl₂ 20 mL중의 화합물 kk(2.88 g, 5.24 mmol) 용액을 0℃로 냉각시키고, TFA 20 mL를 가하였다. 20 분 후에, 반응물을 농축시키고, 잔사를 이소프로필 아세테이트에 용해하였다. 그 이소프로필 아세테이트 용액을 1.0 N NaOH 수용액으로 두 번 세척한 다음, 물로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축하여 오일을 생성시켰다. 그 오일을 DMF 2 mL에 용해시키고, 중간체 AA(337 mg, 0.69 mmol), 디에틸 이소프로필 아민(179 mg, 1.38 mmol), 및 요오도칼륨(172 mg, 1.04 mmol)을 부가하였다. 그 반응물을 100℃로 가열하였다. 18 시간 후, 반응물을 냉각시키고, 얼음물에 격렬히 교반하면서 부가하였다. 그리하여 침전된 화합물 mm을 여과에 의해 분리하고, 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 고체 544 mg을 생성시켰다.

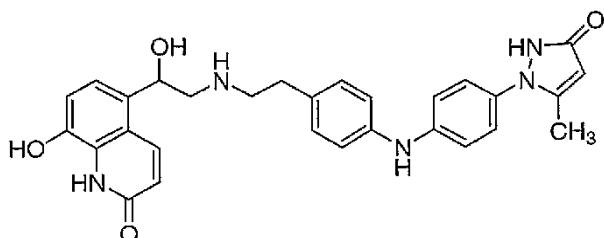
<815> c. 화합물 nn의 합성



<816>

<817> CH_2Cl_2 (0.9 mL) 및 트리에틸아민 (0.09 mL) 중의 화합물 mm (83 mg, 0.01 mmol)의 용액에 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (313 mg, 1.94 mmol)을 부가하였다. 그 용액을 N_2 대기 하에서 실온에서 교반하였다. 18 시간 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고 1.0 N HCl 수용액으로 세척한 다음, NaCl 포화 용액으로 두 번 세척하였다. 유기상을 MgSO_4 로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켜 화합물 nn (70 mg)을 생성시켰다.

<818> 실시예 63: 화합물 63의 합성

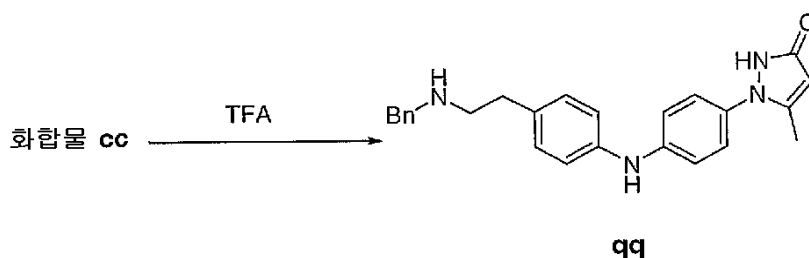


<819>

<820> 빙초산 10 mL 중의 화합물 rr 730 mg (1.05 mmol) 용액에 10% Pd-C 100 mg을 부가하였다. 반응물을 H_2 대기 하에서 교반하였다. 65 시간 후, 반응액을 여과하고, 여액을 역상 HPLC로 정제하여 (0.1 % TFA 수용액 중에서 10 내지 50%의 아세토니트릴 경사), TFA 염 90 mg (0.14 mmol)을 생성시켰다. 그 TFA 염을 아세토니트릴/물 (1:2, 10 mL)에 용해하고, 거기에 0.1 N HCl 수용액 3 mL를 부가하였다. 그 용액을 동결건조하여 화합물 63을 HCl 염으로서 생성시켰다. m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산치 512.6; 실측치 512.3.

<821> 중간체 화합물 rr은 다음과 같이 제조하였다.

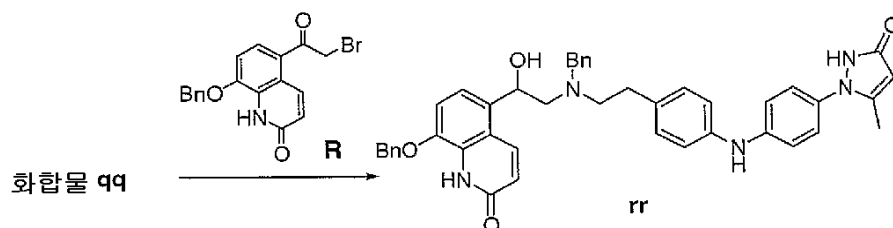
<822> a. 화합물 qq의 합성



<823>

<824> CH_2Cl_2 5 mL 중의 화합물 cc (실시예 60, a 부분) 0.99 g (1.99 mmol)을 TFA 2 mL를 부가하였다. 1 시간 후에, 용액을 농축시키고, CH_2Cl_2 15 mL로 희석한 다음, 1.0 N 수산화나트륨 수용액으로 세척하였다. 수상을 수집하고, CH_2Cl_2 (10 mL)로 다시 세척한 다음, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 세척하였다. 유기상을 합하고 MgSO_4 로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중의 MeOH 2-10%의 경사)로 정제하여 중간체 qq를 오일로서 생성시켰다.

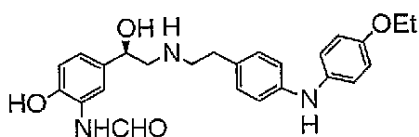
<825> a. 화합물 rr의 합성



<826>

<827> DMF 27 mL 중의 화합물 qq(2.06, 5 mmol)의 용액에 브로모케톤 R(실시예 56, a 부분)(1.71 g, 4.5 mmol) 및 K_2CO_3 (1.91 g, 13.8 mmol)을 부가하였다. 상기 반응물을 50℃로 가열하였다. 1 시간 후에, 반응액을 실온으로 냉각시키고, K_2CO_3 를 여과하여 제거하였다. 여액을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석하고, 0.1 N HCl(30 mL)로 세척하였다. 유기상을 중탄산나트륨 포화용액으로 한 번 세척한 다음, 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 생성시켰다. 생성물(1.14 g, 1.65 mmol)을 THF/EtOH(1:1) 12 mL에서 가용화하고, $NaBH_4$ (380 mg, 10.0 mmol)을 가하였다. 20 분간 격렬히 교반한 뒤에, 반응물을 NH_4Cl 포화 수용액으로 급냉하고, NH_4Cl 포화 수용액을 반응물의 발포가 멈출 때까지 부가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 포화 용액으로 분별시켰다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 용액으로 두 번 세척한 다음, 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조합성물을 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 2% MeOH)로 정제하여, 중간체 rr 230 mg을 생성시켰다.

<828> 실시예 64: N-{2-[4-(4-에톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(3-포름아미도-4-히드록시페닐)에틸아민 (64)의 합성



<829>

<830> 에탄올 25 mL 중의 화합물 V 580 mg(0.93 mmol)의 혼합물에 10% Pd-C 173 mg을 질소 흐름 하에서 부가하였다. 플라스크를 수소 기체 벌룬에 맞추고, 반응물을 4 일동안 격렬하게 교반하였다. 그 반응물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 0.1% 수성 TFA 중의 10 내지 50% 아세토니트릴 경사를 이용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조하여 화합물 64의 TFA 염을 회색을 띤 백색의 분말로서 획득하였다.

<831> 화합물 64의 TFA 염 샘플(150 mg)을 아세토니트릴(2.0 mL) 및 물(2.0 mL) 중에 용해하였다. 0.1 N HCl(7.0 mL, 0.070 mmol)을 부가하고, 그 결과 생성된 침전물을 아세토니트릴을 부가하여 다시 용해하였다. 그 결과 용액을 동결건조하여 고체를 생성시키고, 그 고체를 아세토니트릴(5.0 mL) 및 물(5.0 mL)에 다시 용해하였다. 0.1 N HCl(7.0 mL, 0.7 mmol)을 부가하고 그 결과 용액을 동결건조하여 화합물 64의 염산염을 회색을 띤 백색의 분말로서 생성시켰다.

1H

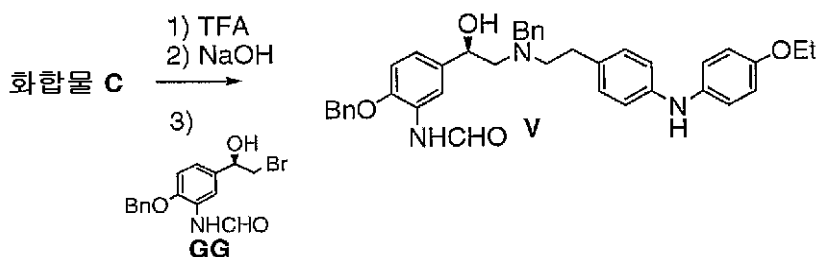
NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 6.80-7.15 (m, 11H), 4.78 (dd, 1H), 3.94 (quar, 2H), 2.80-3.15 (m, 6H), 1.29 (t, 3H);

<832>

<833> m/z: $[M+H]^+$ $C_{25}H_{29}N_3O_4$ 에 대한 계산치 436.22; 실측치 436.3.

<834> 중간체 화합물 V를 다음과 같이 제조하였다.

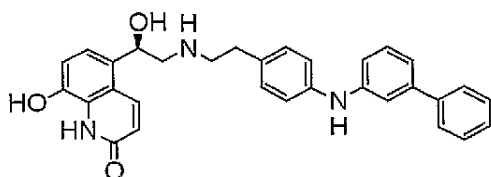
<835> a. 화합물 V의 합성



<836>

<837> 0℃의 CH₂Cl₂ 20 mL 중의 화합물 C(실시예 37, a 부분) 0.60 g(1.3 mmol)에 트리플루오로아세트산 2.0 mL를 부가하였다. 1 시간 후에, 용액을 감압 하에서 농축시키고, 잔사를 1.0 M NaOH 수용액 및 EtOAc로 분별하였다. 상을 분리시키고, EtOAc 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 오일을 생성시키고, 그 오일을 1:1 메탄올:THF 10 mL에 용해시켰다. 브로모히드린 GG(실시예 13, d 부분)(360 mg, 1.0 mmol) 및 K₂CO₃(380 mg, 2.7 mmol)을 부가하고 그 반응물을 실온에서 1.5 시간동안 교반하였다. 그 반응물을 물 30 mL로 희석하고 톨루엔 30 mL로 나누어서 두 번 세척하였다. 톨루엔 추출물을 합하고, MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켰다. 그 잔사를 120℃로 가열하였다. 2 시간 후, 잔사를 실온으로 냉각시키고 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 5 내지 10% 메탄올 경사)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축하여 화합물 V를 황갈색의 고체로서 생성시켰다.

<838> 실시예 65: N-(2-[4-(3-페닐페닐)아미노페닐]에틸)-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(65)의 합성



<839>

<840> 화합물 W(55.2 mg, 0.094 mmol), 페닐 보론산(13.2 mg, 0.113 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노페로센)디클로로팔라듐(II)의 디클로로메탄과의 복합체(PdCl₂(dppf)-DCM)(5.0 mg, 0.006 mmol)을 작은 압력 시험관에 넣고 N₂로 퍼지(purge)하였다. 1,2-디메톡시에탄(1.0 mL) 및 2.0 N 세슘 카보네이트(150 μl, 0.3 mmol)을 가하였다. 튜브를 밀봉한 다음, 90℃의 오일 배쓰에서 4 시간동안 두었다. 그런 다음, 용액을 실온으로 냉각시키고, DCM(10 mL)를 부가하였다. 그 용액을 여과하고 농축하여 건조시켰다. 그 잔사에 DMF(1.0 mL), 10% Pd/C(100 mg), 및 암모늄 포르메이트(200 mg)를 가하고, 그 용액을 50℃로 1.5 시간동안 가열하였다. 그런 다음, 물:아세토니트릴 1:1 및 TFA 200 μl를 가하고, 그 용액을 여과하여 촉매를 제거하였다. 여액을 역상 HPLC로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 동결건조하여 화합물 65를 TFA 염으로서 생성시켰다.

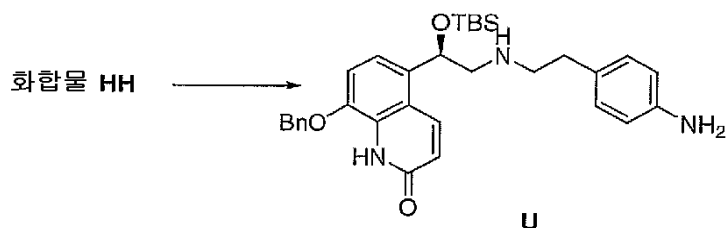
¹H NMR

(300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.37 (t, 2H) 7.15-7.30 (m, 3H), 6.85-7.10 (m, 9H), 6.51 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 2.70-3.15 (m, 6H);

<841>

<842> m/z: [M+H]⁺ C₃₁H₂₉N₃O₃에 대한 계산치 492.23; 실측치 492.3.

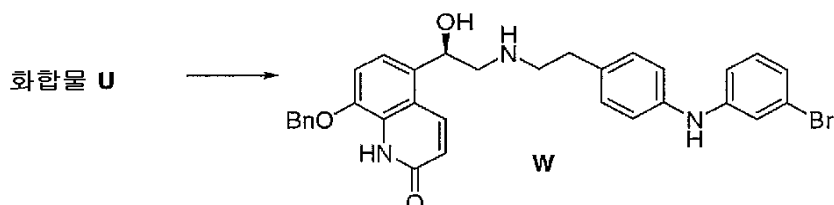
<843> a. 화합물 U의 합성



<844>

<845> 화합물 HH(실시예 61B, f 부분)(9.1 g, 18.62 mmol), 4-아미노페네틸아민(9.8 mL, 74.8 mmol), 및 소듐 요오다이드(4.2 g, 27.93 mmol)을 플라스크에 두고 질소로 퍼지하였다. 메틸 술폭시드(25 mL)를 가하고, 그 용액을 140℃로 가열된 오일 베쓰에 넣었다. 그 용액을 140℃에서 20 분간 교반하였다. 그 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 에틸 아세테이트(300 mL) 및 H₂O(300 mL)를 가하였다. 상을 분별시키고, 유기층을 물(4x200 mL) 및 포화 염화나트륨(4x200 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 다음, 진공 하에서 농축시켜 화합물 U(10.5 g)를 생성시켰다.

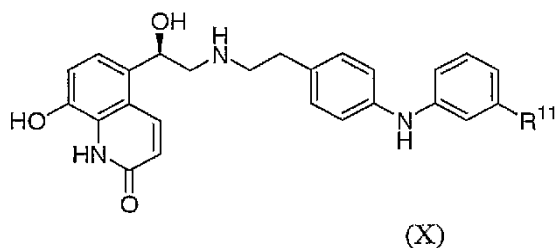
<846> b. 화합물 W의 합성



<847>

<848> 화합물 U(5.18 g, 9.53 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.44 g, 0.48 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(0.63g, 0.95 mmol), 및 소듐 t-부톡시드 (1.83 g, 19.06 mmol)을 플라스크에 넣고 질소로 퍼지하였다. 1-브로모-3-요오도벤젠(2.0 mL, 11.44 mmol)을 가하고 플라스크 다시 퍼지하였다. o-크실렌(50 mL)를 가하고, 그 용액을 2.5 시간동안 질소 하에서 환류 가열하고, HPLC 분석으로 반응 완료를 확인하였다. o-크실렌을 진공 하에서 가열하여 제거하고, 디클로로메탄(200 mL)를 가하였다. 일단 잔사가 용해되면, 셀라이트(30 g)을 가하고, 그 혼합물을 여과하고, 생성물 모두가 수집될 때까지 펠테레이크를 디클로로메탄으로 세척하였다. 그 용액을 진공 하에서 농축하여 건조하고, THF(200 mL)에 다시 용해하고, 질소로 퍼지하였다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드(20 mL, THF 중의 1.0 M, 20 mmol)을 주사기로 가하고, 그 용액을 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 그런 다음, THF를 제거하고, 잔사를 DCM에 다시 용해하고, 물(1x200 mL) 및 반-포화된(half-saturated) 염화나트륨(1x200 mL)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하며, 실리카겔(50g, 디클로로메탄 중의 0-10% MeOH)에서 크로마토그래피 하여 화합물 W를 황색의 고체로서 생성시켰다.

<849> 화학식(X)의 화합물의 합성 - 화합물 66-93:



<850>

<851> 실시예 66-69: 화합물 66-69의 합성

<852> 페닐보론산 대신 적절하게 치환된 페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 65에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 66-69의 TFA 염을 제조하였다.

<853> 화합물 66: N-{2-[4-(3-(2-클로로페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(X)에서 R¹¹이 2-클로로페닐인 화합물):

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ 10.47 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.55, (br s, 2H), 8.22, (s, 1H), 8.06 (d, 1H) 7.46 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (m, 8H), 6.89 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

<855> m/z: [M+H⁺] C₃₁H₂₈ClN₃O₃에 대한 계산치 526.19; 실측치 526.4.

<856> 화합물 67: N-{2-[4-(3-(2-메톡시페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(X)에서 R¹¹이 2-메톡시페닐인 화합물):

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ 10.46 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.16 (m, 13H), 6.80 (d, 1H), 6.51 (d, 1H) 6.11 (s, 1H) 5.24 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

<858> m/z: [M+H⁺] C₃₂H₃₁N₃O₄에 대한 계산치 522.24; 실측치 522.7.

<859> 화합물 68: 화학식(X)에서 R¹¹이 4-히드록시메틸페닐인 화합물:

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ 10.47 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.00 (m, 8H), 6.51 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

<861> m/z: [M+H⁺] C₃₂H₃₁N₃O₄에 대한 계산치 522.24; 실측치 522.4.

<862> 화합물 69: 화학식(X)에서 R¹¹이 4-메톡시페닐인 화합물:

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ 10.47 (s, 1H), 10.39 (s, 1H) 8.60 (br s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 6.85-7.20 (m, 12H), 6.51 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

<864> m/z: [M+H⁺] C₃₂H₃₁N₃O₄에 대한 계산치 522.24; 실측치 522.4.

<865> 실시예 70: 화합물 70의 합성

<866> 화합물 70: 화학식(X)에서 R¹¹이 4-클로로페닐인 화합물

<867> 화합물 W(84.0 mg, 0.143 mmol), 4-클로로페닐 보론산(27.2 mg, 0.172 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노페로센)디클로로팔라듐(II)]의 디클로로메탄과의 복합체(PdCl₂(dppf)-DCM)(5.9 mg, 0.007 mmol)을 작은 압력 시험관에 넣고 N₂로 퍼지하였다. 1,2-디메톡시에탄(2.0 mL) 및 2.0 N 세슘 카보네이트(150 μL, 0.3 mmol)을 가하였다. 튜브를 밀봉한 다음, 90℃의 오일 배스에서 4 시간동안 두었다. 그런 다음, 용액을 실온으로 냉각시키고, DCM(10 mL)를 부가하였다. 그 용액을 여과하고 농축하여 건조시켰다. 그 잔사에 DMF(1.0 mL) 및 10% Pd/C(10 mg)를 가하고, 그 용액을 수소 대기 하에서 4 시간동안 교반하였다. 그런 다음, 물:아세트니트릴 1:1 및 TFA 200 μL를 가하고, 그 용액을 여과하여 촉매를 제거하였다. 여액을 역상 HPLC로 정제하였다. 순수한 생성물을

함유하는 분획을 합하고, 동결건조하여 화합물 70을 TFA 염으로서 생성시켰다.

¹H NMR

(300MHz, DMSO-*d*6) δ 10.46 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.61 (br s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.85-7.10 (m, 8H), 6.51 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

m/z: [M+H⁺] C₃₁H₂₈ClN₃O₃에 대한 계산치 526.19; 실측치 526.4.

실시예 71-72: 화합물 71-72의 합성

4-클로로페닐보론산 대신 적절하게 치환된 페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 70에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 71-72의 TFA 염을 제조하였다.

화합물 71: 화학식(X)에서 R¹¹이 5-인돌릴인 화합물:

¹H NMR (300MHz, DMSO-

*d*6) δ 11.07 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 7.00-7.15 (m, 5H), 6.89 (d, 2H), 6.51 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

m/z: [M+H⁺] C₃₃H₃₀N₄O₃에 대한 계산치 531.24; 실측치 531.4.

화합물 72: 화학식(X)에서 R¹¹이 4-피리딜인 화합물:

¹H NMR (300MHz, DMSO-

*d*6) δ 10.48 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.60 (br m, 4H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

m/z: [M+H⁺] C₃₀H₂₈N₄O₃에 대한 계산치 493.23; 실측치 493.5.

실시예 73: 화합물 73의 합성

화합물 73: 화학식(X)에서 R¹¹이 수소인 화합물: 화합물 73의 TFA 염을 제조하였다:

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ 10.48 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.59 (br s, 2H), 8.07 (dd, 2H), 6.85-7.17 (m, 10H), 6.72 (t, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

m/z: [M+H⁺] C₂₅H₂₃N₃O₃에 대한 계산치 416.20; 실측치 416.3.

실시예 74: N-{2-[4-(3-(3-시아노페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(74)의 합성

화합물 74: 화학식(X)에서 R¹¹이 3-시아노페닐인 화합물

화합물 W(실시예 65, b 부분)(58.1 mg, 0.100 mmol), 3-시아노페닐 보론산(17.6 mg, 0.120 mmol), 및 [1,1'-비

스(디페닐포스피노페로센)디클로로팔라듐(II)의 디클로로메탄과의 복합체($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$)(약 6 mg, 0.007 mmol)을 작은 압력 시험관에 넣고 N_2 로 퍼지하였다. 1,2-디메톡시에탄(2.0 mL) 및 2.0 N 세슘 카보네이트(200 μL , 0.4 mmol)을 가하고, 튜브를 밀봉한 다음, 90°C의 오일 배스에서 5 시간동안 두었다. 그런 다음, 용액을 실온으로 냉각시키고, DCM(10 mL)를 추가하였다. 그 용액을 30 분 동안 건조한(Na_2SO_4) 다음, 여과하고, 진공 하에서 농축하여 건조시켰다. 그 잔사를 DCM(2 mL)에 녹이고 0°C로 냉각한 다음, 보론 트리클로라이드(DCM 중의 1.0 N, 1.0 mL, 1.0 mmol)를 가했다. 10 분 후에, 그 반응물을 메탄올(10 mL)로 급냉하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 동결건조하여 화합물 74를 TFA 염으로서 생성시켰다.

^1H NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ 10.45 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.70 (br 2, 2H), 8.34 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.74 (dt, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.95-7.10 (m, 7H), 6.90 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치 517.23; 실측치 517.4.

실시예 75-93: 화합물 75-93의 합성

3-시아노페닐보론산 대신 적절하게 치환된 보론산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 74에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 75-93의 TFA 염을 제조하였다.

화합물 75: 화학식(X)에서 R^{11} 이 트랜스-2-페닐비닐인 화합물: m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 계산치 518.25; 실측치 518.3.

화합물 76: N-{2-[4-(3-(3-피리딜)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(X)에서 R^{11} 이 3-피리딜인 화합물):

^1H NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ 10.38 (br s, 2H), 8.84 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.05 (m, 7H), 6.90 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.83 (m, 2H).

m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치 493.23; 실측치 493.5.

화합물 77: 화학식(X)에서 R^{11} 이 4-시아노페닐인 화합물:

^1H NMR (300MHz, DMSO-*d*6) δ 10.45 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.62 (br, s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.18 (m, 7H), 6.91 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.81 (m, 2H).

m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치 516.60; 실측치 517.4.

화합물 78: 화학식(X)에서 R^{11} 이 3,5-디메틸이속사줄-4-일인 화합물: m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치 511.24; 실측치 511.5.

<898> 화합물 79: 화학식(X)에서 R¹¹이 2-푸라닐인 화합물:

¹H NMR (300MHz, DMSO-
d6) δ 11.15 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.10 (t, 2H), 7.08 (m,
9H), 6.77 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.02 (q, 1H), 5.25
(d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.85 (m, 2H).

<899>

<900> m/z: [M+H⁺] C₂₉H₂₇N₃O₄에 대한 계산치 482.21; 실측치 481.4.

<901> 화합물 80: 화학식(X)에서 R¹¹이 티오펜-2-일인 화합물:

¹H NMR (300MHz,
DMSO-d6) δ 10.47 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.62 (br s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.44
(d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 7H), 6.90 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.10 (d, 1H),
5.23 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.85 (m, 2H).

<902>

<903> m/z: [M+H⁺] C₂₉H₂₇N₃O₃에 대한 계산치 498.19; 실측치 498.5.

<904> 화합물 81: 화학식(X)에서 R¹¹이 3-니프로페닐인 화합물: m/z: [M+H⁺] C₃₁H₂₈N₄O₅에 대한 계산치 537.22; 실측치 537.3.

<905> 화합물 82: 화학식(X)에서 R¹¹이 4-포르밀페닐인 화합물: m/z: [M+H⁺] C₃₂H₂₉N₃O₄에 대한 계산치 520.23; 실측치 520.5.

<906> 화합물 83: 화학식(X)에서 R¹¹이 2-피롤릴인 화합물: 3-시아노페닐보론산 대신 1-(t-부톡시카보닐)피롤-2-보론산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 74에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 83의 TFA 염을 제조하였다.

¹H NMR (300MHz,
DMSO-d6) δ 11.13 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.58 (br s, 2H), 8.08 (s, 1H),
8.05 (s, 1H), 7.05 (m, 9H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.08 (s,
1H), 6.01 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.80 (m, 2H).

<907>

<909> m/z: [M+H⁺] C₃₃H₃₁N₃O₃에 대한 계산치 481.23; 실측치 481.3.

<910> 화합물 84: 화학식(X)에서 R¹¹이 4-카르복시페닐인 화합물: m/z: [M+H⁺] C₃₂H₂₉N₃O₅에 대한 계산치 536.22; 실측치 536.3.

<911> 화합물 85: 화학식(X)에서 R¹¹이 4-메틸술폰페닐인 화합물:

¹H NMR
(300MHz, DMSO-d6) δ 10.45 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05
(d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (m, 7H), 6.88 (d, 1H), 6.50 (d, 1H),
6.11 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11 (m, 4H), 2.80 (m, 2H) .

<912>

<913> m/z: $[M+H]^+$ C₃₂H₃₁N₃O₅S에 대한 계산치 570.21; 실측치 570.3.

<914> 화합물 86: 화학식(X)에서 R¹¹이 4-히드록시페닐인 화합물: 3-시아노페닐보론산 대신 4-벤질옥시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 74에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 86의 TFA 염을 제조하였다.

¹H NMR

(300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.71 (br s, 2H), 8.12 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.02 (m, 9H), 6.75 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H).

<915>

<916> m/z: $[M+H]^+$ C₃₁H₂₉N₃O₄에 대한 계산치 508.23; 실측치 508.3.

<917> 화합물 87: N-{2-[4-(3-(4-아미노메틸페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(X)에서 R¹¹이 4-(아미노메틸)페닐인 화합물): m/z: $[M+H]^+$ C₃₂H₃₂N₄O₃에 대한 계산치 521.26; 실측치 521.3.

<918> 화합물 88: 화학식(X)에서 R¹¹이 4-에톡시페닐인 화합물: m/z: $[M+H]^+$ C₃₃H₃₃N₃O₄에 대한 계산치 536.26; 실측치 536.3.

<919> 화합물 89: 화학식(X)에서 R¹¹이 티오펜-3-일인 화합물: m/z: $[M+H]^+$ C₂₉H₂₇N₃O₃에 대한 계산치 498.19; 실측치 498.3.

<920> 화합물 90: 화학식(X)에서 R¹¹이 2-인돌릴인 화합물: m/z: $[M+H]^+$ C₃₃H₃₀N₄O₃에 대한 계산치 531.24; 실측치 531.3.

<921> 화합물 91: N-{2-[4-(3-(3-클로로페닐)페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(X)에서 R¹¹이 3-클로로페닐인 화합물):

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.58 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.21 (m, 14H), 6.51 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H).

<922>

<923> m/z: $[M+H]^+$ C₃₂H₃₂N₄O₃에 대한 계산치 521.26; 실측치 521.3.

<924> 화합물 92: 화학식(X)에서 R¹¹이 3-메톡시페닐인 화합물: m/z: $[M+H]^+$ C₃₂H₃₁N₃O₄에 대한 계산치 522.24; 실측치 522.0.

<925> 화합물 93: 화학식(X)에서 R¹¹이 3-플루오로페닐인 화합물:

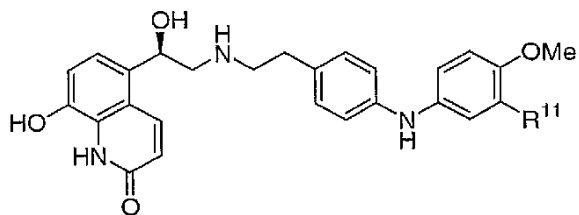
¹H NMR (300MHz,

DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.2 (m, 14H), 6.51 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.81 (m, 2H).

<926>

<927> m/z: $[M+H]^+$ C₃₁H₂₈FN₃O₃에 대한 계산치 509.58; 실측치 510.3.

<928> 화학식(XI)의 화합물의 합성 - 화합물 94-101



(XI)

<929>

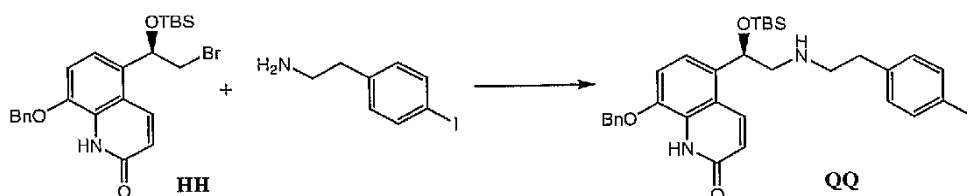
<930> 실시예 94: N-{2-[4-(3-(3-피리딜)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(94)의 합성

<931> 화합물 94: 화학식(XI)에서 R¹¹이 3-피리딜인 화합물.

<932> a. 4-요오도페네틸아민의 합성

<933> 4-요오도페닐아세트나이트릴(4.80 g, 19.7 mmol)을 테트라하이드로푸란(25 mL)에 질소 하에서 용해하고, 테트라하이드로푸란(29.6 mL, 29.6 mmol) 중의 1.0 M 보레인을 주사기로 가하였다. 반응액을 1 시간동안 환류 가열한 다음, 얼음 중에서 냉각하고, 과량의 보레인을 메탄올(100 mL)을 부가하여 급냉하였다. 수소 발생이 멈출 때, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 테트라하이드로푸란(25 mL) 중에 용해하고, 디옥산(6.0 mL, 24 mmol) 중의 4N HCl을 가한 다음 에테르(75 mL)를 가하였다. 4-요오도페네틸아민의 염산염을 Buchner 깔대기 상에 수집하고, 에테르(2x50 mL)로 세척한 다음, 감압 하에서 건조하였다. 유리 염기를 생성시키기 위해, 고체를 디클로로메탄(200 mL) 및 1 N NaOH(100 mL) 중에 분별하였다. 수층을 디클로로메탄(2x100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고 그것을 건조하고(Na₂SO₄), 농축시켜 4-요오도페네틸아민(4.52 g)을 무색의 오일로서 생성시켰다.

<934> b. 화합물 QQ의 합성



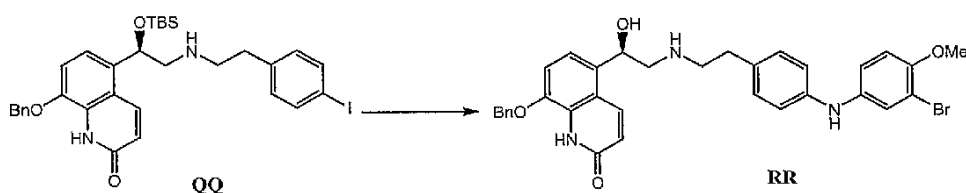
<935>

<936> 메틸 술폰사이드 (13 mL) 중의 4-요오도페네틸아민(4.5 g, 22 mmol) 용액에 화합물 HH(실시예 61B, f 부분)(7.3 g, 15 mmol), 중탄산나트륨(3.7 g, 44 mmol) 및 소듐 요오다이드(3.3 g, 22 mmol)을 질소 하에서 부가하였다. 그 혼합물을 오일 베스에서 140°C에서 25 분동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 물(100 mL)를 부가하고 그 결과 혼합물을 에틸 아세테이트(2x150 mL)로 추출하였다. 그 추출물의 혼합을 1 N HCl(2x50 mL), 물(50 mL), 10% 소듐 티오술포이트(50 mL), 포화 중탄산나트륨(50 mL), 및 함수(50 mL)로 세척하였다. 그 용액을 건조하고(Na₂SO₄) 농축하였다. 조생성물을 두 개의 룫트에서 실리카겔(75 g) 상의 속성 크로마토그래피에서 0.5% 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄 중의 0-5% 메탄올로 용리하여 정제하였다. 화합물 QQ(6.1 g)을 암황색의 오일로서 분리하였다.

<937> c. 4-아미노-2-브로모아니솔의 합성

<938> 2-브로모-4-니트로아니솔(5.0 g, 21.5 mmol, Lancaster), 에탄올(25 mL), 및 물(25 mL)의 혼합물에 철 분말(4.8 g, 86 mol) 및 12 N HCl(0.5 mL)를 가하였다. 용액을 20 분동안 환류 가열하였다. 1 N NaOH(10 mL)를 부가하고, 그 반응 혼합물을 뜨거운 상태에서 셀라이트 패드를 통해 여과하고 나서, 에탄올(2x50 mL)로 세척하였다. 에탄올을 감압 하에서 제거하고 잔사를 디클로메탄(2x100 mL)로 추출하였다. 그 유기 추출물을 건조하고(Na₂SO₄), 농축하였다. 조생성물을 실리카겔(75 g) 상의 속성 크로마토그래피에서 디클로로메탄으로 용리함으로써 정제하여, 4-아미노-2-브로모아니솔을 밝은 황갈색의 고체로서 생성시켰다.

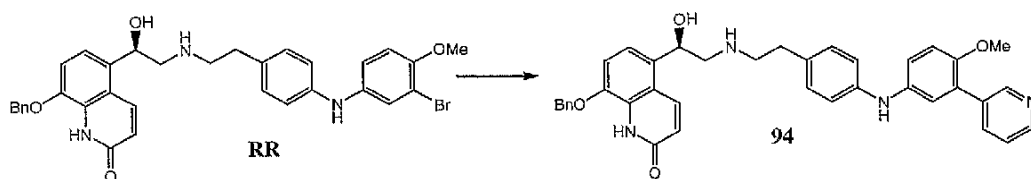
<939> d. 화합물 RR의 합성



<940>

<941> 화합물 QQ(0.966 g, 1.48 mmol), 4-아미노-2-브로모아니솔(0.35 g, 1.78 mmol), 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0)(0.068 g, 0.074 mmol), BINAP(0.092 g, 0.148 mmol), 및 소듐 t-부톡시드(0.569 g, 5.92 mmol)를 함유하는 플라스크를 질소로 플라싱(flushing)한 다음, 무수 0-크실렌(30 mL)을 가하였다. 그 혼합물을 2 시간동안 오일 배쓰에서 115℃에서 가열하였다. 이 때, 반응물을 실온을 냉각하고, 그 용매를 감압 하에서 제거하였다. 갈색의 잔사를 디클로로메탄에 다시 용해하고, 셀라이트 베드를 통해서 여과하였다. 그 여액을 감압 하에서 농축건조하고, THF(20 mL)에 용해하고, 질소로 퍼지하였다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중의 1.0 N, 4.5 mmol)을 가하고, 그 용액을 18 시간동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 그 잔사를 물 및 DCM 사이에서 분별하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 및 함수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 조생성물을 실리카겔(DCM 중의 1-10% MeOH)에서 속성 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 RR을 생성시켰다.

<942> e. 화합물 94의 합성



<943>

<944> 화합물 RR(73 mg, 0.12 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)의 디클로로메탄과의 복합체(10 mg), 및 3-피리딜보론산(18 mg, 0.14 mmol)을 질소로 퍼지된 시험관에 넣었다. 디메톡시에탄(2.5 mL)을 가한 다음, 2.0 N 세슘 카보네이트(0.20 mL, 0.40 mmol)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 4 시간동안 가열하였다. 그런 다음, 용액을 실온으로 냉각시키고, DCM(20 mL)를 부가하였다. 그 용액을 30 분 동안 건조한(Na₂SO₄) 다음, 여과하고, 진공 하에서 농축하여 건조시켰다. 그 잔사를 DCM(2 mL)에 녹이고 0℃로 냉각한 다음, 보론 트리클로라이드(DCM 중의 1.0 N, 1.0 mL, 1.0 mmol)를 가했다. 10 분 후에, 그 반응물을 메탄올(10 mL)로 급냉하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 동결건조하여 N-{2-[4-(3-(3-피리딜)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(94)의 TFA 염을 생성시켰다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10; m/z: [M+H]⁺ C₃₁H₃₀N₄O₄에 대한 계산치 523.24; 실측치 523.3.

<945> TFA 염의 샘플(25 mg)을 아세트니트릴(0.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중에 용해한 다음, 1 N HCl(0.10 mL, 0.10 mmol)을 가하였다. 그 용액을 동결건조하여 분말화하고 그 분말을 다시 아세트니트릴(0.5 mL) 및 물(0.5 mL) 중에 다시 용해하였다. 그런 다음, 1N HCl(0.10 mL, 1.10 mol)을 가하였다. 동결건조하여 화합물 94의 염산염을 회색을 띠는 백색의 분말로서 생성시켰다.

<946>

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (br s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.61 (dt, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 6.90-7.15 (m, 8H), 6.47 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.82 (m, 2H);

<947> m/z: [M+H]⁺ C₃₁H₃₀N₄O₄에 대한 계산치 523.24; 실측치 523.6.

<948> 실시예 95: N-{2-[4-(3-(3-시아노페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(95)의 합성

<949> 화합물 95: 화학식(XI)에서 R¹¹이 3-시아노페닐인 화합물.

<950> 스크류 캡을 갖는 질소 퍼지된 시험관에 화합물 RR(실시예 94, d 부분)(100 mg, 0.163 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센]디클로로팔라듐(II)의 디클로로메탄과의 복합체(10 mg), 및 3-시아노페닐보론산(35 mg, 0.20 mmol)을 넣었다. 디메톡시에탄(3 mL)를 넣은 다음, 2.0 N 세슘 카보네이트(0.30 mL, 0.60 mmol)을 가하였다. 그 혼합물을 90℃에서 4 시간동안 가열하였다. 그런 다음, 그 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸아세테이트 및 물로 분별하였다. 유기층을 건조하고(Na₂SO₄), 감압 하에서 농축하고 건조하였다. 잔사를 DCM(5 mL)에 용해하고 0℃로 냉각한 다음, 보론 트리클로라이드(DCM 중의 1.0 N, 2.0 mL, 2.0 mmol)을 가하였다. 10 분 후에 그 반응물을 메탄올(20 mL)로 급냉하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 모아서 동결건조하여 화합물 95의 TFA 염을 생성시켰다.

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.57 (br s, 2H) 8.05 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.95-7.00 (m, 4H), 6.85-6.92 (m, 3H), 6.50 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

<951>

<952> m/z: [M+H]⁺ C₃₃H₃₀N₄O₄에 대한 계산치 547.24; 실측치 547.5.

<953> 실시예 96-102: 화합물 96-102의 합성

<954> 3-시아노페닐보론산 대신 적절하게 치환된 페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 95에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 96-102의 TFA 염을 제조하였다.

<955> 화합물 96: N-{2-[4-(3-(4-아미노메틸페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(XI)에서 R¹¹이 4-(아미노메틸)페닐인 화합물):

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.58 (br s, 2H), 8.07 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.40 (dd, 4H), 7.07 (d, 1H), 6.84-7.05 (m, 8H), 6.50 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.75 (m, 2H);

<956>

<957> m/z: [M+H]⁺ C₃₃H₃₄N₄O₄에 대한 계산치 551.27; 실측치 551.5.

<958> 화합물 97: N-{2-[4-(3-(4-피리딜)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(XI)에서 R¹¹이 4-피리딜인 화합물):

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.65 (d, 2H), 8.62 (br s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.97 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H) 6.95-7.10 (m, 7H), 6.90 (dd, 2H), 6.12 (br s, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

<959>

<960> m/z: [M+H]⁺ C₃₀H₂₈N₄O₃에 대한 계산치 493.23; 실측치 493.5.

<961> 화합물 98: 화학식(XI)에서 R¹¹이 4-포르밀페닐인 화합물:

¹H NMR (300MHz,

DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.57 (br s, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 6.95-7.10 (m, 7H), 6.89 (dd, 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.75 (m, 2H) ;

<962>

<963> m/z: [M+H⁺] C₃₃H₃₁N₃O₅에 대한 계산치 550.24; 실측치 550.6.

<964> 화합물 99: 화학식(XI)에서 R¹¹이 4-메틸술폰닐인 화합물:

¹H NMR (300MHz,

DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.55 (br s, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.93-7.10 (m, 6H), 6.85-6.92 (m, 3H), 6.51 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H),

<965>

<966> m/z: [M+H⁺] C₃₃H₃₃N₃O₆에 대한 계산치 600.22; 실측치 600.5.

<967> 화합물 100: N-{2-[4-(3-(4-히드록시페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(XI)에서 R¹¹이 4-히드록시페닐인 화합물):

<968> 3-시아노페닐보론산 대신 4-벤질옥시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 95에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 100의 TFA 염을 제조하였다.

¹H NMR

(300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.57 (br s, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.80-6.90 (m, 6H), 6.69 (d, 2H), 6.51 (dd, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.78 (m, 2H);

<969>

<970> m/z: [M+H⁺] C₃₂H₃₁N₃O₅에 대한 계산치 538.24; 실측치 538.5.

<971> 화합물 101: N-{2-[4-(3-(티오펜-3-일)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(XI)에서 R¹¹이 티오펜-3-일인 화합물):

¹H NMR (300MHz, DMSO-

*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.57 (br s, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.80-7.00 (m, 7H), 6.51 (dd, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (m, 2H);

<972>

<973> m/z: [M+H⁺] C₃₀H₂₉N₃O₄에 대한 계산치 528.20; 실측치 528.3.

<974> 화합물 102: N-{2-[4-(3-(3-클로로페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(화학식(XI)에서 R¹¹이 3-클로로페닐인 화합물):

¹H NMR (300MHz, DMSO-

δ 10.46 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.15-7.23 (m, 5H), 6.85-7.10 (m, 11H), 6.50 (d, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.27 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H);

<975>

<976> m/z: [M+H]⁺ C₃₂H₃₀ClN₃O₄에 대한 계산치 556.20; 실측치 556.2.

<977> 실시예 103: N-{2-[4-(3-(3-시아노페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(95)의 합성

<978> 실시예 61C, d 부분에서 4-메톡시-3-페닐아닐린 염산 대신 3-(3-시아노페닐)-4-메톡시아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61C 및 실시예 61B의 탈보호 단계에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 95를 제조하였다.

<979> 중간체 화합물 3-(3-시아노페닐)-4-메톡시아닐린은 다음과 같이 제조하였다:

<980> a. 2-(3-시아노페닐)-4-니트로아니솔의 합성

<981> 2.0 N 세슘 카보네이트(92.7 mL, 185.4 mmol) 및 에틸렌 글리콜 디메틸에테르(200 mL) 중의 3-시아노페닐보론산 (10.0 g, 61.8 mmol) 및 2-브로모-4-니트로아니솔(14.35 g, 62 mmol)의 교반 혼합물에, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 디클로로메탄과의 복합체(1:1)(1.43 g)을 가하였다. 그 플라스크를 질소로 퍼지하고 90℃에서 4 시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 밤새 실온으로 냉각시키고, 그러는 동안 생성물이 용액으로부터 침전되었다. 고체를 Buchner 깔대기 상에 모으고, 물로 세척한 다음, 감압 하에서 건조하여 2-(3-시아노페닐)-4-니트로아니솔(15.7 g)을 생성시켰다.

<982> b. 3-(3-시아노페닐)-4-메톡시아닐린의 합성

<983> 메탄올(500 mL) 및 테트라하이드로퓨란(500 mL) 중의 2-(3-시아노페닐)-4-니트로아니솔(15.7 g, 62 mmol) 및 암모늄 포르메이트(19.48 g, 310 mmol)의 용액에 아연 분말(zinc dust)(20.26 g, 310 mmol)을 5 분에 걸쳐 조금씩 가하였다. 그 반응을 실온에서 1 시간동안 교반한 후에 완료하였다. 그 결과 혼합물을 여과하고, 그 여액을 감압 하에 농축하였다. 그 잔사를 실리카겔 상의 속성 크로마토그래피에서 디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용리하여 정제함으로써 3-(3-시아노페닐)-4-메톡시아닐린(10 g, 44 mmol)을 황색의 오일로서 생성시켰다.

<984> 실시예 104: N-{2-[4-(3-(4-아미노메틸페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}

<985> -(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1*H*)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(96)의 합성

<986> 실시예 61C, d 부분에서 4-메톡시-3-페닐아닐린 염산 대신 3-(4-아미노메틸페닐)-4-메톡시아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61C 및 실시예 61B의 탈보호 단계에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 96을 제조하였다.

<987> 중간체 화합물 3-(4-아미노메틸페닐)-4-메톡시아닐린은 다음과 같이 제조하였다:

<988> a. 2-(4-아미노메틸페닐)-4-니트로아니솔의 합성

<989> 2-브로모-4-니트로아니솔(5.80 g, 25.0 mmol) 및 4-(아미노메틸)페닐보론산 염산(4.96 g, 26.6 mmol)을 질소 하에서 1-프로판올(50 mL)에 슬러리(sulrry)하였다. 트리페닐포스핀(315 mg, 1.20 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(90 mg, 0.40 mmol)를 가한 다음, 2.0 N 탄산나트륨(33 mL, 66 mmol)을 가하였다. 그 혼합물을 95℃(오일 배쓰)에서 질소 하에서 3 시간동안 가열하고, 반응이 완료되었는지 여부를 TLC로 판단하였다. 물(25 mL)를 가하고, 그 혼합물을 실온에서 공기에 노출시킨 상태로 2 시간동안 교반하였다. 그 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL, 2x50 mL)로 추출하고, 그 추출물의 합한 것을 중탄산나트륨(25 mL) 및 함수(25 mL)로 세척하였다. 용액을 황산나트륨으로 건조하고, 농축시켜 생성된 오일을 실리카겔 상의 속성 크로마토그래피에서 0-4% 메탄올/0,5% 트리에틸아민/디클로로메탄으로 용리하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 2-(4-아미노메틸페닐)-4-니트로아니솔(4.6 g)을 황색의 오일로서 생성시켰다.

<990> b. 3-(4-아미노메틸페닐)-4-메톡시아닐린의 합성

- <991> 메탄올(200 mL) 중의 2-(4-아미노페닐)-4-니트로아니솔(4.50 g)의 용액을 10% Pd-C (200 mg)으로 처리하였다. 그 반응 혼합물을 수소 대기 하에서 2.5 시간동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(3x25 mL)로 세척하였다. 여액을 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카겔(80 g) 상의 속성 크로마토그래피에서 0-6% 메탄올/0.5% 트리에틸아민/디클로로메탄로 용리하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축하여 3-(4-아미노페닐)-4-메톡시아닐린을 회색을 띤 백색의 분말로서 생성시켰다.
- <992> **실시예 105: N-{2-[4-(3-(3-클로로페닐)-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-(R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민(102)의 합성**
- <993> 실시예 61C, d 부분에서 4-메톡시-3-페닐아닐린 염산 대신 3-(3-클로로페닐)-4-메톡시아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61C 및 실시예 61B의 탈보호 단계에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여, 화합물 102를 제조하였다.
- <994> 중간체 화합물 3-(3-클로로페닐)-4-메톡시아닐린은 다음과 같이 제조하였다:
- <995> a. 2-(3-클로로페닐)-4-니트로아니솔의 합성
- <996> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(187.5 mL) 및 2.0 N 수성 세슘 카보네이트(97 mL) 중의 2-브로모-4-니트로아니솔(15.0 g, 64.6 mmol) 및 3-클로로페닐보론산(12.1 g, 77.6 mmol)의 이상 혼합물을 함유하는 플라스크에 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센)디클로로 팔라듐(II)의 디클로로메탄과의 복합체(1:1)(1.5 g)를 가하였다. 그 혼합물을 질소 대기 하에서 4 시간동안 환류 가열하였다. 그 조 반응혼합물을 에틸 아세테이트(350 mL) 및 함수(250 mL) 중에서 분별한 다음, Buchner 깔대기를 통해서 여과하였다. 층을 분리하고, 유기상을 함수(250 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 탁한 오일을 생성시켰다. 조 잔사를 실리카겔상의 속성 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 디클로로메탄을 이용하여 정제하여, 2-(3-클로로페닐)-4-니트로아니솔을 황색의 고체로서 생성시켰다(13.9 g, 59.4 mmol).
- <997> b. 3-(2-클로로페닐)-4-메톡시아닐린의 합성
- <998> 테트라하이드로퓨란(5 mL) 및 메탄올(5 mL) 중의 2-(3-클로로페닐)-4-니트로아니솔(0.5 g, 1.9 mmol)의 혼합물에 플라티늄(IV) 옥시드(1 mg)을 가하였다. 그 반응물을 실온에서 수소 1 atm 하에서 4.5 시간동안 교반하였다. 그 슬러리를 셀라이트를 통해서 여과하고 감압 하에 농축하여 3-(2-클로로페닐)-4-메톡시아닐린을 밝은 황색의 오일로서 생성시켰다(405 mg, 1.7 mmol).
- <999> 본 발명을 특정 구현예를 참조하여 설명하였지만, 본 발명의 요지 및 범위를 벗어남이 없이 다양한 변화를 가할 수 있으며 동등물로 치환할 수 있다는 것을 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 알아야 한다. 또한, 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 방법, 방법 단계 또는 단계들을 본 발명의 목적, 요지, 및 범위로 조정하기 위해 많은 변경을 가할 수 있다. 또한, 상기 인용된 모든 출판물, 특허, 및 특허문헌은 개별적으로 참고로 통합되어 있다고 할지라도, 전체가 참고로 여기에 통합되어 있다.