

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 265/30

(11) 공개번호 10-2004-0099375
(43) 공개일자 2004년11월26일

(21) 출원번호 10-2004-7015442
(22) 출원일자 2004년09월25일
번역문 제출일자 2004년09월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/003345
(86) 국제출원출원일자 2003년03월27일

(87) 국제공개번호 WO 2003/082293
(87) 국제공개일자 2003년10월09일

(30) 우선권주장 0207432.6 2002년03월28일 영국(GB)

(71) 출원인 글락소 그룹 리미티드
영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스

(72) 발명자 쿡,존,스펜서
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티븐에이지 건넬스 우드 로드 글락소스미스클라인
랜돈,로버트,필립
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티븐에이지 건넬스 우드 로드 글락소스미스클라인
워커,앤드류,존
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티븐에이지 건넬스 우드 로드 글락소스미스클라인
윌킨슨,마크
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티븐에이지 건넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

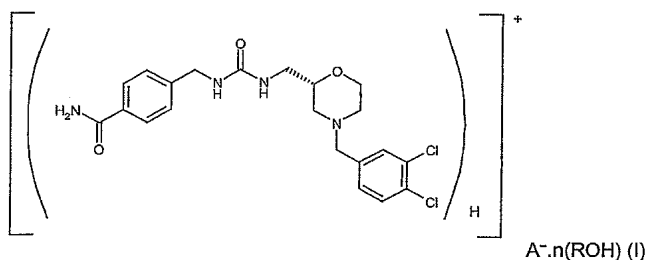
(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) 염증성 질환의 치료에서 C C R - 3 길항제로서 사용되는모르폴린 우레아 유도체의 벤젠술포네이트 염

요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



상기 식에서, A⁻는 벤젠술포네이트(베실레이트) 음이온이고; R은 H 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타내며; n은 0.8 내지 2.2의 수이다.

화학식 (I)의 화합물은 CCR3 길항제이며, 염증성 질환의 치료에 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 화학적 화합물, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 약제학적 제형 및 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다.

공동 계류중인 국제 특허 출원 제 PCT/GB01/04530호 (글락소 그룹 리미티드)는 호산구의 이동/화학주성을 차단하는 특정 모르폴린 우레아 유도체에 관한 것이다.

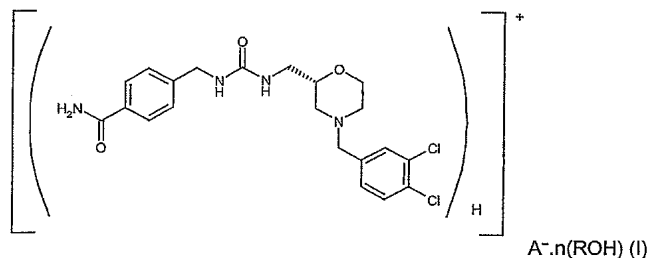
배경기술

본 발명에 의해서 예기치 않게 PCT/GB01/04530호에 개시된 화학식 (I)의 범위내에 포함되는 특정한 화합물이 대량 생산 및 약제학적 제형의 제조 용도에 보다 적합한 특히 유리한 물리화학적 특성을 갖는다는 사실이 밝혀졌다. 구체적으로, 이러한 화합물은 결정질이고 비흡습성이며 안정하고 우수한 용해도 프로필을 나타낸다.

특히, 상기 화합물의 결정질 특성은 분리 및 정제에 있어서 이상적인 것이며 통상의 약제학적 제형에 사용되기에 충분히 안정한 것이다. 이와 같은 장점에 의해서 제형화 및 취급에 있어서 현저하게 유리한 효과가 제공된다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물을 제공한다:



상기 식에서, A⁻는 벤젠술포네이트(베실레이트; besylate) 음이온이고;

R은 H 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타내며;

n은 0.8 내지 2.2의 수이다.

R은 H를 나타내는 것이 바람직하다.

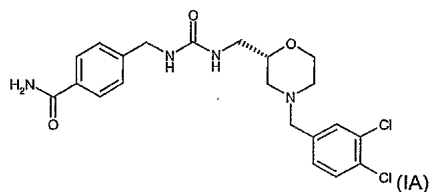
n은 1.1 내지 2.1의 수인 것이 바람직하고, 약 2인 것이 더욱 바람직하다.

따라서, 본 발명의 바람직한 측면에서 4-({[[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸]아미노}카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 2수화물이 제공된다.

4-({[[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸]아미노}카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드는 공동 계류중인 PCT/GB01/04530호에 개시되어 있는 화합물이지만, 이의 베실레이트 염은 종래 개시된 바 없다. 본 발명자들은 화합물 4-({[[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸]아미노}카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드가 약제학적 용도에 적합한 염을 용이하게 형성하지 않는다는 것을 발견하였다.

본 발명에 추가의 측면에서, 하기 화학식 (IA)의 화합물을 베실레이트 음이온 제공원 및 적합한 C₁₋₆ 알칸올 및 물과

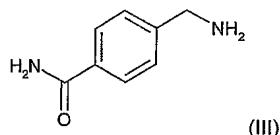
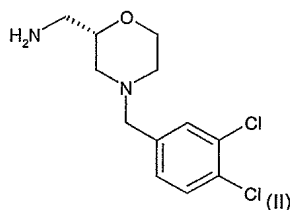
반응시키는 단계를 포함하여, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이 제공된다:



베실레이트 음이온의 제공원으로서 벤젠술폰산 및 암모늄 베실레이트와 같은 베실레이트 염이 적합하다. 베실레이트 음이온의 제공원으로서 벤젠술폰산이 바람직하다.

통상적으로, 화학식 (IA)의 화합물을, 승온, 바람직하게는 35-45°C 범위의 온도에서 적합한 C₁₋₆ 알칸올, 바람직하게는 에탄올 또는 이소프로필 알코올 및 물 중에 현탁시킨다. 베실레이트 음이온 제공원, 바람직하게는 벤젠술폰산의 수용액을 첨가한다. 적합한 역용매(anti solvent), 바람직하게는 이소프로필 아세테이트를 경우에 따라 상기 용액에 첨가하고, 그 혼합물을 0-25°C로 냉각시킨다. 적합한 비극성 용매, 예를 들면 시클로헥산과 같은 지방족 탄화수소를 필요에 따라 첨가할 수도 있다. 혼합물은 임의로 화학식 (I)의 화합물의 결정으로 시딩될 수 있다. 이 혼합물을 저온하에 생성물이 결정화되는데 적당한 기간 동안 유지시키고, 여과에 의해 분리한다. 적합한 화학식 (I)의 화합물의 시드 결정은 화학식 (IA)의 화합물과 벤젠술폰산의 혼합물을 수성 C₁₋₆ 알칸올 혼합물로부터 저온, 적합하게는 0-25°C에서 자발적으로 결정화시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 (IA)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염과 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 적합한 아민 커플링제, 예를 들면 N,N'-카르보닐디이미다졸의 존재하에 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



통상적으로, 적합한 제1 용매 중의 화학식 (II)의 화합물과 동일한 용매 중의 N,N'-카르보닐디이미다졸을, 저온, 적합하게는 -10 내지 20°C 범위의 온도에서, 적당한 기간 동안, 예를 들면 5-60분 동안 반응시킨다. 적합한 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, C₃₋₄ 알칸올, 이소프로필 아세테이트, N-메틸피롤리딘 및 N,N-디메틸포름아미드를 들 수 있다. 상기 혼합물을 적당한 온도, 예를 들면 5-30°C로 가온하고, 이 온도에서 적당한 기간 동안, 예컨대 10-60분 동안 방치한다. 적당한 용매, 예를 들면 이소프로필 알코올을 적절한 온도, 바람직하게는 20-30°C에서 첨가하고, 이 온도에서 적절한 기간 동안, 예를 들면 15-60분 동안 방치한다. 이어서, 상기 화학식 (III)의 화합물을 첨가하고, 그 혼합물을 적당한 승온, 예를 들면 40-65°C 범위의 온도로 가열한 후에, 적당한 기간 동안, 예를 들면 60-360분 동안 교반시킨다. 다음에, 반응물을 적당한 온도로 냉각시키고, 적합한 제2 용매, 예를 들면 이소프로필 아세테이트를 첨가한 다음, 적합한 산성 염, 예컨대 인산이수소칼륨의 수용액 또는 아세트산과 같은 적합한 산을 첨가한다. 하부의 수성층을 제거하고, 상부의 유기층을 추가로 산 또는 산성 염 용액에 이어서 물로 세척한다. 유기상을 대기압하에 증류하여 제1 용매를 제거하고 제2 용매 중의 화학식 (IA)의 화합물의 슬러리 또는 용액을 얻는다. 이어서, 상기 슬러리 또는 용액을 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 직접 사용하거나, 여과하여 화학식 (IA)의 화합물을 얻을 수 있다.

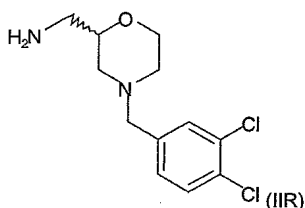
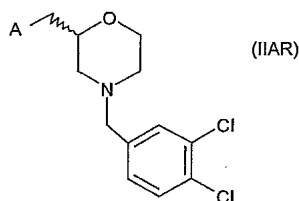
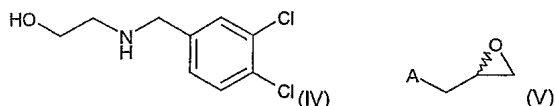
또한, 화학식 (I)의 화합물은, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염과 동일계상에서 반응시킨 후에, 벤젠술폰산, 바람직하게는 벤젠술폰산 수용액을 첨가함으로써, 다시 말해서 화학식 (IA)의 화합물을 분리시키지 않고 제조될 수 있다.

따라서, 본 발명에 의하면, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염을 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염과 반응시킨 후에, 벤젠술폰산 또는 벤젠술폰산 수용액을 첨가하는 단계를 포함하여, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이 제공된다.

통상적으로, 적합한 제1 용매 중의 화학식 (II)의 화합물과 동일한 용매 중 의 N,N'-카르보닐디이미다졸을, 저온, 적합한게는 -10 내지 20°C 범위의 온도에서, 적당한 기간 동안, 예를 들면 5-60분 동안 반응시킨다. 적합한 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, C₃₋₄ 알칸올, 이소프로필 아세테이트, N-메틸피롤리딘 및 N,N-디메틸포름아미드를 들 수 있다. 상기 혼합물을 적당한 온도, 예를 들면 5-30°C로 가온시키고, 이 온도에서 적당한 기간 동안, 예컨대 10-60분 동안 방치한다. 적합한 용매, 예컨대 이소프로필 알코올을 적당한 온도, 예컨대 5-30°C에서 첨가하고, 그 온도에서 적당한 기간 동안, 예를 들면 15-60분 동안 방치한다. 이어서, 화학식 (II)의 화합물을 첨가하고, 그 혼합물을 적당한 승온, 예를 들면 40-65°C 범위의 온도로 가열한 후에, 적당한 기간 동안, 예를 들면 60-360분 동안 교반시킨다. 다음에, 반응물을 적당한 온도로 냉각시키고, 적합한 제2 용매, 예를 들면 이소프로필 아세테이트를 첨가한 다음, 적합한 산성 염, 예컨대 인산이수소칼륨의 수용액 또는 아세트산과 같은 적합한 산을 첨가한다. 필요에 따라서, 용액을 투명하게 한 후에, 하부의 수성층을 제거하고, 상부의 유기층을 추가의 산 또는 산성 염 용액에 이어서 물로 세척한다. 유기상을 대기압하에 증류시켜 부피를 감소시키고, 적당한 용매, 예를 들면 이소프로필 알코올을 첨가하고, 이와 같은 농축 단계를 반복한다. 이어서, 벤젠술폰산의 수용액을 적합한 온도, 바람직하게는 15-45°C에서 첨가한 후에, 적당한 역용매, 예를 들면 이소프로필 아세테이트를 첨가한다. 혼합물은 임의로 화학식 (I)의 화합물의 결정으로서 시딩될 수 있다. 추가의 역용매를 첨가할 수 있고, 혼합물을 0-10°C로 냉각시킨 후에, 저온에서 적합한 기간 동안 방치한다. 이어서, 혼합물을 여과하여 화학식 (I)의 화합물을 얻는다.

화학식 (II)의 화합물은 다음과 같은 반응 (a), 반응 (b) 또는 반응 (c)에 의해 제조될 수 있다.

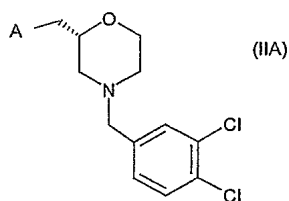
반응 (a) : 화학식 (IV)의 화합물을 하기 화학식 (V)의 화합물과 반응시켜서 하기 화학식 (IIAR)의 화합물을 얻은 후에, 아미노기를 탈보호시킴으로써 하기 화학식 (IIR)의 화합물을 얻고, 이어서 수득된 화학식 (IIR)의 화합물의 거울상이 성질체를 분리하는 반응: 또는



상기 식에서, A는 보호된 아미노기, 바람직하게는 프탈이미도이다.

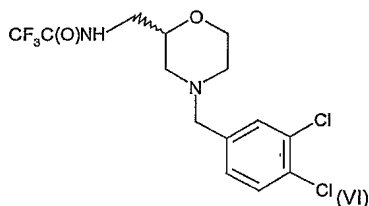
반응 (b) : 상기 정의된 화학식 (IV)의 화합물을 하기 화학식 (VA)의 화합물과 반응시켜서 화학식 (IIA)의 화합물을 얻은 후에, 아미노기를 탈보호시킴으로써 화학식 (II)의 화합물을 수득하는 반응:





상기 식에서, A는 보호된 아미노기, 바람직하게는 프탈이미도이다.

반응 (c) : 화학식 (VI)의 화합물을 가수분해시킨 후에 수득된 화학식 (IIR)의 화합물의 거울상이성질체를 분리하는 반응:

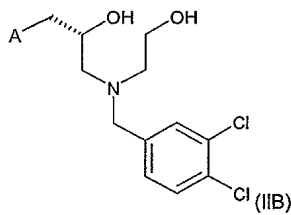
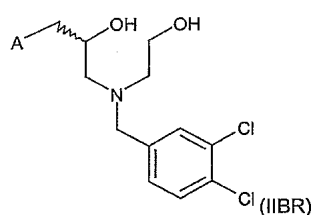


상기 반응 (a) 및 반응 (b) 둘 모두의 경우에, 화학식 (IV)의 화합물과 화학식 (V) 또는 (VA)의 화합물간의 반응은 통상 하기와 같은 미초노부(Mitsunobu) 조건하에 수행된다:

통상적으로, 화학식 (IV)의 화합물 및 화학식 (V) 또는 화학식 (VA)의 화합물의 혼합물을 테트라히드로푸란 또는 톨루엔과 같은 적합한 용매 중에서, 바람직하게는 2-36시간 동안 적당한 온도, 바람직하게는 상기 혼합물의 환류 온도에서 불활성 대기, 적당하게는 질소 대기하에 교반시킨다. 이어서 추가량의 용매, 바람직하게는 톨루엔 또는 테트라히드로푸란을 첨가하고, 그 혼합물을 적당하게는 0-40°C로 냉각시킨다. 포스핀, 바람직하게는 트리페닐포스핀을 첨가하고 혼합물을 교반시킨다. 이어서, 아조디카르복실레이트, 바람직하게는 디이소프로필아조디카르복실레이트를, 온도를 40°C 미만으로 유지시키면서 일정한 기간, 적당하게는 5-120분에 걸쳐 첨가한다. 혼합물을 적당하게는 20-40°C로 승온시킨다. 필요에 따라서, 추가량의 포스핀과 아조디카르복실레이트 시약을 첨가할 수도 있다. 시간이 경과한 후에, 반응 혼합물을 거의 건조 상태가 될 때까지 농축시킨다. 적당한 알코올, 바람직하게는 프로판-2-올 또는 메탄올을 첨가하고, 상기 농축 단계를 반복한다. 이 과정을 필요에 따라 더 반복할 수도 있다. 이어서 추가량의 알코올을 첨가하고, 혼합물을 적당하게는 55-75°C의 온도로 가열한다. 적당한 기간, 바람직하게는 20-45분이 경과한 후에, 형성된 슬러리를 바람직하게는 15-25°C로 냉각시킨 다음 적당하게는 1.5-3시간 동안 방치하고, 이어서 생성물을 여과에 의해 분리시킨다. 여과층을 알코올로 더 세척한 후에, 진공 중에서 35-45°C하에 건조시켜 화학식 (IIR) 또는 화학식 (IIA)의 화합물을 각각 수득한다.

보호기의 제거는 통상적으로 화학식 (IIR) 또는 화학식 (IIA)의 화합물을 적당한 극성 용매, 바람직하게는 물 중에 용해된 용액을 무기산, 예를 들면 진한 황산의 존재하에 가열함으로써 수행된다. 혼합물을 승온, 예를 들면 그 혼합물의 환류 온도에서 적당한 기간, 바람직하게는 8-24시간 동안 가열한다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 적합한 비극성 용매, 예를 들면 디클로로메탄으로 처리하고, 염기, 적당하게는 0.88G 수성 암모니아를 사용하여 25°C 미만의 온도를 유지시키면서 처리한다. 수성상을 추가의 비극성 용매로 추출하고, 유기상을 합쳐서 물로 세척한다. 화학식 (IIR) 또는 화학식 (II)의 화합물을 건조 상태가 될 때까지 증발시켜서 분리한다.

상기 기술된 화학식 (IIR) 또는 (IIA)의 화합물을 제조하는 방법 또한 2단계로 수행될 수 있는데, 여기서 중간 생성물로서 하기 화학식 (IIBR) 또는 (IIB)의 화합물을 각각 분리시킨다:



(상기 식에서, A는 화학식 (V) 및 (VA)에서 정의된 바와 같다).

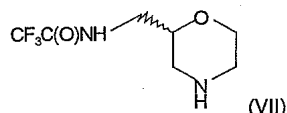
통상적으로, 화학식 (V)의 화합물 및 화학식 (V) 또는 화학식 (VA)의 화합물의 혼합물을 테트라히드로푸란, C₃₋₄ 알칸올, 톨루엔, N-메틸피롤리딘 및 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매에서 적당하게는 2-36시간 동안, 적당한 온도, 바람직하게는 혼합물의 환류 온도에서, 불활성 대기, 바람직하게는 질소 대기하에 교반시킨다. 화학식 (V)의 화합물을 필요에 따라 더 첨가하고, 혼합물을 적당한 온도, 바람직하게는 혼합물의 환류 온도에서, 불활성 대기, 바람직하게는 질소 대기하에 적당한 기간 동안 가열시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 바람직하게는 20-25°C로 냉각시키고, 적당한 보조 용매, 예를 들면 디이소프로필 에테르를 첨가함으로써 화합물을 침전시킨다. 화학식 (IIBR) 또는 화학식 (IIB)의 화합물을 각각 여과에 의해 분리시키고, 추가량의 보조 용매로 세척한 후에 진공 중에서 건조시킨다.

이어서, 화학식 (IIAR) 또는 화학식 (IIA)의 화합물은, 각각 화학식 (IIBR) 또는 (IIB)의 화합물로부터, 전술한 바와 같은 화학식 (IV)의 화합물과 화학식 (V) 및 (VA)의 화합물간의 반응에 대한 조건을 사용하여 제조될 수 있다.

반응 (c)는 통상적으로 화학식 (VI)의 화합물을 적당한 용매, 예를 들면 메탄올과 물과의 혼합물 중에 용해시킨 용액을 교반시키고, 적당한 염기, 예를 들면 탄산칼륨을 첨가함으로써 수행된다. 그 혼합물을 적당한 온도, 예를 들면 20-25°C 범위의 온도에서 적당한 기간, 예를 들면 16-20시간 동안 교반시킨 후에, 유기 용매를 진공 중에서 제거한다. 이어서 물을 첨가하고, 혼합물을 적당한 유기 용매, 예를 들면 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합쳐서 물과 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하고, 이어서 적당한 건조제, 예를 들면 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후에 용매를 진공 중에서 증발시킨다. 이어서, 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제한다.

라세미 생성물, 즉, 화학식 (IIR)의 화합물로부터 화학식 (II)의 화합물을 분리시키는 단계는 당업자에게 잘 알려진 기술을 사용하여, 예를 들면 조제용 키랄 고성능 액체 크로마토그래피(키랄 HPLC) 또는 부분입체이성질체 염의 분별 결정법을 사용함으로써 수행될 수 있다.

화학식 (VI)의 화합물은 하기 화학식 (VII)의 화합물을 3,4-디클로로벤질 클로라이드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



화학식 (VII)의 화합물과 3,4-디클로로벤질 클로라이드간의 반응은 통상 적당한 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 중에서 불활성 대기, 예를 들면 질소 대기하에, 적당한 염기, 예를 들면 탄산칼륨과 적당한 활성화제, 예를 들면 요오드화나트륨을 첨가하여 수행된다. 이어서, 혼합물을 적당한 온도, 예를 들면 20-25°C 범위의 온도에서, 적당한 기간, 예를 들면 16-20시간 동안 교반시킨 후에, 휘발성 성분을 진공 중에서 제거한다.

화학식 (VII)의 화합물은 적당한 유기 용매, 예를 들면 메탄올에 용해된 모르폴린-2-일메틸아민의 용액을 불활성 대기, 예를 들면 질소 대기하에서, 적절한 무수 유기 용매, 예를 들면 디에틸 에테르 중의 에틸- α,α,α -트리플루오로아세테이트 용액으로 처리함으로써 제조된다. 이어서, 혼합물을 적당한 기간, 예를 들면 20-40분 동안, 적당한 온도, 예를 들면 20-25°C 범위의 온도에서 교반시키고, 휘발성 성분을 진공 중에서 제거한다. 이어서, 잔류물을 적당한 유기 용매, 예를 들면 메탄올에 용해시키고, 휘발성 성분을 진공 중에서 제거한다.

상기 화학식 (IIA), (IIBR) 및 (IIB)의 화합물은 신규하며, 본 발명의 추가의 측면을 형성한다.

화학식 (IIR)의 화합물은 공지된 화합물이다(J. Med. Chem., 1991, 34(2), 616-624).

모르폴린-2-일메틸아민, 에틸- α,α,α -트리플루오로아세테이트, 상기 화학식 (IV) 및 (V)의 화합물 및 화학식 (V)의 화합물의 거울상이성질체는 공지된 화합물로서 시판되는 화합물이거나, 공지된 절차와 유사한 절차에 따라서, 예를 들면 합성 방법의 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [J. March, *Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985)*, Wiley Interscience]에 기재된 절차에 따라서 제조될 수 있다.

전술한 모든 반응에 있어서 적당한 보호기는 당분야에서 통상 사용되는 보호기이다. 이와 같은 보호기의 형성 및 제거에 관한 방법은 보호하고자 하는 분자에 적합한 통상의 방법들로서, 예를 들면 합성 방법의 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [P. J. Kocienski, *Protecting Groups, (1994)*, Thieme]에 기재된 방법이다.

전술한 모든 합성 절차에 있어서, 통상적인 가열 및 냉각 방법, 예를 들면 전기 가열 맨틀 및 얼음/염 배쓰를 각각 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물의 안정성을 다음과 같은 통상의 정량 분석 방법에 의해 측정할 수 있다: 예를 들면, 고체 형태의 화합물의 안정성은 가속 안정성 시험, 예컨대 시차 주사 열량 분석(DSC), 열중량 분석(TGA), 및 시험 화합물을 온도와 습도가 조절된 조건하에 공지된 기간에 걸쳐 보관하는 통상적인 저장 시험을 비롯한 승온에서의 등온 시험에 의해 측정될 수 있다. 상기 저장 기간 이전, 저장 기간 동안 및 저장 기간 이후에 적절한 표준 대조 물질을 기준으로 하여 시험 화합물을 정량 분석함으로써 시험 화합물의 안정성을 측정할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 다음과 같은 시험에서 현저한 분해를 나타내지 않았다: 40°C/20% 상대 습도, 25일; 40°C/75% 상대 습도, 25일; 50°C/주위 조건, 25일; 광 캐비넷, 주위 조건, 14일.

전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 상응하는 유리 염기에 비해서 보다 큰 수가용성을 지닌다. 따라서, 수용액 중의 본 발명의 화합물의 안정성을 측정하기 위한 한가지 편리한 방법은 공지된 온도 조건하에 공지된 기간에 걸쳐 시험 화합물의 수용액 중의 불순물 프로필을 측정하는 것이다. 본 발명자들은 화학식 (I)의 화합물이 빛의 존재 및 부재하에 2-10의 pH 범위에서 8일에 걸쳐 우수한 수성 안정성을 나타낸다는 것을 발견하였다.

전술한 바와 같은 시험에서 본 발명의 화합물의 불순물 프로필에 관한 정량 분석은 통상의 방법, 일반적으로 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)와 같은 크로마토그래피 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

본 발명의 화합물은 다음과 같은 분석 방법에 따라서 시험관내 및 생체내 생물학적 활성에 대하여 시험될 수 있다:

(a) CCR-3 결합 분석

CCR-3 경쟁 유형의 결합 SPA(섬광 근접 측정법)를 사용하여 CCR-3에 대한 신규한 화합물들의 친화도를 분석하였다. CCR-3을 안정하게 발현시키는 K562 세포로부터 제조된 막(2.5 µg/웰)을 0.25mg/웰의 소맥 배아 아글루티닌 SPA 비즈(애머삼으로부터 입수함)와 혼합시키고, 4°C의 결합 완충액(HEPES 50mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, 0.5% BSA)내에서 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후에, 20 pM의 [¹²⁵I]에오타신(애머삼으로부터 입수함)과 증가하는 농도하의 화합물(1 pM 내지 20 µM)을 첨가하고, 96웰 평판에서 2시간 동안 22°C하에 인큐베이션한 후에 마이크로베타(Microbeta) 평판 계수기상에서 계수하였다. 총 분석 부피는 100 µl이었다. 경쟁 결합 데이터를 네 가지 파라미터의 계산 방정식을 사용하여 데이터를 조정하는 방식으로 분석하였다. 데이터를 2회 이상의 실험을 통하여 평균 pIC₅₀ 값([¹²⁵I]에오타신 결합을 50%만큼 억제하는 화합물의 농도의 음의 로그값)으로 나타내었다.

(b) 호산구 화학주성 분석

화합물을 호산구 화학주성에 대한 억제 효과에 관하여 평가하였다. 호산구는 인체 말초 혈액으로부터 표준 CD16 세포 결핍에 의해서 종래 문헌(Motegi amp; Kita, 1998; J. Immunology. 161: 4340-6)에 기재된 바와 같은 밀테이(Miltenyi) 세포 분리 컬럼과 자성 수퍼 맥스 자석을 사용하여 정제하였다. 세포를 RPMI 1640/10% FCS 용액에 재현탁시키고 칼세인-AM(모레쿨러 프로브로부터 입수함)과 함께 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후에, 호산구를 400 g에서 5분 동안 원심분리하고, RPMI/FCS에 2.2 × 10⁶ /ml로 재현탁시켰다. 이어서, 세포를 증가하는 농도의 화합물(1 pM 내지 30 µM)의 존재하에 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 대조 반응을 위하여, 세포를 RPMI/FCS만으로 인큐베이션하였다. 작용제인 에오타신(농도 반응 곡선의 경우 또는 작용 억제 곡선의 경우에는 EC₈₀ 농도)을 96웰 화학주성 평판(5µm 필터; 리셉터 테크놀로지로부터 입수함)의 하부 챔버에 첨가하였다. 호산구(2 × 10⁶ /ml 세포 농도로 50 µl)를 필터 평판의 상부 챔버에 첨가하고, 37°C에서 45분 동안 인큐베이션하였다. 화학주성 필터의 상단에 남아있는 세포를 제거하고, 이동한 호산구의 수를 형광 평판 리더상에서 상기 평판을 해독하는 방식으로 정량하였다. 화합물이 호산구 화학주성을 억제하는 효과에 대한 곡선을 네 가지 파라미터의 계산 방정식을 사용하여 데이터를 조정함으로써 분석하였다. 작용성 pK_i 값(fpK_i)은 하기 방정식을 사용하여 나타내었다(Lazareno amp; Birdsall, 1995, Br. J. Pharmacol 109: 1110-9):

$$fpKi = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[작용제]}{EC_{50}}}$$

(c) 기니피그 오브알부민 모델

기니피그에서 호산구 침투 및 과잉 반응성의 억제

문헌 [Danahay 등, 1997]의 기재 내용에 근거한 방법에서는, 오브알부민 감작 처리된 기니피그에 메피라민(30 mg/kg, 복강내)을 투여하여 과민성 기관지경련을 방지하였다. 시험 화합물을 10% DMSO 및 90% PEG 200에 용해시켜 경구 경로를 통해 투여하고, 30분 경과 후에 오브알부민으로 챌린지하였다(오브알부민 0.5% 용액으로부터 생성된 에

어로줄을 10분간 호흡). 구속되지 않은 동물에서 오브알부민 챌린지 후 24시간이 경과하였을 때, 전신 혈량 측정법(벅스코 리미티드, USA)을 사용하여 트롬복산 유사 물질 U46619에 대한 기도의 과민 반응성을 측정하였다. 이어서, 기니피그를 치사시키고 폐를 세척하였다. 이어서, 기관지폐포 세척액에 대하여 합계 및 미분 백혈구 계수를 구하고, 호산구 누적량의 감소율을 결정하였다(Sanjar 등, 1992). 데이터는 비히클 대조군의 반응에 대한 백분율로서 환산하여 특정한 용량의 억제 효과로서 나타내었다.

본 발명의 화합물이 잠재적으로 유리한 항염증 효과를 지니는 질병의 예로서는, 호흡기 질환, 예를 들면 기관지염(만성 기관지염 포함), 기관지확장증, 천식(알레르기 유발성 천식 반응 포함), 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 낭포성 섬유증, 부비동염 및 비염을 들 수 있다. 기타 관련 질병으로서는, 위장관 질환, 예를 들면 장 염증성 질환, 예컨대 염증성 장 질환(예: 크론병 또는 궤양성 대장염) 및 방사선 노출 또는 알레르겐 노출뒤에 생기는 장 염증성 질환을 들 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물을 사용하여 신장염, 피부 질환, 예컨대 건선, 습진, 알레르기성 피부염과 과민반응 및 염증성 요인을 갖는 중추 신경계 질환(예: 알츠하이머 병, 수막염, 다발성 경화증), HIV 및 AIDS 치매증을 치료할 수 있다.

이외에도, 본 발명의 화합물은 비강 용종증, 결막염 또는 소양증을 치료하는데 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물이 잠재적으로 유리한 효과를 지니는 질병의 또 다른 예로서는, 심혈관계 질환, 예를 들면 죽상경화증, 말초 혈관 질환 및 특발성 과호산구증가 증후군을 들 수 있다. 본 발명의 화합물을 사용하여 유리한 효과를 얻을 수 있는 것으로 기대되는 또 다른 질병 상태로는, 처그-스트라우스 증후군(Churg-strauss syndrome)과 같은 과호산구증가 질환이 있다. 또한, 호산구증가증은 기생병, 특히 윤충 감염증에서 통상 나타나므로, 본 발명의 화합물은 호산구증가증 상태에서부터 유발된 염증, 예를 들면 포충증(에키노코커스(*Echinococcus*) 종), 촌충 감염증(테니아(*Taenia*) 종), 주혈흡충증(*Schistosomiasis*), 및 선충(회충) 감염증, 예컨대 아메리카구충(안시클로스토마(*Ancylostoma*) 종), 회충증, 분선충증, 선모충증 및 특히 림프사상충증, 예를 들면 사상충속(*Onchocerca*), 사상충(*Brugia*) 및 우케리아(상피병) 감염증을 치료하는데 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 면역억제제로서도 유용하므로, 자가면역 질환, 예를 들면 이식 수술후의 동종이식 조직 거부 반응, 류마티스성 관절염 및 당뇨병을 치료하는데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 전이 증상을 억제하는 데에도 유용하다.

특히 주목할만한 질환은 천식, COPD 및 계절성 및 연중 계속적인 비염을 수반하는 상부 호흡기관의 염증성 질환이다.

주목할만한 바람직한 질환은 천식 및 계절성 및 연중 계속적인 비염을 수반하는 상부 호흡기관의 염증성 질환을 포함한다.

또 다른 주목할만한 질환으로는 위장관의 염증성 질환, 예를 들면 염증성 장 질환이 있다.

당업자라면 본원에서의 치료법 또는 치료 요법에 대한 참조가 확정된 질환의 치료는 물론 예방에까지도 연장될 수 있음을 이해할 것이다.

전술한 바와 같이, 상기 화학식 (I)의 화합물은 치료제로서 유용하다.

따라서, 본 발명의 추가의 측면으로서, 치료제로서, 특히 환자의 염증성 질환, 예컨대 천식 또는 비염을 치료하는데 사용되는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다.

본 발명의 또 다른 측면으로서, 염증성 질환, 예컨대 천식 또는 비염 치료용 약제의 제조에 사용되는 화학식 (I)의 화합물의 용도가 제공된다.

추가로, 대안적인 측면에서, 천식 또는 비염과 같은 염증성 질환에 걸려 있거나 걸리기 쉬운 사람 또는 동물 피검체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 사람 또는 동물 피검체를 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명에 따른 화합물은 임의의 편리한 경로를 통해 투여되기 위하여 제형화될 수 있으므로, 본 발명의 범위내에는 화학식 (I)의 화합물과 필요에 따라서 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 포함된다.

또한, 본 발명은 성분들을 혼합하는 단계를 포함하여 이와 같은 약제학적 제형을 제조하는 방법을 제공한다.

본 발명에 따른 화합물은, 예컨대 경구용, 흡입용, 비내 투여용, 구강 투여용, 비경구 투여용 또는 직장 투여용으로 제형화될 수 있고, 바람직하게는 경구 투여용으로 제형화될 수 있다.

경구 투여용 정제와 캡슐은 통상의 비히클, 예를 들면 결합제(예: 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트, 전분 점액, 셀룰로오스 또는 폴리비닐 피 롤리돈); 충전제(예: 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 당, 옥수수 전분, 인산 칼슘 또는 소르비톨); 윤활제(예: 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카); 붕해제(예: 감자 전분, 크로스카르멜로오스 나트륨 또는 나트륨전분 글리콜레이트); 또는 습윤제(예: 나트륨 라우릴 설페이트)를 함유할 수 있다. 정제는 당분야에 잘 알려진 방법으로 피복될 수 있다. 경구용 액상 제제는 예컨대 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르로 존재하거나, 사용전에 물 또는 기타 적합한 비히클과 함께 혼합되는 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이와 같은 액상 제제는 통상의 첨가제, 예를 들면 현탁제(예: 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스, 글루코오스/당 시럽, 젤라틴, 히드록시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 스테아르산 알루미늄 겔 또는 수소 첨가된 식용 지방); 유화제(예: 레시틴, 소르비탄 모노올레에이트 또는 아카시아); 비수성 비히클(식용유 포함), 예컨대 아몬드유, 분획화된 코코넛유, 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알코올; 또는 방부제(예: 메틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르빈산)를 함유할 수 있다. 또한, 제제는 적절한 경우에 완충 염, 방향제, 착색제 및/또는 감미제(예: 만니톨)를 함유할 수 있다.

구강 투여의 경우, 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은, 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상의 좌약 기재를 함유하는 좌제로 제형화될 수 있다.

이외에도, 본 발명의 화합물은 환과 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있으며, 단위 투여 형태, 예를 들면 앰풀, 바이알, 소용량 주입액 또는 사전 충전형 시린지의 형태로, 또는 방부제가 첨가된 다중 투여 용기의 형태로 제공될 수 있다. 조성물은 수성 또는 비수성 비히클 중의 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 제형화제, 예를 들면 산화방지제, 완충제, 항균제 및/또는 강장 조절제를 함유할 수 있다. 대안으로서, 활성 성분은 적합한 비히클, 예를 들면 멸균 무-피로겐수와 함께, 사용 전에 혼합되는 분말 형태로 존재할 수도 있다. 건조 고형 제제는 멸균 분말을 무균 상태로 개개의 멸균 용기에 충전시키거나 멸균 용액을 무균 상태로 각각의 용기에 충전시킨 후에 동결 건조시킴으로써 제조될 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 화합물 및 약제학적 조성물은 다른 치료제와 함께 사용될 수 있는데, 예를 들면 항히스타민제, 항콜린작용제, 항염증제(예컨대, 코르티코스테로이드(예: 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타존 디프로피오네이트, 모메타존 푸로에이트, 트리암시놀론 아세토니드 또는 부데소니드) 또는 NSAID(예: 나트륨 크로모글리케이트, 네도크로릴 나트륨, PDE-4 억제제, 류코트리엔 길항제, iNOS 억제제, 트립타아제 및 엘라스타아제 억제제, 베타-2 인테그린 길항제 및 아데노신 2a 작용제)) 또는 베타아드레날린성 약제(예: 살메테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 페노테롤 또는 테르부탈린 및 이들의 염), 항히스타민(예: 메타피릴렌 또는 로라타딘) 또는 항전염병제(예: 항생제, 항바이러스제)와 함께 사용될 수도 있다.

본 발명의 화합물을 통상 흡입 또는 비내 경로를 통해 투여되는 다른 투여제와 함께 투여할 경우에, 생성된 약제학적 조성물도 흡입 또는 비내 경로를 통해 투여될 수 있음을 이해할 것이다.

본 발명의 화합물은, 예컨대 체중 1 kg당 0.001 내지 500 mg, 바람직하게는 체중 1 kg당 0.01 내지 500 mg, 더욱 바람직하게는 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg의 용량으로 매일 1 내지 4회로 편리하게 투여될 수 있다. 물론 정확한 용량은 환자의 연령과 상태 및 선택된 특정한 투여 경로에 좌우될 것이다.

생물학적 데이터

화학식 (I)의 화합물을 CCR-3 결합 및/또는 호산구 화학주성 분석법으로 시험하였다(분석법 (a) 및 (b)). CCR-3 결합 분석법으로 시험한 본 발명의 화합물의 pIC_{50} 값은 5 이상이었다. CCR-3 호산구 화학주성 분석법으로 시험한 본 발명의 화합물의 $fpKi$ 값은 5 이상이었다.

본 명세서와 청구 범위 전반에 걸쳐서, 특별한 언급이 없는 한, '포함한다'라는 용어 및 '포함하는'과 같은 유사 용어는 제시된 정수 또는 단계 또는 정수의 군을 포함하는 것을 의미하지만, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수나 단계의 군을 배제하는 것을 의미하지는 않는다.

이하에서는 실시예에 의거하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 하나, 후술하는 실시예가 본 발명의 보호 범위를 제한하는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

도 1은 화학식 (I)의 화합물의 2수화물에 대한 X선 회절 패턴을 도시한 도면이다.

도 2는 화학식 (I)의 화합물의 2수화물에 대한 혼합형 열중량 분석/시차 주사 열량 분석 결과를 도시한 도면이다.

도 3은 화학식 (I)의 화합물의 2수화물에 대한 시차 주사 열량 분석 결과를 도시한 도면이다.

도 4는 화학식 (I)의 화합물의 2수화물에 대한 열중량 분석 결과를 도시한 도면이다.

실시에

실험 전반의 세부 사항

NMR

핵자기 공명(NMR) 스펙트럼은 Bruker DPX 250 또는 DPX 400 기기를 사용하여 얻은 것이다.

IR

적외선 스펙트럼은 게르마늄 ATR 탐침을 사용하는 Nicolet Avatar 360 기기를 사용하여 얻은 것이다.

LC/MS 시스템 A

다음과 같은 액체 크로마토그래피 질량 분광분석(LCMS) 시스템을 사용하였다: 3 mm ABZ+PLUS (3.3 cm×4.6 mm 내경) 컬럼 사용, 용리 용매: A- 0.1% 포름산 + 0.077% w/v 수중 아세트산암모늄; 및 B- 95:5 아세토니트릴:물 + 0.05% v/v 포름산, 유속 3 ml/분. 다음과 같은 구배 프로필을 사용하였다: 0.7분 동안 100% A; 3.5분에 걸쳐 A+B 혼합물, 구배 프로필 0-100% B; 100% B에서 1.1분 동안 유지; 0.2분에 걸쳐 100% A로 복귀.

LC/MS 시스템 B

3µm Phenomenex Luna(50×2 mm 내경) 컬럼 사용. 용리 용매: A- 0.05% 수중 트리플루오로아세트산, B-0.05% 아세토니트릴 중 트리플루오로아세트산, 온도 40°C, 유속 1 ml/분. 다음과 같은 선형 구배를 사용하였다: 8분에 걸쳐 0-95% B.

분석용 HPLC 컬럼, 조건 및 용리액

역상 고성능 액체 크로마토그래피를 Luna 3 mm C18(2) (50×2.0 mm 내경) 컬럼을 사용하여 용매(A-100% 물, 0.05% TFA; 및 B-100% 아세토니트릴, 0.05% TFA)로 용리시켰으며, 유속은 2 ml/분, 그리고 온도는 60°C로 하였다. 다음과 같은 구배 프로필을 사용하였다: 2.00분에 걸쳐 0-95% B, 0.01분에 걸쳐서 0% B로 복귀.

실시예 1: 4-({[({[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 2수화물

4-({[({[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드(15 g)를 40°C에서 에탄올(60 ml)과 물(7.5 ml)에 현탁시켰다. 물(7.5 ml) 중의 벤젠술포산(6.0 g)의 용액을 첨가한 후에, 물(15 ml)을 더 첨가하였다. 이소프로필 아세테이트(300 ml)를 40°C에서 첨가한 후에, 에탄올(40 ml)을 첨가하였다. 그 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 시클로헥산(10 ml)으로 희석한후에, 인증된 4-({[({[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 수화물로 시딩하였다. 그 혼합물을 0°C에서 1시간에 걸쳐 냉각시키고, 시클로헥산(100 ml)을 15분에 걸쳐 첨가한 후에 혼합물을 0°C에서 에이징하였다. 생성물을 진공 여과에 의해 분리하고, 이소프로필 아세테이트(2×30 ml)로 세척한 후에, 진공 중에서 25±5°C하에 건조시켜 표제 화합물 을 백색 고형물(16.44 g)로서 수득하였다.

NMR(DMSO d-6): 2.81 δ (1H) br t; 3.0-3.4 δ (5H) m; 3.67 δ (2H) m; 4.02 δ (1H) dd, J=12.7Hz, 2.5Hz; 4.25 δ (1H) d, 5.9Hz; 4.37 δ (2H) m; 6.24 δ (1H) t, J=5.6Hz; 6.58 δ (1H) t, J=5.9Hz; 7.3 δ (6H) m; 7.48 δ (1H) dd, J=8.3 Hz, 2.0Hz; 7.61 δ (2H) m[벤젠 술포네이트]; 7.75 δ (1H) d, J=8.3Hz; 7.81 δ (1H) d, 2.0Hz; 7.82 δ (2H) m; 7.91 δ (1H) br s; 9.85 (1H) br s[NH⁺].

실시예 2: 4-({[([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐}아미노)메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 2수화물

기재 9의 슬러리를 $50 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 이소프로판올(30 ml)을 첨가한 후에, 벤젠술포산 수용액(32% w/v, 10 ml)을 첨가하였다. 그 혼합물을 약 1시간에 걸쳐 $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 인증된 4-({[([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐}아미노)메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 수화물로 시딩한 다음, $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 72시간 동안 에이징하였다. 그 혼합물을 1시간에 걸쳐 $0 \pm 3^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 이소프로필 아세테이트/이소프로필 알코올/물의 4:1:0.1 혼합물(2.5 ml)로 세척한 후에 진공 중에서 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고형물(6.9 g)로서 수득하였다.

실시예 3: 4-({[([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐}아미노)메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 2수화물

테트라히드로푸란(120 ml) 중의 1-([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸아민(60 g)의 용액을 테트라히드로푸란(600 ml) 중의 카르보닐 디이미다졸(38.8 g)의 현탁액에 25분에 걸쳐 $0-5^\circ\text{C}$ 하에 첨가하였다. 그 혼합물을 $10-15^\circ\text{C}$ 로 가온시키고 15분 동안 방치하였다. 이소프로판올(30 ml)을 10분에 걸쳐 첨가하고, 그 혼합물을 추가로 45분 동안 $10-15^\circ\text{C}$ 에서 교반시켰다. 4-아미노메틸 벤즈아미드(35.9 g)를 첨가하고, 그 혼합물을 $55-60^\circ\text{C}$ 로 가열한 후에 90분 동안 방치하였다. 테트라히드로푸란(240 ml)을 증류에 의해 제거하고, 혼합물을 $20-25^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 그 혼합물을 이소프로필 아세테이트(480 ml)와 5% 수성 인산이수소칼륨(480 ml)으로 처리한 후에, 수성상을 제거하였다. 유기상을 5% 수성 인산이수소칼륨(2×480 ml)으로 더 세척한 후에, 마지막으로 물(480 ml)로 세척하였다.

유기상을 증류에 의해 250ml까지 농축시키고, 이소프로판올(850 ml)로 희석한 후에, 최종 부피 420ml까지 재농축시켰다. 혼합물을 $20-25^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 물(110 ml) 중의 벤젠술포산(38.5 g)의 용액으로 처리한 후에 35°C 로 가온시켰다. 이소프로필 아세테이트(720 ml)를 첨가하고, 혼합물을 $20-25^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후에, 인증된 4-({[([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐}아미노)메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 2수화물로 시딩하였다. 혼합물을 상기 온도에서 3시간 동안 교반시키고, 추가량의 이소프로필 아세테이트(180 ml)로 처리한 후에 30분 동안 교반시키고, $0-5^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 생성물을 진공 여과에 의해 분리시키고, 이소프로필 아세테이트:이소프로판올:물 (6:1:0.1, 350 ml)로 세척한 후에, 진공 중에서 $35 \pm 5^\circ\text{C}$ 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고형물(115.6 g)로서 수득하였다.

기재

기재 1: 2,2,2-트리플루오로-N-(모르폴린-2-일메틸)아세트아미드

메탄올(70 ml) 중의 모르폴린-2-일메틸아민(3.1 g)의 교반된 용액에 질소 대기하에서 포화된 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 사전에 세척 및 건조된 에틸- α, α, α -트리플루오로아세트에이트의 에테르성 용액(20 ml의 에테르 중의 5 ml)을 첨가하였다. 그 혼합물을 30분 동안 22°C 에서 교반시킨 후에 모든 휘발성 물질을 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올(10 ml)에 용해시키고 휘발성 물질을 재차 진공 중에서 제거하여 표제 화합물을 백색의 크런키 포움으로서 수득하였다(4.9 g). 열분무 질량 스펙트럼: m/z 213 [MH^+].

기재 2: N-{[4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}-2,2,2-트리플루오로아세트에이트

N,N-디메틸포름아미드(50 ml) 중의 기재 1 (3.3 g)의 교반된 용액에 질소 대기하에서 탄산칼륨(2.46 g)과 요오드화 나트륨(2.12 g)을 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드(10 ml) 중의 3,4-디클로로벤질 클로라이드(2 ml)의 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 그 혼합물을 22°C 에서 18시간 동안 교반시킨 후에, 휘발성 물질을 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(100 ml)과 포화된 중탄산나트륨 수용액(50 ml) 사이에서 분배시켰다. 이어서, 유기상을 추가량의 포화된 중탄산나트륨 수용액(2×50 ml)과 물(50 ml)로 세척한 후에, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 여과한 후 용매를 진공 중에서 증발시켜 담황색 오일을 얻었다. 오일을 바이오티지(Biotage) 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 90 g의 실리카 카트리지 상에서 시클로헥산 중의 25% 에틸 아세테이트로 용리시키며 정제함으로써, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(2.97 g). LC/MS(시스템 A) R_t 2.63분, 질량 스펙트럼 m/z 371 [MH^+].

기재 3: [4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸아민

메탄올(15 ml)과 물(5 ml) 중의 기재 2 (2.97 g)의 교반된 용액에 탄산칼륨(5.53 g)을 첨가하였다. 그 혼합물을 22°C 에서 18시간 동안 교반시킨 후에, 메탄올을 진공 중에서 제거하였다. 물(25 ml)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3×30 ml)로 추출하였다. 유기상을 합쳐서 물(5 ml)과 포화된 염화나트륨 수용액(10 ml)으로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후에 용매를 진공 중에서 증발시켜 담황색 오일을 수득하였다. 오일을 바이오티지 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 90 g의 실리카 카트리지 상에서 75:8:1의 디클로로메탄/에탄올/0.880 암모니아

용액으로 용리시키며 정제하였다. 필요한 분획을 합친 다음, 용매를 진공 중에서 증발시켜 표제 화합물 을 무색 오일로서 수득하였다(1.85 g). LC/MS(시스템 A) R_t 1.77분, 질량 스펙트럼 m/z 275[MH⁺].

기재 4: [4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸아민 (다른 합성법)

2-[(3,4-디클로로벤질)아미노]에탄올(0.980 g)과 2-(옥시란-2-일메틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(1.10 g)의 혼합물을 80°C에서 질소하에 3시간 동안 가열하였다. 생성된 고형 물질을 진한 황산(1.5 ml)으로 처리한 후에 150°C에서 24시간 동안 교반시켰다. 그 혼합물을 물(100 ml)로 처리한 후에 에틸 아세테이트(2×100 ml)로 세척하였다. 어두운 색을 띠는 수성상을 5M 수성 수산화나트륨을 사용하여 약 pH 12로 염기화한 후에, 에틸 아세테이트(2×100 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고 물과 염수로 세척한 후에, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공하에 농축시켜서 표제 화합물 을 갈색 오일로서 수득하였다(1.02 g).

기재 5: 1-[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸아민

기재 3 (라세미 혼합물, 8g)을 조제용 키랄 HPLC에 의해서 단일의 거울상이성질체로 분리시켰다. 분리는 2'×22 cm Chiralpak AD 20 μ m 컬럼(Merck 셀프 팩 DAC 시스템)을 사용하여 95:5:0.1(v/v)의 헵탄:무수 에탄올:디에틸아민(유속: 55 ml/분으로 40분 동안, 225 nm에서 UV 검출)으로 용리시키며 수행되었으며, 크로마토그래피로 처리된 샘플은 다음과 같이 제조되었다: 3:2(v/v)의 무수 에탄올:시스템 용리액 20 ml 중의 샘플 400 mg.

표제 화합물(2.49 g)을 수득하였다. 조제용 HPLC에서의 체류 시간은 23.0분이었다.

기재 6: 1-[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메탄아민과 D-타르타르산과의 1:1 염

기재 3 (0.613 g)을 메탄올(12.3 ml)에 용해시켰다. D-타르타르산(0.335 g)을 첨가하고, 슬러리를 환류 온도로 50분 동안 가열하였다. 그 혼합물을 0-5°C로 냉각시키고, 여과에 의해 침전물을 분리시킴으로써, 표제 화합물 을 백색 고형물로서 수득하였다(0.4 g).

ee: 76% ee

키랄 분석용 HPLC(Chiralpak AD 컬럼, 4.6×250 mm, 용리액 50:50:0.1 MeOH:EtOH:부틸아민, 유속 0.5 ml/분, 220 nm에서 UV 검출), R_t 8.9분.

기재 7: 2-[(2R)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 제조

테트라히드로푸란(3.3 ml) 중의 2-[(3,4-디클로로벤질)아미노]에탄올(2.038 g)과 (S)-2-(옥시란-2-일메틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(2.032 g)과의 혼합물을 교반하고, 질소하에 환류에서 가열하였다. 21.5시간이 경과한 후에, 추가량의 테트라히드로푸란(12.5 ml)을 첨가하고, 그 혼합물을 3°C로 냉각시켰다. 트리페닐 포스핀(2.793 g)을 첨가하고, 그 혼합물을 모든 고형물이 용해될 때까지 교반시켰다. 이어서, 디이소프로필아조디카르복실레이트(2.1 ml)를 7°C 미만의 온도를 유지시키면서 12분에 걸쳐 첨가하였다. 2.25시간 경과 후에, 혼합물을 22°C로 가온시켰다. 5.3시간이 경과한 후에, 추가량의 트리페닐포스핀(121 mg)과 디이소프로필아조디카르복실레이트(0.09 ml)를 첨가하였다. 22.5시간이 경과한 후에, 반응 혼합물을 거의 건조 상태까지 농축시켰다. 프로판-2-올(12 ml)을 첨가하고, 재차 농축시켰으며, 이러한 절차를 1회 더 반복하였다. 추가량의 프로판-2-올(12 ml)을 첨가하고 혼합물을 70°C까지 가열하였다. 0.5시간 경과 후에, 슬러리를 22°C로 냉각시키고, 2시간이 더 경과한 후에 생성물을 수집하였다. 층을 프로판-2-올(2×4 ml)로 세척한 후에, 40°C하에 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물 을 수득하였다(2.622 g).

NMR(DMSO d-6): 1.93 δ (1H) dd, J=11.0Hz, 8.8Hz; 2.10 δ (1H) dt, J=3.5Hz, 11.3Hz; 2.52 δ (1H) br d, J=11.3Hz; 2.77 δ (1H) br d, J=11.3Hz; 3.3-3.8 δ (7H) m; 7.31 δ (1H) dd, J=8.2Hz, 1.9Hz; 7.55 δ (1H) d, J=1.9Hz; 7.68 δ (1H) d, J=8.2Hz; 7.86 δ (4H)m.

기재 8: [(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸아민의 제조

물(8.5 ml) 중의 기재 7 (1.00 g)의 슬러리를 75°C로 가열한 후에, 진한 황산(2.5 ml)을 적가하였다. 이어서, 혼합물을 환류에서 가열하였다. 23시간 경과 후에, 반응 혼합물을 22°C로 냉각시킨 다음, 디클로로메탄(6 ml)으로 처리하였다. 이어서, 880 암모니아 용액(7 ml)을 냉각하에 적가하였다. 추가량의 디클로로메탄(10 ml)을 첨가하였다. 수성상을 분리시키고 추가량의 디클로로메탄(10 ml)으로 추출하였다. 유기상을 합쳐서 물(5 ml)로 세척한 후에, 건조 상태까지 증발시켰다. 잔류물을 재차 디클로로메탄으로부터 증발시켜서 표제 화합물 을 오일로서 수득하였다(662 mg).

NMR (DMSO d-6): 1.78 δ (1H) t, J=10.5Hz; 2.06 δ (1H) dt, J=3.4Hz, 11.3Hz; 2.45-2.65 δ (3H) m; 2.73 δ (1H) d t, J=11.3Hz, 1.7Hz; 3.38 δ (1H) m; 3.46 δ (2H) AB q; 3.51 δ (1H) dd, J=11.3Hz, 2.5Hz; 3.77 δ (1H) dm, J=11.3Hz; 7.31 δ (1H) dd, J=8.3Hz, 2.0Hz; 7.55 δ (1H) d, J=2.0Hz; 7.58 δ (1H) d, J=8.3Hz.

기재 9: 4-({[([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드

THF(10 ml) 중의 (5 g)의 용액을 THF(30 ml) 중의 N,N'-카르보닐디이미다졸(3.2 g)의 슬러리에 5-10°C에서 약 10분에 걸쳐 첨가하였다. 그 혼합물을 15±3°C로 가온시키고 이 온도에서 약 15분 동안 방치하였다. 이어서, 4-아미노메틸 벤즈아미드(3.0 g)를 첨가하고, 그 혼합물을 60±3°C로 가열한 다음 그 온도에서 75분 동안 교반시켰다.

반응 혼합물을 22±3°C로 냉각시키고, 이소프로필 아세테이트(40 ml)를 첨가한 후에, 인산이수소칼륨 용액(5% w/v, 40 ml)을 첨가하였다. 그 용액을 셀라이트(2 g)를 통해 여과하고, 하부 수성층을 제거한 다음, 상부 유기층을 인산이수소칼륨(5% w/v, 2×40 ml)에 이어서 물(40 ml)로 세척하였다. 유기상을 대기압하에 증류시켜서 THF를 제거하고, 이소프로필 아세테이트(약 60 ml) 중의 4-({[([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드의 슬러리를 얻었다.

4-({[([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드를 함유하는 슬러리를 실시예 2의 방법에 직접 사용하거나, 또는 여과하여 실시예 1의 방법에 사용되는 분리된 형태의 4-({[([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드를 수득할 수 있다.

기재 10: 2-{(2R)-3-[(3,4-디클로로벤질)(2-히드록시에틸)아미노]-2-히드록시프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온

테트라히드로푸란(6.2 ml) 중의 2-[(3,4-디클로로벤질)아미노]에탄올 (2.8 g)의 용액에 질소 대기하에 교반시키면서 (S)-2-(옥시란-2-일메틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(3.1 g)을 첨가하였다. 그 혼합물을 1시간에 걸쳐 90°C로 가열한 후에 그 온도에서 18시간 동안 방치하였다. 추가량의 2-[(3,4-디클로로벤질)아미노]에탄올(0.14 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 이후 5시간 동안 90°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 22°C로 냉각시키고, 디이소프로필 에테르(21 ml)를 첨가한 다음, 생성물을 진공 여과에 의해 분리시켰다. 필터 케이크를 디이소프로필 에테르(3 ml)로 세척하고, 진공 중에서 40°C하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다(4.79 g). LC/MS(시스템 B) R_t 3.85 분, 질량 스펙트럼 423 [MH⁺].

기재 11: [(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸아민의 제조(다른 탈보호 방법)

40% w/w 수성 메틸아민(560 ml) 중의 기재 7 (70.00 g)의 슬러리를 50-60°C로 가열하고 3시간 동안 방치하였다. 그 혼합물에 10N 수산화나트륨(35 ml)을 적가 처리하고, 25°C 미만으로 냉각시킨 후에, 디클로로메탄(210 ml)으로 처리하였다. 수성상을 분리시키고 추가량의 디클로로메탄(210 ml)으로 추출하였다. 유기상을 합쳐서 물(70 ml)로 세척한 후에 건조 상태까지 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄으로부터 재차 증발시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하였다(47.7 g).

기재 12: 4-({[([2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}아미노)카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드

[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸아민과 D-타르타르산과의 1:1 염(20 g), 물(100 ml) 및 디클로로메탄(120 ml)의 혼합물을 15-25°C에서 수성 암모니아(10 ml)로 처리하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄(30 ml)으로 세척한 후에, 유기층을 합쳐서 2% 수성 염화나트륨(20 ml)으로 세척하였다. 유기상을 오일로 농축시키고, 이를 THF(20 ml)에 용해시켰다. 이 용액을 THF(80 ml) 중의 N,N'-카르보닐디이미다졸(7.8 g)의 슬러리에 0-5°C의 온도에서 약 10분에 걸쳐 첨가하였다. 그 혼합물을 15±3°C로 가온시키고, 그 온도에서 약 15분 동안 방치하였다. 이소프로판올(6 ml)을 첨가하고, 이후 추가의 5분 동안 15±3°C에서 교반시켰다. 이어서, 4-아미노메틸 벤즈아미드(7.2 g)를 첨가하고, 그 혼합물을 60±3°C로 가열한 후에, 그 온도에서 120분 동안 교반시켰다.

반응물을 22±3°C로 냉각시키고, 이소프로필 아세테이트(96 ml)를 첨가한 후에, 인산이수소칼륨 용액(5% w/v, 96 ml)을 첨가하였다. 유기상을 추가량의 인산이수소칼륨(5% w/v, 2×96 ml)에 이어서 물(96 ml)로 세척하였다. 유기상을 셀라이트를 통해 여과하고, 케이크를 이소프로필 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 반고체 상태로 농축시키고, 환류에서 이소프로필 아세테이트(200 ml)에 재차 현탁시켰다. 슬러리를 1시간에 걸쳐 20-25°C로 냉각시키고, 0-5°C로 냉각시킨 후에 15분 동안 에이징하였다. 생성물을 여과에 의해 분리시켜서, 이소프로필 아세테이트 (50 ml)로 세척한 후에, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다(17.4 g). LC-MS(시스템 A) R_t 2.27 분, 질량 스펙트럼 m/z 451/453(MH⁺).

기재 13: 2-{(2R)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 제조

톨루엔(1150 ml) 중의 2-[(3,4-디클로로벤질)아미노]에탄올(400 g)과 (S)-2-(옥시란-2-일메틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온(399.6 g)의 혼합물을 교반하고, 질소하에 103-107°C에서 가열하였다. 22.5시간 경과 후에, 혼합물을 60°C 미만의 온도로 냉각시킨 후에, 테트라히드로푸란(2800 ml)에 첨가하였다. 트리페닐 포스핀(548 g)을 첨가하고, 그 혼합물을 모든 고형물이 용해될 때까지 교반시킨 후에, 5-9°C로 냉각시켰다. 이어서, 디이소프로필아조디카르복실레이트(412 ml)를 70분에 걸쳐서 온도를 12°C 미만으로 유지시키면서 첨가하였다. 그 혼합물을 21-25°C로 가온시키고, 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증류에 의해 최종 용량이 2800 ml가 될 때까지 농축시켰다. 메탄올(2800 ml)을 첨가하고, 다시 용량 2800 ml까지 농축 단계를 반복 실시하였다. 추가량의 메탄올(2000 ml)을 첨가하고, 그 혼합물을 55°C로 가열하였다. 0.75시간 경과 후에, 슬러리를 18°C로 냉각시키고, 이어서 1시간이 경과한 다음에, 생성물을 수집하였다. 층을 메탄올(2×1200 ml)로 세척한 후에, 진공 중에서 40°C하에 건조시켜서 표제 화합물을 수득하였다(526.9 g).

X선 회절

4-({[[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸]아미노}카르보닐)아미노메틸벤즈아미드 벤젠술포네이트 2수화물에 대한 X선 회절 데이터를 도 1에 도시하였다. 하기 표 1은 사용된 기기와 파라미터를 기재한 것이다. 하기 표 2는 피크 목록을 기재한 것이다.

[표 1]

제조사	필립스 분석용 X-선 B.V.(네덜란드)
회절계 유형	PW3040
일련번호	DY667
튜브 애노드	Cu
K-알파1 파장(Å)	1.54056
K-알파2 파장(Å)	1.54493
알파2:1 비율	0.50000
발산 슬릿	프로그램 발산 슬릿
수용 슬릿	프로그램 수용 슬릿
사용된 단색 분광기	있음
발전기 전압(kV)	40
튜브 전류(mA)	55
처리 일자 및 시간	2002년 2월 6일 16시 41분
데이터 각도 범위(° 2θ)	6,0000-45,0000
주사단 크기(° 2θ)	0.020
주사 유형	연속 주사
주사단 시간	1.00

[표 2a]

각도(° 2θ)	상대 강도(%)
2.76106	5.94
5.46331	4.86
8.15276	46.78
10.86567	32.69

12.65525	3.49
13.56421	4.50
13.86964	4.02
14.42106	4.40
15.16974	3.27
16.30551	20.75
17.00973	3.59
17.25384	3.43
17.86169	3.06
18.60297	11.16
19.03017	100.00
19.31215	8.30
19.78254	9.12
20.81643	7.56
21.78742	17.42
22.21255	13.05
23.77012	8.99
24.12210	9.17
24.51820	98.77
25.60615	26.57
26.02674	18.28
27.29165	15.60
27.84695	11.08
28.40132	12.40
28.77836	8.06
29.06108	9.05
29.34410	11.99
29.70510	7.17
29.92808	9.79
30.32458	6.73
30.85363	19.87
31.34853	9.33
31.92524	12.43
32.87292	29.68
33.64329	9.79
34.51241	10.24
35.94723	12.27
36.60514	7.34
36.92942	10.80
37.79933	7.29
38.57353	28.83

[표 2b]

각도 (° 2 θ)	상대 강도 (%)
39.13941	16.12
39.88994	7.27
41.25329	18.40
41.68381	19.20
42.10577	6.85
43.99694	10.82
44.55330	14.98

시차 주사 열량 분석

4-({[[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸]아미노}카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 2수화물의 안정성을 시차 주사 열량 분석법을 사용하여 측정하였다. 하기 표 3은 사용된 기기와 파라미터를 기재한 것이며, 그 결과는 도 2와 도 3에 도시되었다.

[표 3]

기기	제조사/모델	열분석 기기 DSC 2920
	일련번호	M2920-234
방법	샘플 전처리	없음
	퍼지 가스 유형/유속	질소/20ml.분 ⁻¹
	샘플 팬 유형	핀홀 알루미늄
	가열 속도	10°C/분
	온도 범위	주위 온도에서 300°C까지

열중량 분석법

4-({[[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸]아미노}카르보닐]아미노}메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 2수화물의 안정성을 열 중량 분석법을 사용하여 측정하였다. 하기 표 4는 사용된 기기와 파라미터를 기재한 것이며, 그 결과는 도 4에 도시되었다.

[표 4]

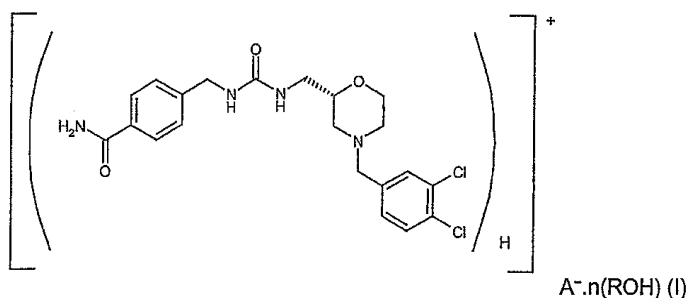
기기	제조사/모델	열분석 기기 TGA 2950
	일련번호	HA29250-226
방법	샘플 전처리	없음
	퍼지 가스 유형/유속	질소/100ml.분 ⁻¹
	샘플 팬 유형	개방형 알루미늄
	가열 속도	10°C/분

	온도 범위	주위 온도에서 300°C까지
--	-------	-----------------

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물:



상기 식에서, $A^{\cdot}$ 는 벤젠술포네이트(베실레이트) 음이온이고;

R은 H 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내며;

n은 0.8 내지 2.2의 수이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, R이 H를 나타냄을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, n이 1.1 내지 2.1의 수를 나타냄을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

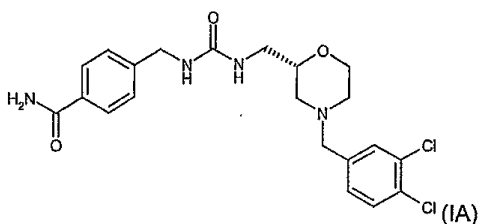
제 1항 내지 제 3항 중의 어느 한 항에 있어서, n이 약 2임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제 1항 내지 제 4항 중의 어느 한 항에 있어서, 4-({[[(2S)-4-(3,4-디클로로벤질)모르폴린-2-일]메틸]아미노}카르보닐)아미도}메틸)벤즈아미드 벤젠술포네이트 2수화물임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

하기 화학식 (IA)의 화합물을 베실레이트 음이온 제공원 및 적합한 C_{1-6} 알칸올 및 물과 반응시키는 단계를 포함하여, 제 1항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법:



청구항 7.

치료제로서, 특히 천식 또는 비염을 포함하는 염증성 질환에 걸린 환자의 치료에 사용되는 제 1항에 따른 화학식 (I)의 화합물.

청구항 8.

천식 또는 비염을 포함하는 염증성 질환 치료용 약제의 제조에 사용되는 제 1항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 용도.

청구항 9.

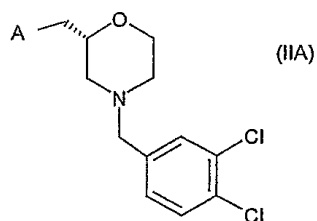
천식 또는 비염을 포함하는 염증성 질환에 걸려 있거나 걸리기 쉬운 사람 또는 동물 피검체에게 유효량의 제 1항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 사람 또는 동물 피검체를 치료하는 방법.

청구항 10.

제 1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 임의로, 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

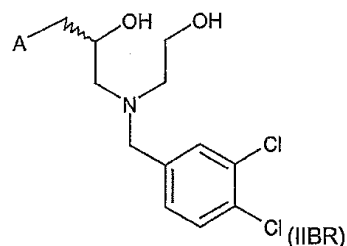
청구항 11.

하기 화학식 (IIA)의 화합물:



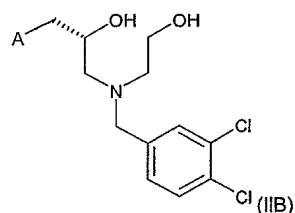
청구항 12.

하기 화학식 (IIBR)의 화합물:



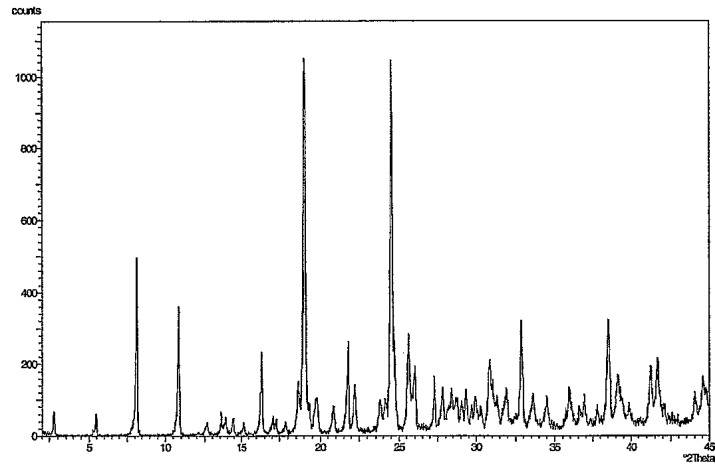
청구항 13.

하기 화학식 (IIB)의 화합물:

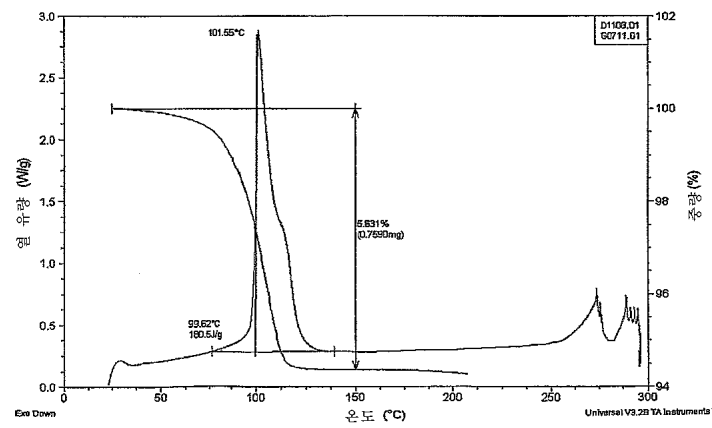


도면

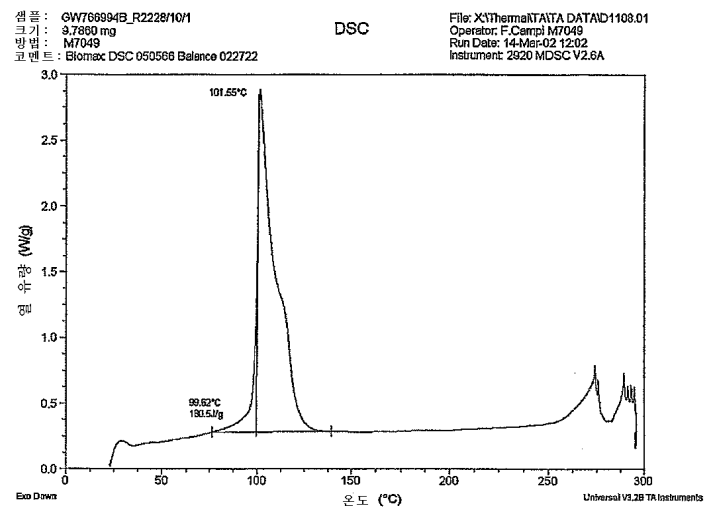
도면1



도면2



도면3



도면4

샘플 : GW766994B R2228/10/1
크기 : 13.4790 mg
방법 : M7054 to 210°C
고벤트 : TGA Biomax 050567

TGA

File: X:\Thermal\TATA DATA\G0711.01
Operator: AF
Run Date: 15-Mar-02 16:57
Instrument: AutoTGA 2950HR V5.4A

