(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 261/04
A61K 31/42
C07D 261/08
C07D 413/04

(45) 공고일자 2002년10월11일
(11) 등록번호 10-0330798
(24) 등록일자 2002년03월19일

(21) 출원번호	10-1996-0704985	(65) 공개번호	특1997-0701703
(22) 출원일자	1996년09월10일	(43) 공개일자	1997년04월12일
번역문제출일자	1996년09월10일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1995/00784	(87) 국제공개번호	WO 1995/24397
(86) 국제출원일자	1995년03월03일	(87) 국제공개일자	1995년09월14일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 헝가리 일본 대한민국 노르웨이 미국 중국 EA 유라시아특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 핀랜드		

(30) 우선권주장 P 44 08 084.0 1994년03월10일 독일(DE)

(73) 특허권자 훽스트 악티엔게젤샤프트
독일 데-65926 프랑크프루트 암 마인
(72) 발명자 슈밥 빌프리트
독일 데-65207 비스바덴 아우프 덴 에를렌 1데
아나크노슈토풀로스 히리스토
독일 데-65193 비스바덴 포르슈트라쎄 40아
바틀레트 로버트 라이더
독일 데-64291 다름슈타트 슈미트벡 23
슐레이어바흐 루돌프
독일 데-65719 호프하임 핀켄벡 10
바이트만 클라우스 울리히
독일 데-65719 호프하임 암 돔헤른발프 18
(74) 대리인 이병호

심사관 : 이태영

(54) 3,5-이치환및3,4,5-삼치환2-이속사졸린및이속사졸,이의제조방법및약제로서의이의용도

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 염증, 천식, 류머티즘 질환 및 자가면역 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약제에 관한 것이다.

배경기술

<2> 비스테로이드계 항염증성 약제(예: 아세틸살리실산 및 인도메타신)의 작용 양상은 이미 공지되어 있다. 이는 다수의 세포에 존재하여 염증 촉진 프로스타글랜딘의 주요 공급 효소인 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase)의 억제에 기초한다.

<3> 이런 유형의 사이클로옥시게나제 억제제를 류머티즘 치료에 사용될 수 있다는 것 역시 이미 공지되어 있다(EP 245 825). 그러나, 프로스타글랜딘은 이의 바람직하지 못한 효과 외에도, 예를 들면 혈소판, 위장 및 신장에서 바람직한 세포 보호 특성을 나타낼 수 있음도 분명하다. 이런 이유로 인해, 모든 사이클로옥사게나제 억제제는 출혈 시간을 연장시키고 위궤양을 일으키며 신장 기능을 억제하는 것과 같은 목적하지 않은 부작용을 초래한다.

<4> 따라서, 프로스타글래딘을 억제하는 대신에, 인터루킨 1α와 인터루킨 1β, 산소 라디칼 및 프로테아제와 같은 류코트리엔 및 시토킨의 물질 부류로부터 이의 형성을 억제함으로써 특히 유력한 염증 매개체를 억제하는 것이 유리할 수 있다.

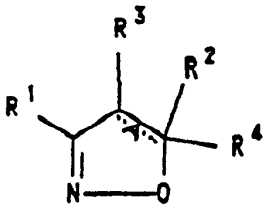
발명의 상세한 설명

<5> 본 발명에 이르러, 화학식 1의 화합물이 본질적으로는 사이클로옥시게나제에 대해서 억제 효과를 나타내지 않지만 백혈구로부터의 류코트리엔, 시토킨, 산소 라디칼 및 프로테아제의 형성을 억제하고, 천

식, 자가면역 질환 및 류머티즘 질환의 시험 모델에서도 양성 효과를 나타냄을 밝혀냈다.

<6> 본 발명은 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 화학식 1의 화합물의 염 및/또는 화학식 1의 화합물의 입체이성질체에 관한 것이다.

<7> [화학식 1]



<9> 상기 화학식 1에서,

<10> 라디칼 R^1과 R^2중의 하나는 화학식 2의 라디칼이고, 다른 하나는 피리딜, 티오페닐, 티아졸릴, 화학식 3의 라디칼, 화학식 5의 라디칼 또는 화학식 6의 라디칼이고,

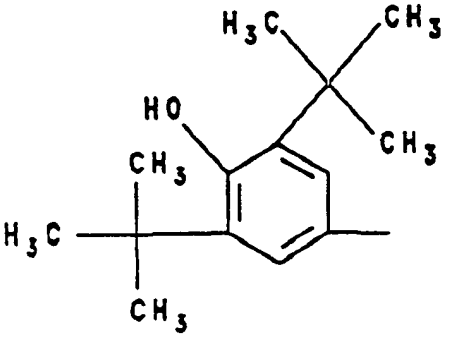
<11> ...A...은 존재하거나 부재하는 이중 결합(단, 이중 결합과 라디칼 R^4는 동시에 존재하지 않는다)이며,

<12> R^4는 수소원자 또는 (C_1-C_6)-알킬이고,

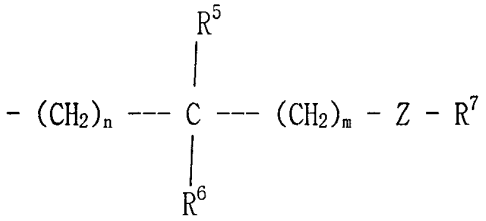
<13> R^2와 R^4는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 탄소원자수가 3, 4 또는 5인 지방족 환을 형성하며,

<14> R^3은 수소원자, (C_1-C_4)-알킬 또는 하이드록시-(C_1-C_4)-알킬이다.

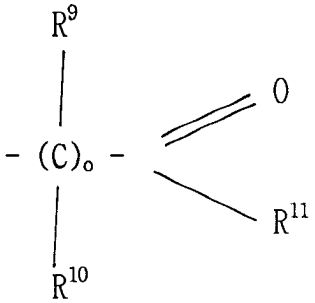
<15> [화학식 2]



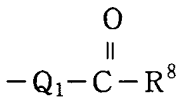
<17> [화학식 3]



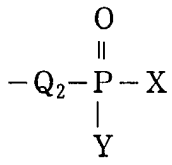
<19> [화학식 4]



<21> [화학식 5]



<23> [화학식 6]



<25> 상기 화학식 3, 4, 5 및 6에서,

<26> n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고,

<27> m은 0, 1, 2, 3 또는 4이며,

<28> Z는 -O-또는 -NH-이고,

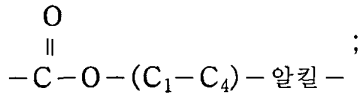
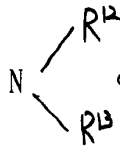
<29> R^5 및 R^6은 서로 독립적으로 수소원자, (C_1-C_4)-알킬, (C_2-C_4)-알케닐, (C_2-C_4)-알키닐, 페닐 또는 OH이며,

<30> R^7은 수소원자; 아미노산 잔기; 트리플루오로메틸설포닐: $-O-P(O)(OH)_2$; 페닐 또는 (C_1-C_6)-알킬로 모노에스테르화되거나 디에스테르화된 $-O-P(O)(OH)_2$; 또는 화학식 4의 라디칼이고,

<31> R^6 및 R^7은 서로 결합되어 있으며 함께 1 내지 3개의 CH_2 라디칼이며,

<32> o는 0 또는 1이고,

<33> R^9 및 R^{10}은 서로 독립적으로 수소원자 또는 (C_1-C_4)-알킬이며,

<34> R^{11}은 OH; -O-(C_1-C_4)-알킬, (C_1-C_{20})-알킬; -COOH, -OH, O-아세틸 또는 =O에 의해 서로 독립적으로 1회 이상 치환된 (C_1-C_{20})-알킬; -COOH;  ; N-글리실; N-글리실-(C_1-C_4)-알킬 에스테르; N-(C_1-C_4)-알킬하이드록실아미노; N-(1H-테트라졸-5-일)아미노; 5-메틸이속사졸-4-일; 1-시아노-2-하이드록시-1-프로페닐; 페닐; 또는 (C_1-C_4)-알킬  에 의해 1회 이상 치환된 페닐[여기서, R^{12} 및 R^{13}은 서로 독립적으로 수소원자, (C_1-C_4)-알킬 또는 페닐-(C_1-C_2)-알킬이고, R^{12} 및 R^{13}은 이들을 결합시키고 있는 질소원자와 함께 치환되지 않거나 (C_1-C_4)-알킬에 의해 일치환 내지 삼치환된 5 내지 7원 헤테로환을 형성(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자로 대체될 수 있다)하거나, 아미노산의 잔기이다)]이고,

<35> Q_1은 $-(CH_2)_m-$(여기서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 또는 -CH=CH-이며,

<36> R^8은 수소원자, (C_1-C_4)-알킬, OH, -O-(C_1-C_4)-알킬, NH_2, N-(1H-테트라졸-5-일)아미노 또는 N-(3,5-디메틸-4-하이드록시벤질)아미노이고,

<37> Q_2는 $-(CH_2)_m$(여기서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 또는 -CH=CH-이며,

<38> X및 Y는 서로 독립적으로 (C_1-C_4)-알킬, -O-(C_1-C_4)-알킬 또는 OH이다.

<39> 화학식 1의 화합물은 광학 이성질체, 다이아스테레오머 또는 라세미체 또는 이들의 혼합물로서 약제에 존재할 수 있다. 상기 알킬 또는 알카노일 라디칼은 직쇄 또는 측쇄 형태로 존재할 수 있다.

<40> 본 발명을 위한 5 내지 7원 헤테로 환은, 예를 들면 피롤, 피리딘, 아제핀, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 피라졸, 이미다졸, 티아진, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 모르폴린, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 1,2-티아제핀, 1,3-티아제핀, 1,4-티아제핀, 1,2-옥사제핀, 1,3-옥사제핀, 1,4-옥사제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 및 부분적으로 또는 완전히 포화된 이의 변형체들이다. 특히, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, N-메틸피페라진 또는 피리딘을 들수 있다.

<41> "아미노산"은 다음 화합물의 입체이성질체, 예를 들면 D 및 L 형태를 의미하는 것으로 이해된다: 아스파라긴, 발린, 아르기닌, 아스파르트산, 글루타민, 글루탐산, 트립토판, β-알라닌, 리신, 프롤린,

글리신, γ-아미노부티레이트, Nε-아세틸리신, Nδ-아세틸오르니틴, Nγ-아세틸디아미노부티레이트, Nα-아세틸디아미노부티레이트, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 세린, 시스테인, 트레오닌, 알라닌 및 티로신. L-아미노산이 바람직하다. 아미노산 잔기는 상응하는 아미노산으로부터 유도된다. 아미노산의 이름은 통상적인 방식으로 약칭한다. 아미노산 잔기는 -NH- 잔기에 아미드 결합으로 결합되거나 에스테르 결합을 통해 -O- 잔기에 결합된다.

<42> 다음 아미노산 잔기가 바람직하다:

<43> Gly, Ala, Phe, Ser, Thr, Val, β-Ala, γ-아미노부티레이트, Asp, Glu, Asn, Gln, Nε-아세틸 리신, N△-아세틸오르니틴, Nγ-아세틸디아미노부티레이트, Nα-아세틸디아미노부티레이트, Lys 또는 Tyr.

<44> 라디칼 R^1과 R^2 중의 하나가 화학식 2의 라디칼이고, 다른 하나가 2-피리딜, 4-피리딜, 티오펜-3-일, 2-티아졸릴, 화학식 3의 라디칼[여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, m은 0 또는 1이며, Z는 -O- 또는 -NH-이거나, R^5 및 R^6은 서로 독립적으로 수소원자, (C_1-C_2)-알킬, 페닐 또는 OH이거나, R^6 및 R^7은 서로 함께 결합하여 메틸렌 그룹을 형성하거나, R^7은 수소원자; 트리플루오로메틸설포닐; Gly, Phe, Ala, Lys, Tyr 또는 Ser으로부터의 아미노산: 또는 화학식 4의 라디칼(여기서, o는 0 또는 1이고, R^9 및 R^{10}은 서로 독립적으로 수소원자 또는 메틸이며, R^{11}은 OH; -O-(C_1-C_4)-알킬; (C_1-C_8)-알킬; -COOH, OH 또는 O-아세틸에 의해 서로 독립적으로 1회 이상 치환된 (C_1-C_6)-알킬; -COOH; $-C(=O)-O-(C_1-C_4)-$알킬$-$; N-글리실; N-글리실-(C_1-C_4)-알킬 에스테르; N-메틸하이드록실아미노; N-(1H-테트라졸-5-일아미노); 5-메틸이속사졸-4-일; 1-시아노-2-하이드록시-1-프로페닐; 또는 4-(4-모르폴리노)-메틸에 의해 일치환된 페닐이다)이다], 화학식 5의 라디칼[여기서, Q_1은 -(CH_2)$_m$-(여기서, m은 0, 1 또는 2이다) 또는 -CH=CH-이고, R^8은 수소원자, 메틸, OH, -O-(C_1-C_2)-알킬, 아미노, N-(1H-테트라졸-5-일)아미노 또는 N-3,5-디메틸-4-하이드록시벤질이다] 또는 화학식 6의 라디칼[여기서, Q_2는 -(CH_2)$_m$-(여기서, m은 0, 1 또는 2이다) 또는 -CH=CH-이고, X 및 Y는 서로 독립적으로 메틸, -O-(C_1-C_2)-알킬 또는 OH이다]이며, ...A...가 존재하거나 부재하는 이중 결합(단, 이중 결합과 라디칼 R^4는 동시에 존재하지 않는다)이고, R^4가 수소원자 또는 (C_1-C_2)-알킬이거나, R^2와 R^4가 이들이 결합되어 있는 탄소와 함께 탄소원자 수가 3, 4 또는 5인 지방족 환을 형성하고, R^3이 수소원자, 메틸 또는 하이드록시메틸인 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 화학식 1의 화합물의 염 및/또는 화학식 1의 화합물의 입체이성질체가 바람직하다.

<45> 라디칼 R^1과 R^2 중의 하나가 화학식 2의 라디칼이고, 다른 하나가 2-피리딜, 4-피리딜, 티오펜-3-일, 2-티아졸릴, 화학식 3의 라디칼[여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, m은 0 또는 1이며, Z는 -O- 또는 -NH-이거나, R^5 및 R^6은 서로 독립적으로 수소원자, (C_1-C_2)-알킬 또는 페닐이거나 R^6과 R^7은 서로 결합되고 함께 메틸렌 그룹이거나, R^7은 수소; 트리플루오로메틸설포닐; Gly, Lys 또는 Phe로부터의 아미노산; 또는 화학식 4의 라디칼(여기서, o는 0 또는 1이고, R^9 및 R^{10}은 서로 독립적으로 수소원자 또는 메틸이며, R^{11}은 OH; O-메틸 또는 O-에틸; (C_1-C_{18})-알킬; -COOH, OH 또는 O-아세틸에 의해 서로 독립적으로 1회 이상 치환된 (C_1-C_6)-알킬; -COOH); $-C(=O)-O-(C_1-C_2)-$알킬$-$; N-글리실; N-글리실-(C_1-C_2)-알킬 에스테르; N-메틸하이드록실아미노; N-(1H-테트라졸-5-일아미노); 5-메틸이속사졸-4-일; 또는 1-시아노-2-하이드록시-1-프로페닐이다)이다], 화학식 5의 라디칼[여기서, Q_1은 -(CH_2)$_m$-(여기서, m은 0, 1 또는 2이다) 또는 -CH=CH-이고, R^8은 수소원자, 메틸, OH, -O-메틸, 아미노, N-(1H-테트라졸-5-일)아미노 또는 N-3,5-디메틸-4-하이드록시벤질이다] 또는 화학식 6의 라디칼[여기서, Q_2는 -(CH_2)$_m$-(여기서, m은 0 또는 2이다) 또는 -CH=CH-이고, X 및 Y는 서로 독립적으로 메틸, -O-(C_1-C_2)-알킬 또는 OH이다]이고, ...A...가 존재하거나 부재하는 이중 결합(단, 이중 결합과 라디칼 R^4는 동시에 존재하지 않는다)이며, R^4가 수소원자 또는 메틸이거나, R^2와 R^4가 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 탄소원자수가 3,4 또는 5인 지방족 환을 형성하고, R^3이 수소원자 또는 하이드록시메틸인 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 화학식 1의 화합물의 염 및/또는 화학식 1의 화합물의 입체 이성질체가 특히 바람직하다.

<46> 표 1에 나열된 구조식의 화합물이 특히 매우 바람직하다.

<47> 본 발명은 또한

<48> a) 1급 니트로 화합물을 이소시아네이트와 촉매량의 트리에틸아민을 사용하여 상응하는 니트릴 옥사이드로 전환시키거나, 상응하는 알독심을 염소화하여 수득한 하이드록사모일 클로라이드를 유기 염기 또는 무기 염기를 사용하여 상응하는 니트릴 옥사이드로 전환시키고, 중간체로서 수득한 니트릴 옥사이드를 정제 단계를 거치지 않고, 적합하게 치환된 올레핀 또는 알킨과 1,3-쌍극성 고리화 첨가 반응시켜 화학식 1의 2-이속사졸린 또는 이속사졸을 형성시키고, 적합한 경우, 수득한 생성물을 결정화 또는 크로마토그래피로 정제하거나,

<49> b) a) 또는 o)에 따라서 제조한 화학식 1의 카복실산 에스테르 또는 방법 h) 또는 k)를 통해서 추가로 도입된 에스테르 그룹을 가수분해하여 카복실산을 수득하거나,

<50> c) 방법 a) 또는 o)에 따라서 제조한 화학식 1의 알킬 카복실레이트를 적합하게 치환된 1급 또는 2급 아민을 사용하여 상응하는 아미드로 전환시키거나,

<51> d) a) 또는 o)에 따라서 제조한 화학식 1의 모노알킬 포스피네이트 또는 디알킬 포스포네이트를 가수분해하여 포스폰산 세미 에스테르, 포스폰산 또는 포스핀산을 수득하거나,

<52> e) b)에 따라서 수득한 카복실산을 활성화된 산 유도체로 전환시키고, 이어서 이 유도체를 알콜로 에스테르화시키거나 1급 및 2급 아민을 사용하여 상응하는 아미드로 전환시키거나 N-알킬화된 하이드록실아민을 사용하여 상응하는 하이드록실아미드로 전환시키거나,

<53> f) 방법 a), b), h), e), o) 또는 g)에 따라서 수득되거나 중간체로서 함유된 [화합물] 중의 N-보호 그룹 또는 O-보호 그룹을 제거하거나, 도입되거나 함유된 카복실산 에스테르, 포스핀산 에스테르, 포스폰산 에스테르 또는 포스포르산 에스테르를 상응하게 가수분해하여 화학식 1의 화합물을 수득하거나,

<54> g) 방법 f) 또는 o)에 따라서 수득되고 유리 아미노 그룹을 갖는 화합물을 이소시아네이트와 반응시켜 상응하는 우레아 유도체로 전환시키거나 활성화된 카복실산 유도체 또는 N-보호된 아미노산과 반응시켜 상응하는 아미드로 전환시키거나 설포닐 클로라이드와 반응시켜 상응하는 설폰아미드로 전환시키거나,

<55> h) 방법 a), o) 또는 f)에 따라서 수득되고 유리 알콜 그룹을 갖는 화합물을 이소시아네이트와 반응시켜 상응하는 우레탄으로 전환시키거나 카복실 그룹이 활성화되고 작용기를 추가로 이동시킬 수 있는 카복실산 유도체와 반응시켜 상응하는 에스테르 또는 상응하는 N-보호된 아미노산 유도체로 전환시키거나 디케텐과 반응시켜 상응하는 3-옥소부티레이트로 전환시키거나 α-할로겐 카복실산과 같은 할로겐 화합물과 반응시켜 상응하는 에테르로 전환시키거나,

<56> i) 방법 a), o) 또는 f)에 따라서 수득되고 1급 또는 2급 알콜 그룹을 갖는 화합물을 산화시켜 상응하는 알데히드 또는 케톤을 수득하거나,

<57> k) 방법 i)에 따라서 제조한 카보닐 화합물을 염기 및 디알킬포스포노아세트산 에스테르와 반응시켜 상응하는 크로톤산 유도체로 전환시키거나 테트라알킬메틸렌디포스포네이트와 반응시켜 상응하는 트랜스-2-(디알콕시포스포노)비닐 유도체로 전환시키거나,

<58> ℓ) 고리화 첨가 반응 동안에 도입된 에폭사이드 그룹을 상응하는 1,2-디올로 전환시키거나,

<59> m) 방법 g)에 따라서 제조하고 3-H-이속사졸 환을 함유하는 아미드를 염기로 처리하여 개환시켜 상응하는 치환된 2-시아노-3-하이드록시크로톤아미드로 전환시키거나,

<60> n) 방법 a) 내지 m)에 따라서 제조되고 그 화학적 구조로 인해 에난티오머 형태로 발생하는 화학식 1의 화합물을, 에난티오머적으로 순수한 산 또는 염기와의 염 형성 단계, 키랄 고정 상에서의 크로마토그래피 또는 아미노산과 같이 에난티오머적으로 순수한 키랄 화합물을 사용한 유도체화 단계, 이렇게 수득한 다이아스테레오머를 분리하는 단계 및 키랄 보조 그룹을 제거하는 단계에 의해 순수한 에난티오머로 분리하거나

<61> o) 키랄 또는 라세미성 올레핀에 고리화 첨가하여 수득한 2-이속사졸린 다이아스테레오머의 혼합물을 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피하여 순수한 다이아스테레오머로 분리하거나,

<62> p) 방법 a) 내지 o)에 따라서 제조한 화학식 1의 화합물을 산 또는 염기성 그룹이 존재하는 유리 형태로 분리하거나, 적합한 경우, 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시키거나,

<63> q) 방법 h)에 따라서 제조되고 할로메틸 그룹과 같은 작용기를 추가로 포함하는 화합물을 1급 또는 2급 아미노 그룹으로 알킬화하거나 알콜로 에테르화시킴을 포함하여, 화학식 1의 2-이속사졸린 또는 이속사졸 및/또는 화학식 1의 화합물의 입체이성질체 및/또는 생리학적으로 허용되는 화학식 1의 화합물의 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

<64> 염 형성이 가능한, 입체이성질체를 포함하고 화학식 1의 화합물로부터, 생리학적으로 허용되는 염의 제조는 공지된 방식 그 자체로 수행된다. 카복실산, 포스폰산, 포스핀산 및 포스폰산 세미-에스테르는 염기성 시약(예: 하이드록사이드, 카보네이트, 탄산수소 또는 알콜레이트) 및 암모니아 또는 유기 염기(예: 트리메틸아민, 트리에틸아민 또는 에탄올아민) 및 염기성 아미노산(예: 리신, 오르니틴 또는 아르기닌)과 함께 안정한 알칼리금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 임의로 치환된 암모늄 염을 형성한다. 화학식 1의 화합물이 R^1 또는 R^2 라디칼에 염기성 그룹을 가질 경우, 안정한 산 첨가염은 강산을 사용하여 제조할 수도 있다. 염산, 브롬산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 4-브로모벤젠설폰산, 사이클로헥실아미도설폰산, 트리플루오로메틸설폰산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 무기 및 유기 산 둘 다가 이에 적합하다.

<65> 1,3-쌍극성 고리화 첨가 반응의 출발 물질로서 사용된 니트릴 옥사이드의 제조 및 전환은 최근 논문(K.P.G. Torsell: Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis, VCH Verlagsgesellschaft, Weinhein, 1988)에 기술되어 있다. 전구체 역할을 하는 하이드록사모일 할라이드는 문헌(G.S. Skinner, J. Am. Chem. Soc. 64(1924), 731)에 공지된 방법에 따라서, 상응하는 알독심을 할로겐화하거나 클로로옥시이미노아세트산 에스테르의 경우, 글리신의 알킬에스테르로부터 진행하는 디아조화 반응을 통해서 수득할 수 있다. 3급-부틸 하이포클로라이트를 알독심을 염소화하는데 사용할 경우, 상응하는 하이드록사모일 클로라이드를 분리해 낼 필요가 없다. 따라서, 사용되는 니트로 화합물도 문헌에 몇 가지 공지되어 있거나 대체로 문헌(D.W. Chasar, Synthesis 1982, 841-42; N. Ono, Synthesis 1984, 226-227)에 공지된 방법, 예를 들면, 니트로메탄올 아크릴산 유도체에 불소 촉매 또는 염기 촉매 첨가하여 4-니트로부티르산 에스테르를 제조하는 방법에 의해 제조할 수 있다. 문헌에 의해 알려져 있는 수율을 실질적으로 향상시킬 수 있고, 부산물로서 나타나는 통상적으로 분리가 곤란한 비스-부가물의 대량 생성은 특

정 방법으로 염기로서 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)을 사용하여 반응을 수행함으로써 방지할 수 있다.

<66> 반응물질로도 작용하는 임의로 치환된 알켄 또는 알킨 유도체는, 모체물질로서, 대부분 문헌에 공지되어 있거나 상업적으로 구입할 수 있다. 적합한 사용법은 실시예에 제공되어 있다. 쉽게 올리고머화되는 경향이 있는 니트릴 옥사이드의 제조는 올레핀류 또는 아세틸렌류 반응물 존재하에 중간체의 분리없이 동일 반응계 내에서 수행하는 것이 유리하다. 이들을 무카이야마(Mukaiyama)법에 따라서 니트로 화합물로부터 제조할 경우, 탈수 반응을 위해 방향족 이소시아네이트(예: 페닐이소시아네이트 또는 디이소시아네이토벤젠)를 사용하는 것이 바람직하다. 이 경우, 반응물에 대해 불활성인 비양성자성 용매 또는 분리제[예를 들면, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드, 디에틸아세트아미드, 디알킬 에테르, 테트라하이드로푸란, 할로겐화된 탄화수소(예: 디클로로메탄, 클로로포름 또는 디클로로에탄), 탄화수소(예: 헥산, 사이클로헥산, 벤젠, 톨루엔) 또는 기타 치환된 방향족 화합물)]존재하에, 위에서 언급한 적합한 용매로 반응을 수행하는 것이 바람직하다. 3급 아민, 알칼리금속 카보네이트 또는 알칼리금속 하이드록사이드와 같은 유기 또는 무기 염기를 하이드록사모일 할라이드로부터 니트릴 옥사이드를 제조하는데 사용한다. 이 경우, 유기 염기를 사용할 때의 반응은 위에서 언급한 임의로 염소화된 지방족 또는 방향족 탄화수소 또는 지방족 및 환식 에스테르에서 수행하는 반면에 무기 염기를 사용할 때의 반응은 2상 용매 혼합물(예: 에틸 아세테이트/물 또는 디클로로메탄/물)에서 추가로 수행할 수 있다. 일반적으로, 니트릴 옥사이드의 제조와 고리화 첨가는 -20 내지 +80℃의 온도에서 수행하지만 0 내지 +40℃가 바람직하다.

<67> 고리화 첨가 반응에 동반되거나 추가의 반응으로 도입된 알킬 에스테르의, 상응하는 카복실산으로의 가수분해는, 수용액에서 몰 당량 또는 과량으로 사용될 수 있는 수성 알칼리를 사용하여 수행하거나 출발 화합물이 물에 잘 용해되지 않을 경우에는 수성/유기 용매 혼합물에서 수행하는데, 물/알콜 혼합물이 특히 유용한 것으로 입증되었다.

<68> 화학식 1의 치환체 R^1 또는 R^2에 포함된 아민, 알콜 또는 카복실산 보호 그룹의 분해는, 일반적으로 펩터드 화학에서 공지된 방법인 조건하의 산성 제거에 따라서, 예를 들면, 3급-부톡시카보닐 그룹의 경우에 바람직하게 사용되는 알콜계 염산 또는 트리플루오로아세트산을 사용하여 수행하는 반면에, 저급 알킬 에스테르는 알칼리 조건하에서 분해하는 것이 바람직하다. 포스폰산 에스테르와 포스핀산 에스테르의 상응하는 유리산으로의 전환은 산성 조건하에서, 바람직하게는 물이 없는 매질에서, 예를 들면 아세트산과 같은 유기산 중의 브롬산을 사용하거나 양성자성 용매 중의 트리메틸브로모실란 또는 트리메틸요오드실란을 사용하고 바람직하게는, 할로겐화 탄화수소를 사용하여 수행한다. 이 경우, 온화한 조건하에 확실히 분해되는 반응 온도는 0 내지 50℃ 범위에서 선택된다. 일반적으로, 포스폰산 세미-에스테르는 포스폰산 디에스테르를 알칼리 가수분해하여 제조한다.

<69> R^1 또는 R^2에 유리 카복실산 작용기를 갖는 화학식 1의 화합물의 카복실 그룹을 적합하게 활성화한 후, 공지된 방법에 따라 1급 및 2급 아민을 사용하여, 또는 N-알킬화된 하이드록실 아민 또는 5-아미노테트라졸을 사용하여 상응하는 아미드로 전환시킬 수 있다.

<70> R^1 또는 R^2에 유리 알콜 또는 아민 작용기를 갖는 화학식 1의 화합물은, 산 할라이드 또는 산 무수물과 같은 카복실산 활성 유도체를 사용하여 상응하는 에스테르 또는 아미드 유도체로 전환시킬 수 있다. 상응하는 에스테르 또는 아미드는 또한 N-보호된 아미노산으로부터 진행하여 수득할 수 있다. 이 경우, 펩티드 화학 분야에 공지된 방법 예를 들면, 하이드록시벤조트리아졸/디사이클로헥실카보디이미드법(W. Kӧnig, R. Geiger, Chem. Ber, 103(1970), 2034-2040) 또는 프로판포스폰 산 무수물(PPA)을 아미노산을 활성화하는데 사용하는 것이 유리한데, 용매로서 지방족 및 환형 에테르 외에 디메틸포름아미드와 같은 염소화 탄화수소를 사용할 수도 있다. 보조 염기로서 트리에틸아민, N-에틸-모르폴린 또는 피리딘과 같은 3급 아민이 바람직하다. 반응은 -10 내지 +50℃, 바람직하게는 0 내지 +20℃의 온도 범위에서 수행하는 것이 바람직하다.

<71> 보호된 형태로 존재하는 아실 유도체가 유리 아미노 작용기 또는 카복실산 작용기 형태를 필요로 할 때, 상응하는 보호 그룹은 이미 위에서 기술한 방법에 의해 개별적으로 또는 동시에 제거될 수 있다.

<72> 이외에, R^1 또는 R^2에 유리 알콜 또는 아민 작용기를 갖는 화학식 1의 화합물을, 적절히 치환된 이소시아네이트에 첨가함으로써 우레탄 유도체 또는 우레아 유도체로 전환시킬 수 있다. 이소시아네이트 첨가로 결합에 포함되거나 추가 작용기로서 도입된 에스테르 그룹을 위에서 정의한 바와 같이 상응하는 카복실산으로 전환시킬 수 있다.

<73> 유리 1급 또는 2급 알콜 작용기를 갖는 화합물은 "스원 산화(Swern oxidation)"로 알려진 방법에 의해 간단한 방식으로 디메틸 설폭사이드와 옥살릴 클로라이드를 사용하여 상응하는 알데히드 또는 케톤으로 산화시킬 수 있다. 이 경우, 페놀 환의 산화 또는 2-이속사졸린 환의 산화적 분해와 같은 부반응은 저온에서 반응을 적합하게 수행함으로써 방지할 수 있다. 이렇게 수득한 카보닐 화합물은, 디알킬포스포노아세테이트 또는 테트라알킬메틸렌디포스포네이트와 같은, 염기 및 CH-산성 화합물을 사용한 축합 반응에 의해 상응하는 치환된 트랜스 올레핀으로 전환될 수 있다.

<74> 소정의 합성시에, 화학식 1의 화합물이 다이아스테레오머 또는 에난티오머 형태로 생성되거나 또는 이들의 혼합물로서 생성될 경우에는 임의의 키랄 지지물 상에서 크로마토그래피를 수행하여 순수 입체이성질체로 분리하고, 화학식 1의 라세미성 화합물이 염을 형성할 수 있는 경우에는 형성된 다이아스테레오머 염을 임의의 활성 염기 또는 산을 보조 물질로서 이용하여 분획 결정화 방법으로 분리한다. 일반적으로 라세미체로 생성되고 5-위치에 비대칭성 C 원자를 갖는 2-이속사졸린 에난티오머의 박막 크로마토그래피 또는 칼럼 크로마토그래피에 의한 분리용으로 적합한 키랄 고정상의 예로는 변형된 실리카 겔 지지체(소위 퍼클 상) 및 고분자 탄수화물(예: 트리아세틸셀룰로즈)가 있다. 적절한 유도체로 만든 후, 당해 분야의 숙련인에게 공지된 고정상에서 가스 크로마토그래피하는 방법을 분석 목적으로 사용할 수 있다. 카복실산, 포스폰산 및 포스핀산의 라세미체 에난티오머를 분리하기 위해서는, 일반적으로 시판되는 광학활성 염기, 예를 들면 (-)-니코틴, (+)- 및 (-)-페닐에틸아민, 퀴닌 염기, L-리신 또는 L- 및 D-아르기닌

을 사용하여 용해도가 상이한 부분입체이성질체 염을 형성시키고, 용해성 성분을 고체로서 분리하며, 더 쉽게 용해되는 다이아스테레오머를 모 액으로부터 분리하여 다이아스테레오머 염으로부터 순수한 에난티오머를 분리하는데, 순수 에난티오머는 통상 이런 방법에 의해 분리된다.

<75> 아미노 그룹과 같은 염기성 그룹을 함유하는 화학식 1의 라세미 화합물을, 동일한 방식으로 (+)-캄포르-10-설폰산, D- 및 L-타르타르산, D- 및 L-락트산 또는 (+) 및 (-)-만델산과 같은 광학 활성 산을 사용하여 순수한 에난티오머로 전환시킨다. 알콜 또는 아민 작용기를 함유하는 키랄 화합물을, 적절히 활성화되었거나 임의로 N-보호된 에난티오머적으로 순수한 아미노산을 사용하여 상응하는 에스테르 또는 아미드로 전환시킬 수 있거나 반대로, 키랄 카복실산을, 카복실 보호된 에난티오머적으로 순수한 아미노산을 사용하여 아미드로 전환시킬 수 있거나 락트산과 같은 에난티오머적으로 순수한 하이드록시카복실산을 사용하여 상응하는 키랄 에스테르로 전환시킬 수 있다. 에난티오머적으로 순수한 형태로 도입된 아미노산 잔기 또는 알콜 라디칼의 키랄성을 결정화 또는 적합한 고정상에서의 크로마토그래피에 의해 다이아스테레오머로 분리한 후, 적합한 방법을 사용하여 함유된 키랄 분자 잔기를 다시 한번 제거함으로써 이성질체를 분리하는데 사용할 수 있다.

<76> 본 발명은 또한 약제학적으로 적합하고 생리학적으로 허용되는 부형제, 첨가제 및/또는 활성 화합물 및 보조 물질 외에 하나 이상의 화학식 1의 화합물 및/또는 화학식 1의 화합물의 입체이성질체 및/또는 생리학적으로 허용되는 화학식 1의 화합물의 염을 유효량 함유하는 약제에 관한 것이다. 본 발명에 따르는 약제는 정맥내로, 비경구적으로, 국소적으로, 직장으로 또는 경구적으로 투여할 수 있다.

<77> 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제는 천식, 염증 및 자가면역 질환의 예방 및/또는 치료에 적합하다.

<78> 이들은, 예를 들면 류머티즘, 근육, 관절 또는 위장관의 급성 및 만성 염증, 알레르기성 호흡기 질환, 건선 또는 자가면역 질환, 예를 들면 전신성 루퍼스 홍반(SLE)), II형 당뇨병, 중증근무력증, 쇠그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 피부근염, 경피증 또는 다발성 경화증(MS)을 포함한다.

<79> 본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 약제학적으로 적합하고 생리학적으로 허용되는 부형제 및, 적합한 경우에 추가의 적합한 활성 화합물, 첨가제 또는 보조 물질과 함께 투여하기에 적합한 형태가 되도록 하는, 본 발명에 따르는 약제의 제조방법에 관한 것이다.

<80> 적합한 고형 또는 액제형 약제의 예로는 과립제, 분말제, 코팅 정제, 정제, 마이크로캡슐, 좌제, 시럽제, 액제, 현탁제, 유제, 점적제 또는 주사제가 있고 통상적인 보조제(adjuvard) 형태의 제제에는 활성 화합물의 방출을 지연시키는 제제(예: 운반체, 붕해제, 결합제, 코팅제, 팽윤제, 활택제, 윤활제, 향미제, 감미제 및 용해제)를 사용한다. 언급할 수 있는 자주 사용되는 보조제(auxiliary substances)의 예는 마그네슘 카보네이트, 티타늄 디옥사이드, 락토즈, 만니톨 및 기타 슈가, 탈크, 우유 단백질, 젤라틴, 녹말, 셀룰로즈 및 이의 유도체, 동물성 및 식물성 오일(예: 대구 간유, 해바라기 기름, 땅콩 기름 또는 참기름), 폴리에틸렌 글리콜 및 용매(예: 멸균수 및 모노하이드릭 또는 폴리하이드릭 알콜, 예를 들면 글리세롤)이다.

<81> 약제학적 제제는, 각각의 단위가 활성 성분으로서 본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물을 정해진 용량으로 함유하는 용량 단위로 제조하고 투여하는 것이 바람직하다. 정제, 캡슐제, 코팅 정제 또는 좌제와 같은 고체 용량 단위의 경우에 용량은 약 1000mg 이상일 수 있지만, 바람직하게는 약 50 내지 300mg이고, 앰풀 형태의 주사 용액의 경우에는 약 300mg 이상이지만 바람직하게는 약 10 내지 100mg이다.

<82> 화학식 1의 화합물의 활성에 따라서, 사람과 동물 둘 다에 대한 1일 투여량은, 체중이 약 70kg인 성인 환자 치료용으로 경구 투여일 경우에 활성 화합물 약 50 내지 3000mg, 바람직하게는 약 150 내지 1000mg, 주사 투여일 경우에 약 50 내지 1000mg, 바람직하게는 약 100 내지 300mg이 처방된다. 그러나, 때때로 더 많거나 적은 1일 투여량을 투여하는 것이 바람직할 수도 있다. 1일 투여량은 어떤 경우에는 단일 용량 단위 형태로 또는 몇 개의 작은 용량 단위 형태로 투여하거나, 몇몇 경우에는 세분된 용량 형태로 간격을 정해서 투여할 수 있다. 결국, 화학식 1의 화합물 및/또는 적합한 경우에 이의 생리학적으로 허용되는 염은 위에서 언급한 약제학적 투여 형태로 제조할 경우, 기타 적합한 활성 화합물, 예를 들면 혈류 촉진 물질, 혈소판 응집 억제제, 혈전 응고 억제제, 칼슘 길항제, 항고지혈증제, 신경보호제, 진통제, 진정제, 항우울제, 항염제, 항 협심증제, 강심제, 항천식 약제, 이뇨제, β-수용체 차단제와 칼슘 차단제를 포함하는 항고혈압제, 혈장 팽창제 및 기타 혈관치료제와 함께 제형화될 수도 있다.

실시예

<83> 다음에 기술하는 제조예의 구조식과 함께 융점 및 ^{1}H NMR 데이타를 표 1에 기재하였다. 구조이성질체 존재할 경우, 상대적인 배위를 구조식으로 나타낸다. NMR 스펙트럼의 δ 값은 ppm 단위이다.

<84> 실시예 1:

<85> 3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-5-하이드록시메틸-2-이속사졸린

<86> a) 3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸)벤즈알독심

<87> 옥심을 문헌[참조: Houben-Weyl: Meth. d. Org. Chem. (Methods of Orgarnic Chemistry], Vol. X/4, pp. 55 ff)]에 공지된 방법에 따라 3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸)벤즈알데히드로부터 제조한다.

<88> b) 니트릴 옥사이드의 1,3-쌍극성 고리화 첨가 반응

<89> (a)에서 제조한 알독심 24.9g(0.1mol)을 디클로로메탄 250ml에 용해시키고 3급-부틸 하이포염소산염 12.0g(0.11mol)을 냉각시키면서 적가하고 일단 적가가 완료된 후에는 혼합물을 실온에서 45분 동안 추가로 교반시킨다. 알릴 알콜 11.6g(0.2mol)을 첨가한 후, 디클로로메탄 150ml에 용해된 트리에틸아민 16.7ml(0.12mol)을 천천히 (6시간에 걸쳐) 적가한다. 혼합물을 밤새도록 교반시키고 물, 회석된 수성 시트르산 및 NaCl 용액으로 세척하며 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 감압하에 농축시킨다. 3급-부틸 메틸

에테르/석유 에테르로부터 결정화하여 결정 형태의 생성물을 수득한다.

<90> 수득량: 13.1g

<91> 실시예: 다음 표 1에 기재되어 있는 2, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 44, 48, 66, 67, 68, 69, 78, 79 및 80은 실시예 1과 유사하게 동일 반응계 내에서 제조된 니트릴 옥사이드를 상응하는 올레핀 또는 알킨으로 고리화 첨가하여 제조한다.

<92> 조생성물이 오일로서 생성될 경우, 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르 또는 에틸 아세테이트/석유 에테르 혼합물을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한 후, 결정화 할 필요가 있다.

<93> 표 1에 기재된 실시예의 합성에 있어서 특기 사항:

<94> 실시예 2에 있어서,

<95> 올레핀 구성 성분의 합성은 EP 제0220573호에 기술되어 있다.

<96> 실시예 8에 있어서:

<97> 3-비닐티오펜: CAS No. 13679-64-6

<98> 실시예 11에 있어서:

<99> 메틸 아크릴레이트에 고리화 첨가. 아미드로의 전환은 실온에서 과량의 포화 메탄올성 암모니아 용액을 사용하여 수행한다.

<100> 실시예 14에 있어서:

<101> N-(3,5-디메틸-4-하이드록시벤질)메트아크릴아미드에 고리화 첨가(합성은 DE 제3820699호에 기술되어 있다).

<102> 실시예 15에 있어서:

<103> 비 구조 선택적(non-stereoselective) 고리화 첨가 반응으로 인해 생성물은 다이아스테레오머 혼합물로 생성된다.

<104> 실시예 16 및 실시예 17에 있어서:

<105> 부타디엔 모노옥사이드에 고리화 첨가하여 수득한 라세미 에리트로/트레오 다이아스테레오머 혼합물을, 9:1 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한 후에 재결정화하여 다이아스테레오머에서 분리(실시예 16: 라세미 에리트로 이성질체, 실시예 17: 라세미 트레오 이성질체)한다.

<106> 실시예 18 내지 실시예 20에 있어서:

<107> 1-부텐-3-올에 고리화 첨가하여 수득한 라세미 에리트로/트레오 다이아스테레오머 혼합물(실시예 18)을, 5:1 석유 에테르/3급-부틸 메틸 에테르를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 다이아스테레오머에서 분리(실시예 19: 라세미 에리트로 이성질체, 실시예 20: 라세미 트레오 이성질체)한다.

<108> 실시예 21 및 실시예 22에 있어서:

<109> 1-부텐-3-올 아세테이트에 고리화 첨가하여 수득한 라세미 에리트로/트레오 다이아스테레오머 혼합물을 19:1 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 다이아스테레오머에서 분리(실시예 21: 라세미 에리트로 이성질체, 실시예 22: 라세미 트레오 이성질체)한다.

<110> 실시예 23에 있어서:

<111> 3급-부틸 아크릴레이트를 사용하여 고리화 첨가를 수행한다. 실온에서 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산을 사용하여 3급-부틸 에스테르 그룹을 제거한다. 농축시킨 후, 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로부터 생성물을 결정화할 수 있다.

<112> 실시예 35에 있어서:

<113> 올레핀 구성 성분의 합성은 EP 제0220573호에 기술되어 있다.

<114> 실시예 48에 있어서:

<115> N-3급-부톡시카보닐프로파르길아민을 사용하여 고리화 첨가를 수행한다. 이후 트리플루오로아세트산을 사용하여 N-보호 그룹을 제거한다. 메탄올/3급-부틸 메틸 에테르로부터 트리플루오로아세테이트로서 결정형의 생성물을 수득할 수 있다. 디클로로메탄을 사용하여 희석된 수성 NaOH로부터 추출하여 유리 염기를 수득하고 유기 상을 건조시키고 농축시킨다.

<116> 실시예 78에 있어서:

<117> 6-헵텐-2,4-디올을 사용하여 고리화 첨가를 수행하다. 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한 다음에 상기 용매로 결정화를 반복하여 NMR 스펙트로스코피에 의해 이성질적으로 순수한 생성물을 수득한다.

<118> 실시예 79 및 실시예 80에 있어서:

<119> 실시예 1과 유사하게 과량의 1,6-헵타디엔-4-올을 사용하여 고리화 첨가를 수행한다. 석유 에테르/에틸 아세테이트 혼합물(기울기 6:1 내지 2:1)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 다이아스테레오머에서 분리를 수행한다. NMR 스펙트로스코피에 의해 트레오/에리트로 이성질체를 분류할 수

없다.

<120> 실시예 3:

<121> 2-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일메톡시)메틸프로피온산

<122> 실시예 2에서 수득한 생성물 4.0g(0.0095mol)을 메탄올 80ml에 용해시키고 1N 수성 NaOH 25ml를 첨가하여 가수분해(TLC로 모니터한다)시킨 후, 혼합물을 1N HCl 25ml로 산성화한다. 침강 생성물을 여과하고 물로 세척한 후에 건조시킨다.

<123> 수율: 3.0g

<124> 실시예 4:

<125> N-(3-(4-하이드록시-3.5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일메톡시카보닐)글리신

<126> a) 이소시아네이트와의 반응

<127> 실시예 1에서 수득한 생성물 5.5g(0.018mol)을 디클로로메탄 5ml에 용해시키고 에틸 이소시아노아세테이트 3.2g(0.025mol)과 트리에틸아민 약 4방울을 가한 후, 혼합물을 50 내지 60℃에서 교반시키면서 가열한다. 반응이 종결(TLC로 모니터)되면 혼합물을 농축시키고 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한다.

<128> 수율: 오일성 생성물 7.2g

<129> b) 에틸 에스테르의 가수분해

<130> 실시예 a)에서 수득한 생성물 7.2g을 실시예 3에서 기술한 바와 같이, 과량의 1N NaOH로 가수분해한 후에 산성화하여 결정형으로 분리해 낸다.

<131> 수율: 4.56g

<132> 실시예 6:

<133> 3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일포스폰산

<134> 실시예 5에서 수득한 생성물 5.0g(0.013mol)을 실온에서 빙초산 중의 33% HBr 용액 약 100ml로 반응이 종결(TLC로 모니터한다)될 때까지 처리한다. 농축 후에 남은 잔류물을 3급-부틸 메틸 에테르로 전부 교반시킨다.

<135> 수율: 3.15g

<136> 실시예 7:

<137> 모노메틸 3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일포스포네이트

<138> 실시예 5에서 수득한 생성물 5.0g(0.013mol)을 실온에서 메탄올 100ml에 용해시킨다. 1N NaOH 30ml를 첨가하고 혼합물을 15시간 동안 교반(TLC로 모니터한다)한다. 혼합물을 산성화(1N HCl)한 후, 디클로로메탄으로 추출하고 물과 NaCl 포화 용액으로 세척하며 건조시키고 농축시킨다. 잔류물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다.

<139> 수율: 3.4g

<140> 실시예 21 및 실시예 22(또 다른 합성):

<141> 실시예 19 또는 실시예 20에서 수득한 생성물 1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일)에틸 아세테이트(각각 에리트로 또는 트레오 이성질체) 2.5g(0.008mol)을 디클로로메탄 100ml와 피리딘 6ml에 용해시킨다. 4-디메틸아미노피리딘 125mg을 첨가시킨 후에 디클로로메탄 10ml에 용해시킨 아세틸 클로라이드 1.35ml(0.024mol)를 얼음으로 냉각시키면서 적가하고: 반응이 종결(TLC로 모니터한다)되면 혼합물을 물, 황산수소칼륨 수용액 및 물로 세척한 후에 건조시키고 농축시킨다. 잔류 오일을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다.

<142> 실시예 33:

<143> 에틸(1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일)-1-메틸에톡시)아세테이트

<144> 무수 디메틸포름아미드 40ml에 용해시킨, 실시예 29에서 수득한 생성물 10.0g(0.03mol)을 보호 가스하에 얼음으로 냉각시키면서 무수 디메틸포름아미드 30ml 중의 나트륨 수소화물 1.06g(0.044mol) 현탁액에 적가한다. 냉각시키지 않고 30분 후, 무수 디메틸포름아미드 30ml에 용해시킨 에틸 브로모아세테이트 10.8g(0.044mol)을 적가한 다음에 4시간 동안 추가로 교반시킨다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하며 물로 세척시킨 후에 건조시키고 농축시킨다. 오일성 잔류물을 석유 에테르로 결정화한다.

<145> 수율: 6.8g

<146> 실시예 34:

<147> (1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일)-1-메틸에톡시)아세트산

<148> 실시예 33에서 수득한 생성물 3.7g(0.009mol)을 실시예 3과 유사하게 가수분해시킨다.

<149> 수율: 2.9g

<150> 실시예 36:

<151> 2-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메톡시)-2-메틸프로피온산

<152> 실시예 35에서 수득한 생성물 9.5g(0.023mol)을 실시예 3과 유사하게 가수분해시킨다.

<153> 수율: 6.6g

<154> 실시예 37:

<155> N-메틸하이드록사모일-2-((3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸-페닐)이속사졸-5-일메톡시)-2-메틸프로피오네이트

<156> 실시예 36에서 수득한 생성물 4.0g(0.01mol)을 문헌(EP 0 199 151)에 기재되어 있는 방법과 유사하게 옥살릴 클로라이드와 N-메틸-하이드록실아민을 사용하여 유도체화한다. 생성물을 3급-부틸 메틸 에테르로 결정화한다.

<157> 수율: 2.7g

<158> 실시예 38:

<159> 2-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메톡시)-N-(1H-테트라졸-5-일)이소부티르아미드

<160> 실시예 36에서 수득한 생성물 6.0g(0.015mol)을 문헌(J. Org Chem. 34 (1969), 2766-2767)에 기재되어 있는 방법과 유사하게 무수 피리딘 중의 실리콘 테트라클로라이드 1.7ml(0.015mol)과 5-아미노테트라졸 1.25g(0.015mol)을 사용하여 유도체화한다. 생성물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다.

<161> 수율: 3.9g

<162> 실시예 39:

<163> N-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메톡시카보닐)글리신 에틸 에스테르

<164> 실시예 24에서 수득한 생성물 14.0g(0.046mol)을 실시예 4a와 유사하게 반응시킨다. 1:4 3급 부틸 메틸 에테르/석유 에테르를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 정제한다. 수율: 16.4g.

<165> 실시예 40:

<166> N-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메톡시카보닐)글리신

<167> 실시예 39에서 수득한 생성물 7.1g(0.06mol)을 실시예 3과 유사하게 가수분해시킨다. 수율: 4.1g.

<168> 실시예 41:

<169> N-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일프로폭시카보닐)글리신 에틸 에스테르

<170> 실시예 26에서 수득한 생성물 8.0g(0.024mol)을 실시예 4a)와 유사하게 반응 시킨다. 잔류 오일을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화하여 정제한다.

<171> 수율: 6.1g.

<172> 실시예 42:

<173> N-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일프로폭시카보닐)글리신

<174> 실시예 41에서 수득한 생성물 4.0g(0.0089mol)을 실시예 3과 유사하게 가수 분해시킨다. 수율: 2.8g.

<175> 실시예 43:

<176> N-(2-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일에톡시카보닐)글리신

<177> 실시예 25에서 수득한 생성물 6.25g을 실시예 4a와 유사하게 반응시킨다. 잔류 생성물을 실시예 3과 유사하게 가수분해시키고 3급-부틸 메틸 에테르를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한 후, 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화하여 정제한다. 수율: 3.8g.

<178> 실시예 45:

<179> 3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일프로피온산

<180> 실시예 44에서 수득한 생성물 4.3g(0.011mol)을 실시예 3과 유사하게 가수분해시킨다. 수율: 3.0g

<181> 실시예 46:

<182> 3-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일)-N-(1H-테트라졸-5-일)프로피온아미드

<183> 실시예 45에서 수득한 생성물 7.0g(0.02mol)을 실시예 38과 유사하게 무수 피리딘 중의 실리콘 테트라클로라이드와 5-아미노테트라졸을 사용하여 유도체화한다. 생성물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다. 수율: 6.5g.

<184> 실시예 47:

<185> 3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일아크릴산

<186> a) 알데히드를 형성하기 위한 스원 산화

<187> 옥살릴 클로라이드 25.4g(0.2mol)을 -60℃에서 보호 가스하에 무수 디클로로메탄 250ml에 도입한 후에 무수 디클로로메탄 20ml에 용해시킨 디메틸 설폭사이드 31.2ml(0.044mol)를 적가한다. 30분 후, 무수 디클로로메탄 200ml/디메틸포름아미드 20ml에 용해시킨, 실시예 24에서 수득한 생성물 30.3g(0.1mol)을 -50℃에서 45분 이내에 적가한 후, 혼합물을 20분 동안 교반시킨다. 트리에틸아민 55.6ml(0.4mol)을 첨가한 후, 냉각시키는 것을 멈추고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 물, 희석된 수성 시트르산 및 NaCl 용액으로 세척하며 건조시키고 농축시킨다. 잔류 오일은 1:9 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고 석유 에테르로 결정화하여 정제한다. 수율: 16.4g.

<188> b) 올레핀화

<189> 나트륨 수소화물 0.77g(0.032mol)을 0℃에서 보호 기체하에 무수 테트라하이드로푸란 40ml에 도입하고 무수 테트라하이드로푸란 50ml에 용해시킨 메틸 디에틸 포스포노아세테이트 5.05g(0.024mol)을 적가한 후, 수득한 현탁액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음에 무수 테트라하이드로푸란 50ml에 용해시킨 실시예 47a)에서 수득한 생성물 4.8g(0.016mol)을 적가하고 혼합물을 2시간 동안 추가로 교반시킨 후, 얼음 물에 부어서 디클로로메탄으로 여러번 추출하고 물로 세척시키며 건조시키고 농축시킨다. 생성물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다. 수율: 4.2g.

<190> c) 가수분해

<191> 실시예 47b)에서 수득한 생성물 3.7g(0.01mol)을 실시예 3과 유사하게 가수 분해시킨다. 수율: 3.3g.

<192> 실시예 49:

<193> N-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메틸)트리플루오로메탄설폰아미드

<194> 무수 디클로로메탄 50ml에 용해시킨 실시예 48에서 수득한 염기형 생성물 3.6g(0.012mol)을 얼음으로 냉각시키면서 도입하고 트리플루오로메탄설폰산 무수물 3.95g(0.014mol)과 N-에틸모르폴린 2.2ml(0.017mol)을 가한 후, 혼합물을 밤새도록 교반시키고 물, 희석된 수성 시트르산 및 NaCl 용액으로 세척시키며 건조시키고 농축시킨다. 잔류 오일은 3:1 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화하여 정제한다. 수율: 2.1g.

<195> 실시예 50:

<196> 에틸 N-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메틸)옥살라메이트

<197> 실시예 39에서 수득한 염기형 생성물 9.1g(0.03mol)을 문헌(J. Med Chem, 34 (1991), 600)에 기재된 방법과 유사하게 무수 테트라하이드로푸란에서 얼음으로 냉각시키면서 에틸(클로로포르밀)포르메이트 3.9ml(0.035mol)과 트리에틸아민 9.7ml(0.07mol)로 아실화한다. 물을 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 추출하고 물, 희석된 수성 시트르산 및 NaCl 용액으로 세척한 다음에 건조시키고 농축시킨다. 잔류 오일을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다. 수율: 9.1g.

<198> 실시예 51:

<199> N-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메틸)옥살람산

<200> 실시예 50에서 수득한 생성물 5.0g(0.012mol)을 실시예 4b)와 유사하게 가수 분해시킨다. 오일로서 수득한 생성물을 디클로로메탄으로 추출하여 분리하고 물과 NaCl 용액으로 세척시키며 건조시키고 농축시킨다. 잔류하는 무정형 생성물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다. 수율: 3.4g.

<201> 실시예 52:

<202> 5-메틸이속사졸-4-카복실산(3-(4-하이드록시-3,4-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메틸)아미드

<203> 실시예 48에서 수득한 염기형 생성물 5.0g(0.0165mol)을 얼음으로 냉각시키면서 N-에틸모르폴린 2.2ml(0.017mol)과 함께 무수 테트라하이드로푸란 80ml에 도입한 후, 테트라하이드로푸란 10ml에 용해시킨 5-메틸이속사졸-3-일카보닐 클로라이드 2.5g(0.017mol)을 적가한 다음에 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시킨다. 얼음물을 첨가시키고 디클로로메탄으로 추출한 후, 물, 희석된 수성 시트르산 및 NaCl 용액으로 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 수득한 오일을, 1:1 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고 석유 에테르로 결정화하여 정제한다. 수율: 4.9g.

<204> 실시예 53:

<205> 2-시아노-3-하이드록시부트-2-엔카복실산 (3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메틸)아미드

<206> 실시예 52에서 수득한 생성물 4.0g(0.01mol)을 무수 테트라하이드로푸란 50ml에 용해시키고 1N NaOH 20ml를 얼음으로 냉각시키면서 가하여 반응이 종결(TLC로 모니터한다)되면, 혼합물을 1N HCl 22ml로 산성화하고 디클로로메탄으로 추출한 후에 세척하고 건조시키고 농축시킨다. 잔류물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다. 수율: 3.3g

<207> 실시예 54:

<208> 에틸 (3-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메틸)우레이도)아세테이트

<209> 실시예 48에서 수득한 염기형 생성물 14.2g(0.047mol)을 물질 그 자체로서 50 내지 60℃에서 교반시키면서 에틸 이소시아노아세테이트 6.5g(0.05mol)과 함께 가열한다. 반응이 종결(TLC로 모니터한다)되면, 혼합물을 농축시키고 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다. 수율: 11.3g.

<210> 실시예 55:

<211> L-페닐알라닌-N-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-이속사졸-5-일메틸)아미드 하이드로클로라이드

<212> a) N-3급-부톡시카보닐페닐알라닌을 사용한 아실화

<213> N-3급-부톡시카보닐페닐알라닌 5.3g(0.02mol)을 무수 테트라하이드로푸란 100ml에 용해시키고 디사이클로헥실카보디이미드 4.5g(0.022mol)과 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물 3.1g(0.02mol)을 가하고 혼합물을 약 45분 동안 교반시킨다. 침강된 우레아를 여과시킨다. N-에틸모르폴린 2.3ml(0.018mmol)을 가한 후, 테트라하이드로푸란 50ml에 용해시킨 실시예 48에서 수득한 생성물 6.25g(0.015mol)을 적가한다. 4시간 후, 에틸 아세테이트를 가하고 0.1N HCl과 NaCl 포화 용액으로 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 조생성물을 실리카 겔(3급-부틸 메틸 에테르)상에서 크로마토그래피하여 추가로 정제시킨다. 수율: 오일로서 N-3급-부톡시카보닐-보호된 생성물 8.9g.

<214> b) 보호 그룹의 제거

<215> 보호 그룹의 제거 및 염화수소로의 전환은 디클로로메탄(150ml) 중의 트리플루오로아세트산(25ml)으로 처리하고 농축시키고 에테르성 염화수소산을 가한 후에 여러번 증발시킨 다음에 석유 에테르로 전부 교반시킴으로써 수행된다. 수율: 무정형 염화수소 6.3g.

<216> 실시예 56:

<217> (3-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일메틸)우레이도)아세트산

<218> 실시예 54에서 수득한 생성물 6.5g(0.015mol)을 실시예 3과 유사하게 가수분해시킨다. 수율: 5.7g.

<219> 실시예 57:

<220> 디에틸 2-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일)비닐포스포네이트

<221> 문헌(J Med Chem, 32 (1989), 2171)에 기재된 방법에 따라 무수 테트라하이드로푸란에서 실시예 47a)에서 수득한 생성물 6.4g(0.021mol), 테트라에틸메틸렌디포스포네이트 6.25ml(0.025mol) 및 2.5M 부틸리튬 용액 9.6ml(0.024mol)로 반응을 수행한다. 반응 종결 후, 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 디클로로메탄으로 여러번 추출한 후, 물로 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 생성물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다. 수율: 7.9g.

<222> 실시예 58:

<223> 2-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일)비닐포스폰산

<224> 실시예 57에서 수득한 생성물 4.0g(0.009mol)을 보호 가스하에 실온에서 무수 디클로로메탄 300ml에서 트리메틸브로모실란 3.9ml(0.03mol)와 함께 반응이 종결(TLC로 모니터한다)될 때까지 교반시킨다. 물 0.5ml를 가한 후, 혼합물을 농축시키고 잔류물을 메탄올에서 여러번 인취하고 감압하에 농축시킨다. 오일을 결정성 잔류물이 남을 때까지 3급-부틸 메틸 에테르로 교반시킨다. 수율: 3.0g.

<225> 실시예 59:

<226> 3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-5-아세틸이속사졸

<227> 실시예 28에서 수득한 생성물 5.0g(0.016mol)을 실시예 47a)와 유사하게 스원 산화에 사용한다. 수율: 3.88g.

<228> 실시예 60:

<229> 3-(4-피리딜)-5-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린

<230> a) 2,6-디-3급-부틸-4-비닐페놀

<231> 올레핀의 합성은 문헌[참조: P. Grosso, O. Vogl: J. Macromol. Sci. Chem., A23 (1986), 1041-1056]에 공지되어 있다.

<232> b) 니트릴 옥사이드 전구체로서의 하이드록사모일 클로라이드

<233> 4-피리딜하이드록사모일 클로라이드 하이드로클로라이드를 문헌(Bull Soc Chim France (1962), 2215)에 기재된 방법과 유사하게 피리딘-4-카브알독심을 염소화함으로써 제조한다.

<234> c) 고리화 첨가

<235> 실시예 a)에서 수득한 생성물 11.6g(0.05mol)과 실시예 60b)에서 수득한 생성물 9.7g(0.05mol)을 디클로로메탄 500ml에 도입하고 디클로로메탄 200ml 중의 트리에틸아민 20.9ml(0.15mol) 용액을 6시간 이내에 적가한다. 작업은 실시예 1에서와 같이 수행한다. 수율: 13.1g.

<236> 실시예 61:

<237> 3-(2-티아졸릴)-5-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린

<238> 2-티아졸릴카브알독심(제조: A. Dondoni, Synthesis (1987), 998-1001) 5g(0.039mol)을, 실시예 1에서 기술한 바와 같이 디클로로메탄/디메틸포름아미드(1:1) 중의 3급-부틸 하이포클로라이드를 사용하여 염소화한 후, 실시예 60a)에서 수득한 올레핀 16.3g(0.07mol)을 가하고 실시예 1에 따라서 고리화 첨가시킨다. 잔류 오일을 1:2 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고 메탄올/약간의 물로 결정화하여 정제한다. 수율: 6.4g.

<239> 실시예 62:

<240> 3-카복시-5-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린

<241> a) 니트릴 옥사이드 전구체로서 하이드록사모일 클로라이드

<242> 에틸 클로록시이미노아세테이트를 문헌(G S Skinner, J Am Chem Soc, 46(1924), 731)에 기재된 방법에 의해 글리신 에틸 에스테르로부터 제조한다.

<243> b) 에톡시카보닐니트릴 옥사이드를 사용한 고리화 첨가

<244> 디클로로메탄 80ml에 용해시킨 실시예 62a)에서 수득한 생성물 4.55g(0.03mol)을 6시간 이내에 디클로로메탄 100ml 중의 실시예 60a)에서 수득한 올레핀 4.65g(0.02mol)과 트리에틸아민 5.6ml(0.04mol) 용액에 가한다. 실시예 1에 따라서 작업을 수행한다. 수율: 4.8g.

<245> c) 에틸 에스테르의 가수분해

<246> 실시예 3과 유사하게 가수분해와 작업을 수행한다. 실시예 62b에서 수득한 생성물 6.0g(0.017mol)로부터 결정성 카복실산 3.55g을 수득한다.

<247> 다음 실시예 63과 실시예 65의 고리화첨가 단계에 있어서, 무카이야마(J Am Chem Soc, 82 (1960), 5339-5342)법에 따라 이소시아네이트를 사용하여 니트로부티르산 구성 성분을 탈수반응시킨다. 아크릴산 유도체와 니트로메탄으로부터 시작하는 합성 경로는, 시판되지 않고 3급-부틸 니트로부티레이트의 경우용으로 다음에 기재된 유도체에 대표적이다. 상응하게 치환된 비닐포스폰산과 비닐포스핀산의 에스테르를 사용할 경우, 이 방법을 4-니트로-프로필포스핀산과 4-니트로프로필포스폰산의 유도체에도 적용시킬 수 있다.

<248> 실시예 63:

<249> 5-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-3-일프로피온산

<250> a) 3급-부틸 니트로부티레이트

<251> 3급-부틸 아크릴레이트 537ml(3.7mol)를 욕 온도 70℃에서 도입된 용액 니트로메탄 2.0ℓ와 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)에 적가하고 약간의 아크릴산으로 인해 기울어질 수 있는 pH를 적합한 양의 DBU를 첨가하여 일정하게 유지시킨다. 발열 반응이 진정(90℃로 온도 증가)된 후, 혼합물을 60분 동안 냉각시키고 희석된 수성 염산과 물로 여러번 세척시키고 건조시키며 감압하에 농축시켜 적갈색 오일 660g을 수득하여 증류(bp5: 90℃)하여 추가로 정제시킨다.

<252> 다음 니트로 화합물을 동일한 경로에 의해 제조한다: 3-니트로프로필포스폰 산의 디메틸 및 디에틸 에스테르(비닐포스폰산 에스테르로부터 진행), 에틸 3-니트로프로필-p-메틸포스피네이트(에틸 비닐-p-메틸포스피네이트로부터 진행)

<253> b)고리화첨가

<254> 실시예 60a)에서 수득한 올레핀 7.0g(0.03mol)을 50℃에서 톨루엔 80ml 중의 트리에틸아민 0.5ml와 페닐렌 디이소시아네이트 6.4g(0.04mol)에 초기 도입한다. 다음 a)에 기술한 3급-부틸 4-니트로부티레이트 7.6g(0.04mol)과 트리에틸아민 0.2ml를 톨루엔 80ml에 용해시키고 5시간 이내에 적가한다. 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반시키고 침강된 우레아를 흡입 여과하고 디클로로메탄으로 세척한다. 농축시킨 후, 잔류하는 오일성 조생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(용출액: 석유 에테르/3급-부틸 메틸 에테르 혼합물)로 추가로 정제시킨다.

<255> c) 카복실 보호 그룹의 제거

<256> b)에서 수득한 생성물 5g(0.012mol)을 디클로로메탄 80ml에서 실온에서 트리플루오로아세트산 20ml를 가지고 반응이 종결(약 3시간)될 때까지 처리한다. 농축시킨 후, 잔류물을 3급-부틸 메틸 에테르로 전부 교반하여 결정성 생성물 3.6g을 수득한다.

<257> 실시예 64:

<258> 5-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸)페닐-2-이속사졸린-3-프로피온산-N-(1H-테트라졸-5-일)아미드

<259> 실시예 38에 따라서 무수 피리딘 중의 실리콘 테트라클로라이드와 5-아미노 테트라졸을 사용하여 실시예 63에서 수득한 생성물 5.0g(0.15mol)을 유도체화한다. 생성물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다. 수율: 3.5g.

<260> 실시예 65:

<261> (2-(5-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-3-일)에틸)메틸포스핀산

<262> 실시예 63에 따라서 에틸 3-니트로프로필-p-메틸-포스피네이트로부터 진행하여 고리화첨가를 수행한다. 포스핀산에스테르 그룹을 알칼리 조건하에 실시예 7에 따라서 분해시킨다.

<263> 실시예 70:

<264> L-페닐알라닌-1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-이속사졸-5-일)에틸 에스테르 하이드로클로라이드

<265> a) N-3급-부톡시카보닐페닐알라닌을 사용한 아실화

<266> N-3급-부톡시카보닐페닐알라닌 2.65g(0.01mol)을 무수 테트라하이드로푸란 50ml에 용해시키고 1-하이드록시벤조트리아졸 1.53g(0.01mol)과 디사이클로헥실카보디이미드 2.27g(0.011mol)을 가하고 혼합물

을 약 45분 동안 교반시킨다. 4-디메틸아미노피리딘 0.12g을 가한 후, 테트라하이드로푸란 25ml에 용해시킨 실시예 28에서 수득한 생성물 3.17g(0.01mol)을 적가한다. 2시간 후, 다음 작업을 수행한다: 에틸 아세테이트를 가하고 0.1N NaOH, 0.1N HCl 및 NaCl 포화 용액으로 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 조생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(석유 에테르/3급-부틸 메틸 에테르 5:1)하여 추가로 정제한다. 수율: N-3급-부톡시카보닐 보호된 생성물 3.15g.

<267> b) 보호 그룹의 제거

<268> 보호 그룹의 제거와 염화수소로의 전환은 디클로로메탄(50ml) 중의 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리하고 농축시키며 에테르성 HCl 첨가 후에 여러번 증발시킨 다음에 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 전부 교반함으로써 수행된다.

<269> 수율: 2.2g.

<270> 실시예 71 및 실시예 72:

<271> L-페닐알리닌-1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-이속사졸-5-일)에틸 에스테르 하이드로클로라이드

<272> a) 보호 그룹의 제거

<273> 실시예 70a)에서 수득한 생성물 3.0g을 트리플루오로아세트산으로 처리(실시예 70b와 유사)한다. 수율: 조생성물 2.8g.

<274> b) 이성질체의 분리

<275> 1% 트리에틸아민 존재하에 1:10 디클로로메탄/3급-부틸 메틸 에테르를 사용하여 실리카 겔 상에서 여러번 크로마토그래피하여 조생성물을 다이아스테레오머에서 분리한다. 수율: 각 경우에 오일성 생성물 0.7 내지 0.8g, 아래에 이성질체 A(고 Rf 값), 및 B(저 Rf 값)로서 명명. HPLC에 의해 측정된 순도는 각 경우에 95%를 초과한다. 이성질체 둘 다를 실시예 70b)에 기술된 바와 같이 염화수소로 전환 시킨다. 각각의 이성질체를 디클로로메탄/3급-부틸 메틸 에테르로 결정화할 수 있다.

<276> 실시예 71 (이성질체 A): $[\alpha]_D^{20}$ = + 56.1° (에탄올에서 c=1)

<277> 실시예 72 (이성질체 B): $[\alpha]_D^{20}$ = - 30.8° (에탄올에서 c=1)

<278> 실시예 73:

<279> L-페닐알라닌-1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸릴-5-일)에틸 에스테르 하이드로클로라이드

<280> a) N-3급-부톡시카보닐페닐알라닌을 사용한 아실화

<281> 실시예 70a)에 따라서 실시예 19에서 수득한 생성물(라세미 에리트로 이성질체) 3.2g(0.01mol)으로부터 시작하여 합성을 수행한다.

<282> 수율: N-3급-부톡시카보닐-보호 생성물 3.5g

<283> b)보호 그룹의 제거

<284> 실시예 70b)와 유사하게 보호 그룹을 분해시킨다.

<285> 수율: (라세미 이속사졸린을 사용하여) 이성질체 혼합물 2.6g.

<286> 실시예 74 및 실시예 75:

<287> L-페닐알라닌-1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-이속사졸린-5-일)에틸 에스테르 하이드로클로라이드

<288> a) 이성질체의 분리

<289> 5:1 석유 에테르/3급-부틸 메틸 에테르를 사용하여 실리카겔 상에서 반복적으로 크로마토그래피하여 실시예 73a)에서 수득한 생성물 2.5g을 다이아스테레오머에서 분리한다. 수율: 각 경우에 오일성 생성물 0.6 내지 0.7g, 아래에 이성질체 A(고 Rf 값)과 B(저 Rf 값)로서 명명 HPLC에 의해 측정된 순도는 각 경우에 95%를 초과한다.

<290> b) 보호 그룹의 제거

<291> 보호 그룹의 제거 및 하이드로클로라이드로의 전환을 실시예 70b)에 기술한 바와 같이 이성질체 둘 다에 대해서 수행한다.

<292> 실시예 74 (이성질체 A): $[\alpha]_D^{20}$ = + 31.6° (에탄올에서 c=1)

<293> 실시예 75 (이성질체 B): $[\alpha]_D^{20}$ = - 59.7° (에탄올에서 c=1)

<294> 실시예 76:

<295> 글리신-1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일)에틸 에스테르 하이드로클로라이드

<296> 실시예 70에 따라서 N-BOC-글리신 2.1g(0.012mol)과 실시예 28에서 수득한 생성물 3.2g(0.01mo

l)으로부터 시작하여 합성을 수행한다. 보호 그룹의 제거와 염화수소로의 전환 후에 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로부터 무정형 고체 생성물을 수득한다. 수율: 2.6g.

<297> 실시예 77:

<298> 글리신-1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일)메틸 에스테르 하이드로클로라이드

<299> N-BOC-글리신 2.1g(0.012mol)과 실시예 19에서 수득한 생성물(라세미 에리트로 이성질체)로부터 시작하여 실시예 70에 따라서 합성을 수행한다. 보호 그룹의 제거 및 염화수소로의 전환 후에 무정형 고체 생성물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로부터 수득한다. 수율: 2.3g.

<300> 실시예 81:

<301> 1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일)에틸 헥사데카노에이트(에리트로 이성질체)

<302> 실시예 19에서 수득한 생성물 3.2g(0.01mol)을 테트라하이드로푸란 60ml에 용해시킨다. 4-디메틸아미노피리딘 125mg과 N-에틸 모르폴린 3.05ml(0.024mol)를 가한 후, 테트라하이드로푸란 30ml에 용해시킨 헥사데카노일 클로라이드 5.5g(0.02mol)을 얼음으로 냉각시키면서 적가하고 반응 종결(TLC로 모니터한다)후, 혼합물을 물, 황산수소칼륨 수용액 및 물로 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 석유 에테르/3급-부틸 메틸 에테르를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 잔류 오일을 정제시킨다: 수율: 1.9g.

<303> 실시예 82:

<304> 디-O-아세틸-L-타르타르산-N-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일)메틸아미드

<305> 실시예 48에서 수득한 생성물 4.2g(0.01mol)을 테트라하이드로푸란 250ml 중의 4-디메틸-아미노피리딘 0.12g과 N-에틸모르폴린 4.5ml(0.035mol)와 함께 초기 도입하고 테트라하이드로푸란 60ml에 용해시킨 (+)-디-O-아세틸-L-타르타르산 언하이드라이드 3.3g(0.015mol)을 실온에서 교반시키면서 0.5시간 이내에 적가한다. 실온에서 4시간 후, 1N HCl 50ml, 물 500ml 및 에틸 아세테이트 500ml를 적가하고 상을 분리시킨 후, 물과 NaCl 포화 용액으로 세척한 다음 건조시키고 농축시킨다. 잔사를, 3급-부틸 메틸 에테르를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 후, 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화한다. 수율: 4.9g: $[\alpha]^{20}_{D}$ = -1.4° (에탄올에서 c=1)

<306> 실시예 83:

<307> N-[(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)이속사졸-5-일)메틸]-L-타르타르아미드

<308> 실시예 82에서 수득한 생성물 1.56g(0.03mol)을 메탄올 200ml에 용해시키고 미세하게 분쇄된 탄산칼륨 0.84g(0.06mol)을 가한다. 혼합물을 밤새도록 교반시키고 수성 시트르산으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 여러번 추출한다. 증발로 건조시키고 농축시킨 후에 남은 오일을 결정화한다.

<309> 수율: 1.25g: $[\alpha]^{20}_{D}$ = + 21.5° (에탄올에서 c=1)

<310> 실시예 84:

<311> 1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일)에틸 3-옥소부티레이트

<312> 실시예 19에서 수득한 생성물 1.6g을 4-디메틸아미노피리딘 약 1.5mg과 함께 얼음으로 냉각시키면서 무수 테트라하이드로푸란 80ml에 용해시키고 테트라하이드로푸란 15ml에 용해시킨 디케텐 0.46ml(0.006mol)를 적가한다. 1시간 후, 얼음욕을 제거하고 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반시킨다. 혼합물을 농축시킨 후, 잔류물을 물/에틸 아세테이트에서 인취하고 유기 상을 건조시키고 농축시킨다. 이후, 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로부터 결정화한다.

<313> 수율: 담황색 결정 1.05g.

<314> 실시예 85:

<315> 디페닐 1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일)에틸 포스페이트

<316> 실시예 19에서 수득한 생성물 3.2g(0.01mol)을 4-디메틸아미노피리딘 0.12g과 N-에틸모르폴린 1.4ml(11mol)와 함께 무수 테트라하이드로푸란 60ml에 용해시키고 테트라하이드로푸란 10ml에 용해시킨 디페닐 클로로포스페이트 2.95g(11mol)을 실온에서 적가한다. 4시간 후, 수성 시트르산과 에틸 아세테이트를 가하고 유기상을 건조시키고 농축시키며 잔류물을 결정화한다.

<317> 수율: 결정성 생성물 4.7g.

<318> 실시예 86 및 실시예 87:

<319> 1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일) 에틸 4-(4-모르폴리노)메틸벤조에이트 하이드로클로라이드, 86: 에리트로 및 87: 트레오 이성질체

<320> a) 4-클로로메틸벤조일부트-3-엔-2-일 에스테르

<321> 라세미 1-부텐-3-올 7.2g(0.1mol)을 24시간 동안 무수 테트라하이드로푸란 200ml 중의 4-클로로메틸벤조일 클로라이드 20.5g(0.108mol), N-에틸모르폴린 14g(0.11mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 1.2g과 함께 교반시킨다. 디클로로메탄과 수성 시트르산을 가한 후, 상을 분리하여 유기상을 물로 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 석유 에테르로 침지시키고 소량의 침강된 고체를 여과로 제거한다. 농축시킨 후, 생성물을 오일로서 분리한다.

<322> b) 알독심 7.5g(0.03mol)과 실시예 86a)에서 수득한 생성물 7.6g(0.034mol)로부터 시작하여 실시예 1과 유사하게 반응을 수행한다. 처음에 오일 형태인 조생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 9:1)로 추가로 정제시킨다.

<323> 수율: 라세미 에리트로/트레오 이성질체 혼합물 3.7g.

<324> c) 모르폴린과의 반응

<325> b)에서 수득한 생성물 3.6g(7.6mol)을 아세톤에 용해시키고 모르폴린 1.3ml(0.015mol)와 요오드화칼륨 0.27g(1.6mol)을 가하고 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반시킨다. 농축시킨 후, 잔류물을 물/에틸 아세테이트에서 인취하고 유기 상을 물로 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 다이아스테레오머 혼합물(이성질체 비, 약 60:40)로서 생성물 4g이 잔류한다.

<326> d) 이성질체 분리

<327> 실시예 c)에서 수득한 조생성물을 3급-부틸 메틸 에테르 약 200ml에 용해시키고 5M 에탄올성 염산 8ml와 디클로로메탄 약 30ml를 가한다. 침강된 염화수소를 분리하고 처음에 에리트로 다이아스테레오머를 결정화하면서 이소판올로부터 재결정화하고, 이 다이아스테레오머를 이소프로판올로부터 추가로 결정화하여 다이아스테레오머 비가 >95.5가 되도록 증가시킨다.

<328> 수율: 0.75g

<329> 풀링된 모액으로부터 결정화를 반복하여 트레오 다이아스테레오머를 분리할 수도 있다.

<330> 실시예 88:

<331> L-티로실 1-(3-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐)-2-이속사졸린-5-일)에틸 에스테르, 라세미 5,5'-에리트로 이성질체 혼합물

<332> a) N,O-디-3급-부톡시카보닐-L-티로신으로 아실화

<333> N,O-디-3급-부톡시카보닐-L-티로신 7.6g(0.02mol)을 무수 테트라하이드로푸란 100ml에 용해시키고 1-하이드록시벤조트리아졸 2.7g(0.02mol)과 디사이클로헥실카보디이미드 4.5g(0.022mol)을 가한 후, 혼합물을 약 45분 동안 교반시키고 침강된 우레아를 여과로 제거한다. N-에틸모르폴린 2.3ml(0.018mol)와 디메틸아미노피리딘 0.24g(0.002mol)을 가하고 테트라하이드로푸란 80ml에 용해시킨 실시예 19에서 수득한 생성물 4.8g(0.015mol)을 적가한다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시킨 후, 에틸 아세테이트를 가하고 0.1N NaOH와 0.1N HCl 및 NaCl 포화 용액으로 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 조생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르)하여 추가로 정제시킨다.

<334> 수율: 오일로서 N-3급-부톡시카보닐-보호된 생성물 10.5g.

<335> b) 보호 그룹의 제거

<336> 보호 그룹을 실시예 70b)와 유사하게 제거한다. 염기를 유리시킨 후, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(3급-부틸 메틸 에테르/디클로로메탄/메탄올, 10:9:1)하여 추가 정제를 수행한다.

<337> 수율: 무정형 고체 1.6g.

<338> 실시예 89:

<339> 3-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐)-5-(1,2-디하이드록시-에틸)-2-이속사졸린, 라세미 에리트로 이성질체

<340> 실시예 16에서 수득한 생성물 2.9g을 디옥산 50ml와 물 50ml에 용해시킨 후, 70% 수성 과염소산 0.75ml를 가하고 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시킨다. 5% 탄산나트륨 수용액 20ml와 물 150ml를 가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 반복해서 추출하여 유기 상을 세척하고 건조시키며 농축시킨다. 생성물을 3급-부틸 메틸 에테르/석유 에테르로 결정화하여 순수한 형태로 수득한다. 수율: 1.3g.

<341> 실시예 90:

<342> 3-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐)-5-(1,2-디하이드록시-에틸)-2-이속사졸린, 라세미 트레오 이성질체

<343> 실시예 89와 유사하게 실시예 17에서 수득한 생성물 2.4g으로부터 시작하여 수행한다.

<344> 수율: 결정성 생성물 1.25g.

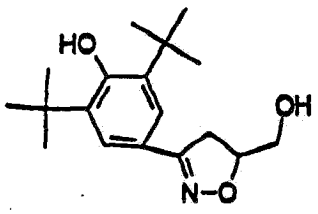
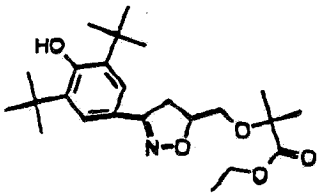
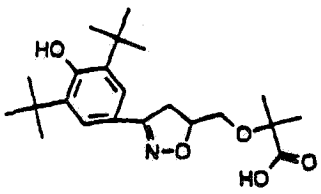
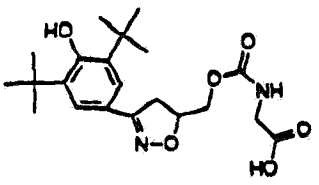
<345> 실시예 91:

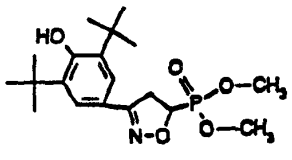
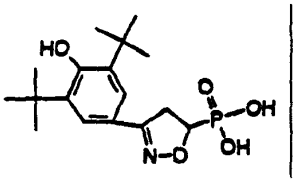
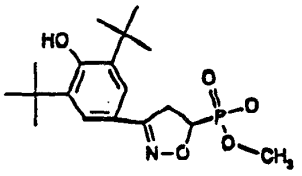
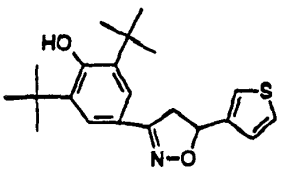
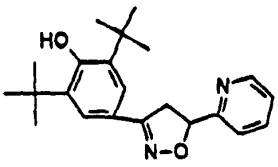
<346> 1-(3-(4-하이드록시-3,5-디-3급-부틸페닐)-2-이속사졸린-5-일)에틸 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)벤조에이트 디하이드로브로마이드, 에리트로 이성질체

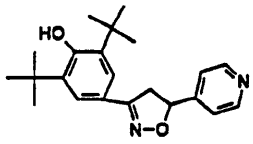
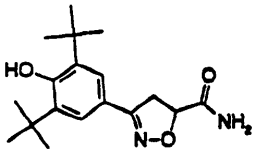
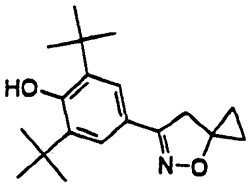
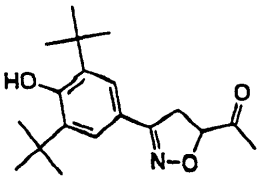
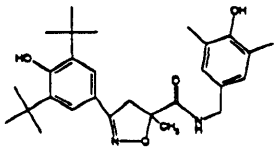
<347> 실시예 86과 유사하게 수행한다. 다이아스테레오머를 단계 b)에서 분별 결정화로 증가시킨다. 단계 c)에서, N-메틸피페라진을 모르폴린 대신에 사용한다. 하이드로브로마이드를 침강시킨 후에 단계 b)에서 이성질체 증가는 >95%이다.

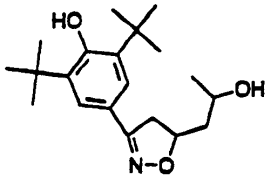
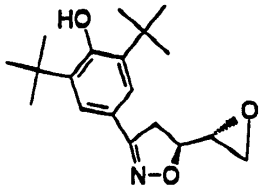
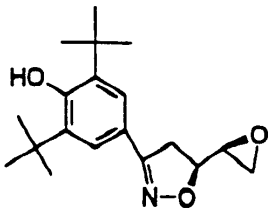
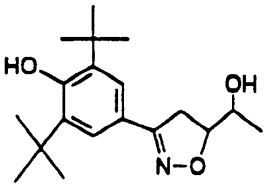
<348> 수율: 단계 b)의 4.7g으로부터 시작한 에리트로 생성물 1.9g.]

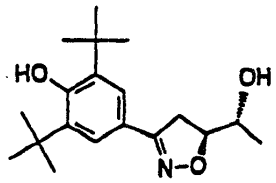
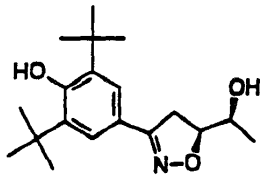
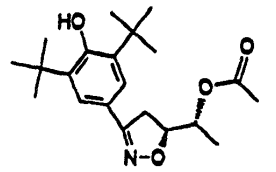
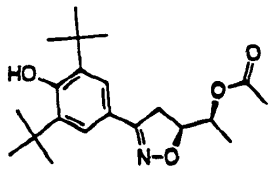
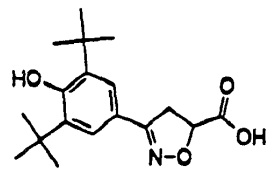
<349> [표 1]

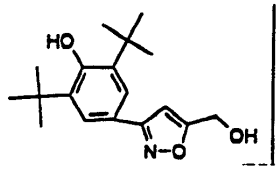
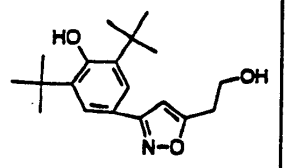
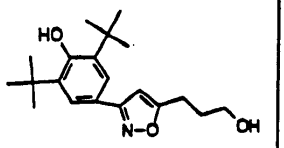
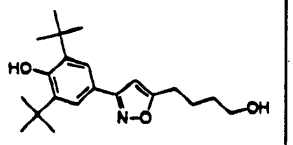
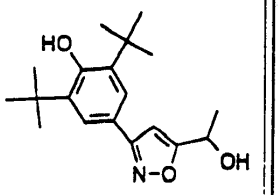
Example	Structure	Solvent	^{1}H NMR	M.p. (°C)
1		$CDCl_3$	1.45 (s, 18H) 2.05 (tb, 1H) 3.16-3.45 (m, 2H) 3.55-3.95 (m, 2H) 4.83 (m, 1H) 5.49 (s, 1H) 7.5 (s, 2H)	132-135
2		$CDCl_3$	1.26 (t, 3H) 1.43-1.46 (sb, 24H) 3.3-3.68 (m, 4H) 4.18 (q, 2H) 4.86 (m, 1H) 5.49 (s, 1H) 7.52 (s, 2H)	86-88
3		$CDCl_3$	1.46 (s, 18H) 1.48 and 1.50 (in each case s, 3H) 3.15-3.52 (m, 2H) 3.61 (d, 2H) 4.89 (m, 1H) 5.50 (s, 1H) 7.50 (s, 2H)	183-186
4		$CDCl_3$	1.39 (s, 18H) 3.05-3.70 (m, 4H) 3.95-4.19 (m, 2H) 4.82 (m, 1H) 7.40 (s, 2H) 7.58 (tb, 1H)	124-132

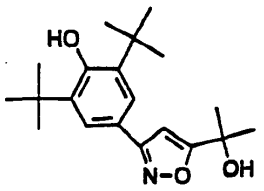
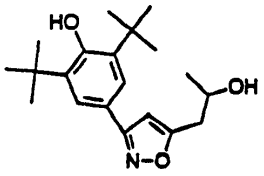
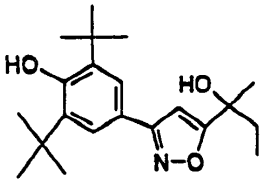
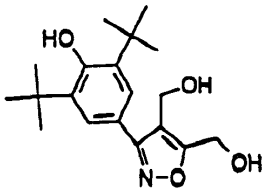
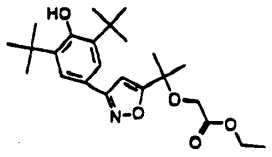
5		$CDCl_3$	1.45 (s, 18H) 3.58-3.78 (m, 2H) 3.82-3.95 (2d, in each case 3H) 4.88 (m, 1H) 5.52 (sb, 2H) 7.50 (s, 2H)	196
6		DMSO-d6	1.39 (s, 18H) 3.25-3.85 (m, 2H) 4.62 (m, 1H) 7.39 (s, 2H) 11.0 (sb, 2H)	214 (decomp.)
7		DMSO-d6	1.39 (s, 18H) 3.25-3.95 (m, 5H, incl. d, 3H at 3.65) 4.76 (m, 1H) 7.40 (s, 2H) 7.48 (sb, 1H)	183-186 (de-comp.)
8		DMSO-d6	1.39 (s, 18H) 3.34-3.86 (m, 2H) 5.70 (m, 1H) 7.13 (m, 1H) 7.40-7.58 (m, 4H)	121-125
9		DMSO-d6	1.39 (s, 18H) 3.59-3.94 (m, 2H) 5.72 (m, 1H) 7.30-7.55 (m, 5H) 7.82 (m, 1H) 8.57 (m, 1H)	149-150

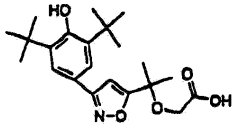
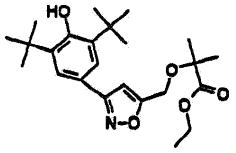
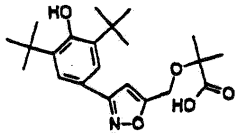
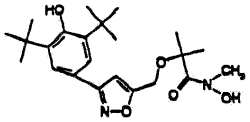
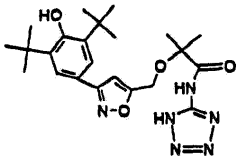
10		DMSO-d6	1.39 (s, 18H) 3.29-3.44 and 3.82-4.0 (in each case m, 1H) 5.73 (m, 1H) 7.35-7.47 (m, 5H) 8.57 (m, 2H)	179-180
11		DMSO-d6	1.39 (s, 18H) 3.40-3.75 (m, 2H) 4.99 (m, 1H) 7.41 (s, 2H) 7.44 (sb, 1H) 7.60 (sb, 1H)	258-262
12		$CDCl_3$	0.81 (m, 2H) 1.21 (m, 2H) 1.46 (s, 18H) 3.41 (s, 2H) 5.47 (s, 1H) 7.50 (s, 2H)	149-151
13		$CDCl_3$	1.40 (s, 18H) 2.31 (s, 3H) 3.35-3.64 (m, 2H) 4.94 (m, 1H) 5.47 (s, 1H) 7.45 (s, 2H)	94
14		$CDCl_3$	1.44 (s, 18H) 1.74 (s, 3H) 2.18 (s, 6H) 3.24 (d, 1H) 3.88 (d, 1H) 4.14-4.43 (m, 2H) 4.70 (s, 1H) 5.52 (s, 1H) 6.84 (s, 2H) 7.13 (tb, 1H) 7.47 (s, 2H)	194

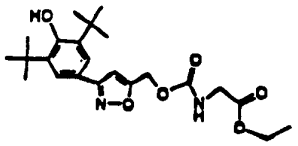
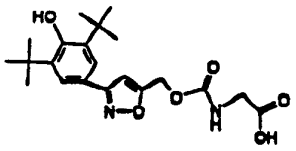
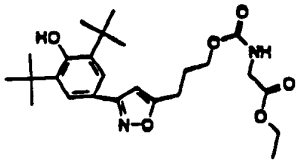
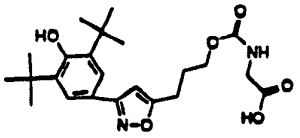
15		$CDCl_3$	1.34-1.28 (2d, 3H) 1.45 (s, 18H) 1.58-2.04 (m, 3H) 2.93-3.10 and 3.38-3.58 (in each case m, 1H) 4.12 and 4.90 (in each case m, 1H) 5.47 and 5.48 (in each case s, 0.5H) 7.49 and 7.50 (in each case s, 1H)	131-133
16		$CDCl_3$	1.46 (s, 18H) 2.72, 2.89 and 3.16 (in each case m, 1H) 3.21-3.52 (m, 2H) 4.61 (m, 1H) 5.50 (s, 1H) 7.51 (s, 2H)	148-153
17		$CDCl_3$	1.45 (s, 18H) 2.84 (d, 2H) 3.18-3.57 (m, 3H) 4.73 (m, 1H) 5.48 (s, 1H) 7.49 (s, 2H)	123-126
18		DMSO-d6	1.06-1.11 (2d, 3H) 1.40 (s, 18H) 3.08-3.43 (m, 2H) 3.52-3.80 (m, 1H) 4.31-4.55 (m, 1H) 4.81-4.96 (2db, 1H, OH) 7.36 (sb, 1H) 7.40 and 7.41 (in each case s, 1H)	126-146

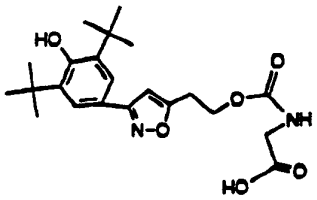
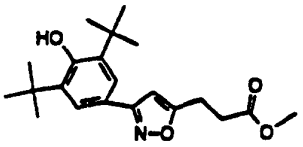
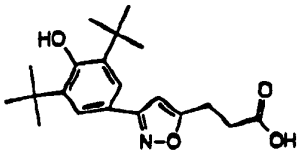
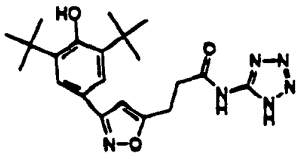
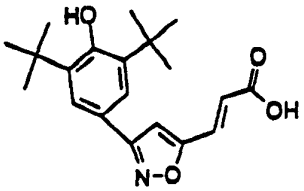
19		DMSO-d6	1.07 (d, 3H) 1.39 (s, 18H) 3.15-3.41 (m, 3H) 3.62 (m, 1H) 4.38 (m, 1H) 4.90 (d, 1H) 7.38 (s, 2H)	161
20		DMSO-d6	1.07 (d, 3H) 1.38 (s, 18H) 3.05-3.45 (m, 3H) 3.66 (m, 1H) 4.44 (m, 1H) 4.85 (d, 1H) 7.38 (s, 2H)	134-135
21		$CDCl_3$	1.30 (d, 3H) 1.46 (s, 18H) 2.07 (s, 3H) 3.05-3.50 (m, 2H) 4.72 (m, 1H) 5.07 (m, 1H) 5.48 (s, 1H) 7.49 (s, 2H)	149-151
22		$CDCl_3$	1.32 (d, 3H) 1.46 (s, 18H) 2.06 (s, 3H) 3.02-3.48 (m, 2H) 4.73 (m, 1H) 5.09 (m, 1H) 5.48 (s, 1H) 7.49 (s, 2H)	128-130
23		MeOH-d4	1.44 (s, 18H) 3.50-3.85 (m, 2H) 4.93 (sb, acid H) 5.13 (m, 1H) 7.50 (s, 2H)	176-178 (decomp.)

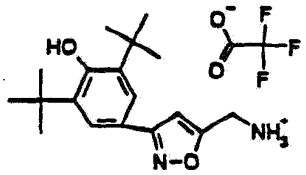
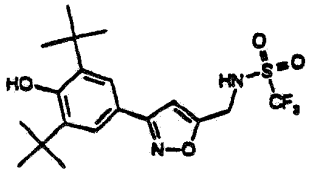
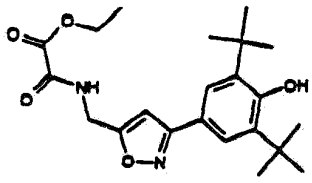
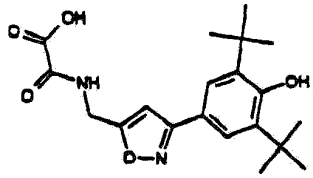
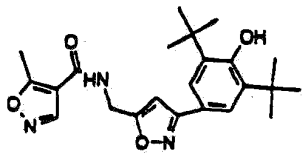
24		MeOH-d4	1.47 (s, 18H) 4.70 (s, 2H) 4.88 (sb, acid H) 6.67 (s, 1H) 7.62 (s, 2H)	149-155
25		DMSO-d6	1.42 (s, 18H) 2.92 (t, 2H) 3.75 (m, 2H) 4.90 (tb, 1H) 6.72 (s, 1H) 7.33 (sb, 1H) 7.54 (s, 2H)	125
26		$CDCl_3$	1.48 (s, 18H) 2.02 (m, 2H) 2.91 (t, 2H) 3.75 (t, 2H) 5.43 (s, 1H) 6.26 (s, 1H) 7.59 (s, 2H)	133-135
27		DMSO-d6	1.3-1.59 (m, 20H) 1.71 (m, 2H) 2.77 (t, 2H) 3.41 (m, 2H) 4.45 (tb, 1H) 6.71 (s, 1H) 7.35 (sb, 1H) 7.54 (s, 2H)	82
28		DMSO-d6	1.36-1.53 (s, 18H and d, 3H) 4.89 (m, 1H) 5.75 (db, 1H) 6.79 (s, 1H) 7.38 (sb, 1H) 7.56 (s, 2H)	123-124

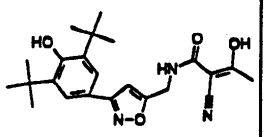
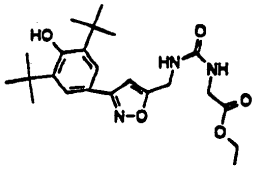
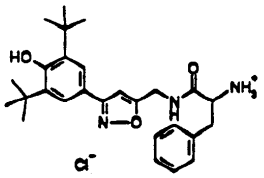
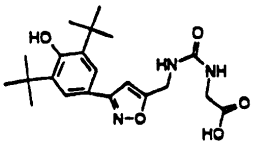
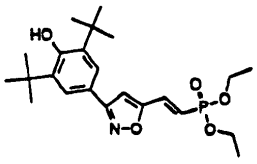
29		DMSO-d6	1.43 (s, 18H) 1.52 (s, 6H) 5.62 (sb, 1H) 6.74 (s, 1H) 7.36 (sb, 1H) 7.55 (s, 2H)	142
30		$CDCl_3$	1.32 (d, 3H) 1.48 (s, 18H) 1.80 (db, 1H) 2.95 (d, 2H) 4.24 (m, 1H) 5.44 (s, 1H) 6.36 (s, 1H) 7.60 (s, 2H)	125-132
31		DMSO-d6	0.82 (t, 3H) 1.44 (s, 18H) 1.48 (s, 3H) 1.80 (q, 2H) 5.50 (sb, 1H) 6.74 (s, 1H) 7.35 (sb, 1H) 7.57 (s, 2H)	150-151
32		DMSO-d6	1,43 (s, 18H) 4.41 and 4.63 (in each case d, 2H) 5.11 and 5.52 (in each case tb, 1H) 7.34 (sb, 1H) 7.66 (s, 2H)	191-195 (decomp.)
33		$CDCl_3$	1.33 (t, 3H) 1.45 (s, 18H) 1.68 (s, 6H) 2.19 (sb, 1H) 4.32 (q, 2H) 4.37 (s, 2H) 6.43 (s, 1H) 7.67 (s, 2H)	124

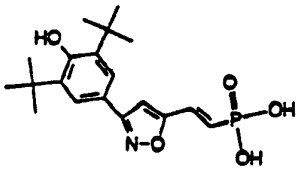
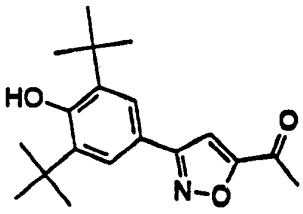
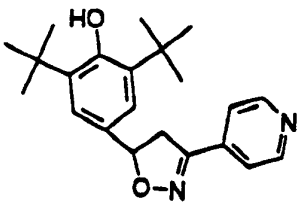
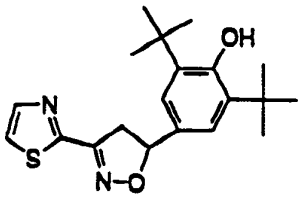
34		DMSO-d6	1.42 (s, 18H) 1.53 (s, 6H) 4.30 (s, 2H) 5.65 (sb, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.72 (s, 2H) 13.1 (sb, 1H)	209- 210
35		$CDCl_3$	1.30 (t, 3H) 1.47 (s, 18H) 1.53 (s, 6H) 4.23 (q, 2H) 4.65 (s, 2H) 5.48 (s, 1H) 6.54 (s, 1H) 7.61 (s, 2H)	67-68
36		$CDCl_3$	1.48 (s, 18H) 1.59 (s, 6H) 4.70 (s, 2H) 5.45 (sb, 1H) 6.54 (s, 1H) 7.61 (s, 2H)	182- 185
37		$CDCl_3$	1.48 (s, 18H) 1.59 (s, 6H) 3.60 (sb, 3H) 4.53 (sb, 2H) 5.47 (sb, 1H) 6.50 (s, 1H) 7.60 (s, 2H) 8.50 (sb, 1H)	107- 113
38		DMSO-d6	1.43 (s, 18H) 1.54 (2, 6H) 4.69 (sb, 2H) 6.99 (s, 1H) 7.41 (sb, 1H) 7.56 (s, 2H) 11.80 (sb, 1H)	247- 249 (decomp.)

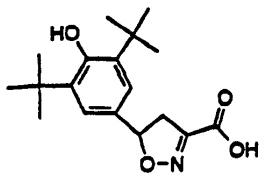
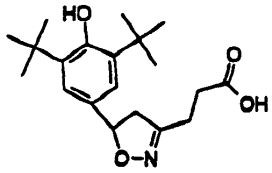
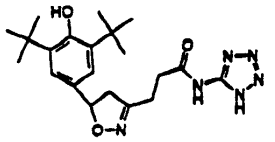
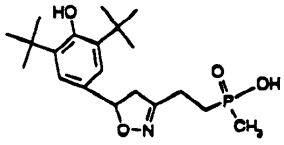
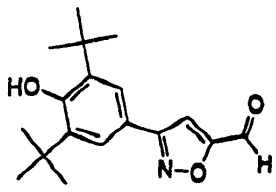
39		$CDCl_3$	1.28 (t, 3H) 1.47 (s, 18H) 3.98 (d, 2H) 4.21 (q, 2H) 5.23 (sb, 2H) 5.40 (tb, 1H) 5.46 (s, 1H) 6.58 (s, 1H) 7.60 (s, 2H)	(oil)
40		DMSO-d6	1.43 (s, 18H) 3.40 (sb, 2H) 3.71 (d, 2H) 5.20 (sb, 2H) 6.99 (s, 1H) 7.56 (s, 2H) 7.80 (tb, 1H) 12.65 (sb, 1H)	185- 188
41		$CDCl_3$	1.29 (t, 3H) 1.48 (s, 18H) 2.10 (m, 2H) 2.88 (t, 2H) 3.98 (d, 2H) 4.11-4.30 (m, 4H) 5.20 (tb, 1H) 5.44 (s, 1H) 6.27 (s, 1H) 7.59 (s, 2H)	86
42		DMSO-d6	1.43 (s, 18H) 1.99 (m, 2H) 2.82 (tb, 2H) 3.67 (d, 2H) 4.06 (tb, 2H) 6.77 (s, 1H) 7.33 (sb, 1H) 7.45 (tb, 1H) 7.55 (s, 2H) 12.55 (sb, 1H)	201- 203

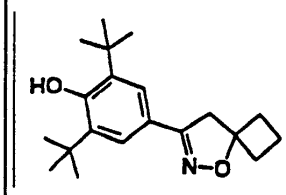
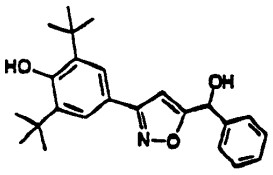
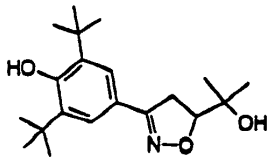
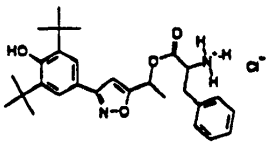
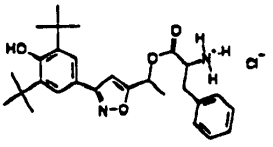
43		DMSO-d6	1.42 (s, 18H) 3.10 (tb, 2H) 3.63 (d, 2H) 4.29 (tb, 2H) 6.80 (s, 1H) 7.35 (sb, 1H) 7.54 (s, 2H and tb, 1H) 12.55 (sb, 1H)	152-155
44		$CDCl_3$	1.48 (s, 18H) 2.79 and 3.12 (in each case t, 2H) 3.71 (s, 3H) 5.43 (s, 1H) 6.28 (s, 1H) 7.58 (s, 2H)	89
45		DMSO-d6	1.42 (s, 18H) 2.71 and 2.99 (in each case t, 2H) 6.75 (s, 1H) 7.35 (sb, 1H) 7.54 (s, 2H) 12.4 (sb, 1H)	188
46		DMSO-d6	1.43 (s, 18H) 2.95 and 3.15 (in each case tb, 2H) 6.75 (s, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.54 (s, 2H) 12.2 (sb, 1H)	249 (decomp.)
47		DMSO-d6	1.44 (s, 18H) 6.65 and 7.51 (in each case d, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.60 (s, 2H) 13.0 (sb, 1H)	206-208

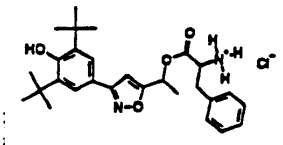
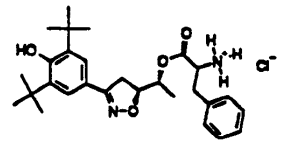
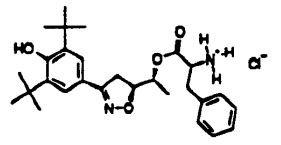
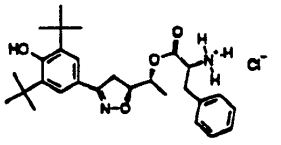
48		DMSO-d6	1.43 (s, 18H) 4.33 (s, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.52 (sb, 1H) 7.55 (s, 2H) 8.65 (sb, acid H)	194
49		$CDCl_3$	1.48 (s, 18H) 4.60 (s, 2H) 5.51 (s, 1H) 6.55 (s, 1H) 7.58 (s, 2H)	163-165
50		$CDCl_3$	1.35-1.50 (s, 18H and t, 3H) 4.38 (q, 2H) 4.69 (d, 2H) 5.46 (s, 1H) 6.49 (s, 1H) 7.55 (s and tb, 3H)	124-126
51		DMSO-d6	1.41 (s, 18H) 4.48 (d, 2H) 6.81 (s, 1H) 7.40 (sb, 1H) 7.55 (s, 2H) 9.50 (tb, 1H) 13.7 (sb, 1H)	165 (decomp.)
52		$CDCl_3$	1.46 (s, 18H) 2.73 (s, 3H) 4.72 (d, 2H) 5.47 (s, 1H) 6.51 (s, 1H and tb, 1H) 7.57 (s, 2H) 8.41 (s, 1H)	146-148

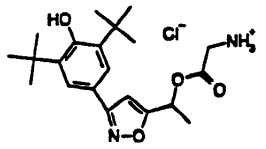
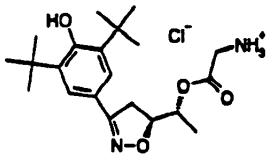
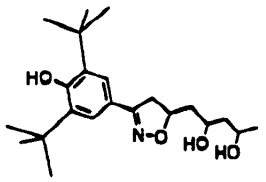
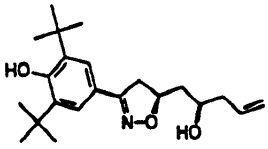
53		$CDCl_3$	1.47 (s, 18H) 2.31 (s, 3H) 4.67 (d, 2H) 5.46 (s, 1H) 6.46 (s, 1H) 6.51 (tb, 1H) 7.58 (s, 2H) 15.3 (sb, 1H)	178-180
54		$CDCl_3$	1.25 (t, 3H) 1.46 (s, 18H) 4.0 (d, 2H) 4.18 (q, 2H) 4.54 (d, 2H) 5.38 (tb, 1H) 5.45 (s, 1H) 5.54 (tb, 1H) 6.47 (s, 1H) 7.57 (s, 2H)	145-150
55		DMSO-d6	1.44 (s, 18H) 3.0-3.22 (m, 2H) 4.07 (tb, 1H) 4.45 (db, 2H) 6.75 (s, 1H) 7.15-7.35 (m, 5H) 7.54 (s, 2H) 8.05 (sb, acid H) 9.35 (tb, 1H)	98-138 (amor- phous)
56		DMSO-d6	1.42 (s, 18H) 3.73 (d, 2H) 4.37 (d, 2H) 6.40 (tb, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.85 (tb, 1H) 7.40 (sb, 1H) 7.53 (s, 2H)	159-165
57		DMSO-d6	1.29 (t, 6H) 1.43 (s, 18H) 4.0-4.15 (m, 2H) 6.75 (t, 1H) 7.35 (dd, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.59 (s, 2H)	119-125

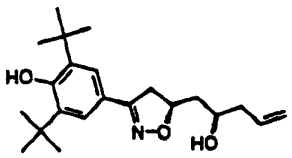
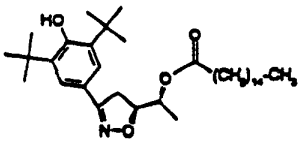
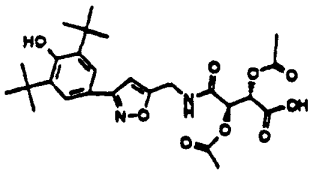
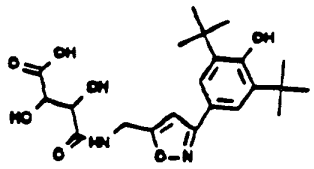
58		DMSO-d6	1.44 (s, 18H) 6.68 (dd, 1H) 7.15 (dd, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.60 (s, 2H) 9.3-10.0 (sb, acid H)	247-249 (decomp.)
59		$CDCl_3$	1.49 (s, 18H) 2.65 (s, 3H) 5.53 (s, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.64 (s, 2H)	161-162
60		$CDCl_3$	1.44 (s, 18H) 3.25-3.41 and 3.60-3.75 (in each case m, 1H) 5.31 (s, 1H) 5.71 (m,1H) 7.17 (s, 2H) 7.57 and 8.70 (in each case m, 2H)	191-193
61		DMSO-d6	1.39 (s, 18H) 3.35-3.55 and 3.81-3.99 (in each case m, 1H) 5.73 (m, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.16 (s, 2H) 7.92 and 8.02 (in each case d, 2H)	89-91

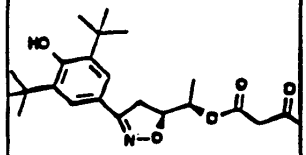
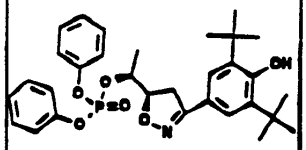
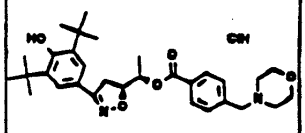
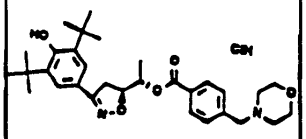
62		$CDCl_3$	1.44 (s, 18H) 3.17-3.33 and 3.51-3.67 (in each case m, 1H) 5.33 (sb, 1H) 5.78 (m, 1H) 7.13 (s, 2H) 6.7-7.5 (sb, acid H)	151-153
63		$CDCl_3$	1.43 (s, 18H) 2.60-2.82 (m, 4H) 2.90-3.05 and 3.20-3.38 (in each case m, 1H) 5.25 (sb, 1H) 5.49 (m, 1H) 7.13 (s, 2H) 6.1-7.6 (sb, acid H)	171-174
64		$CDCl_3$	1.20 (s, 18H) 2.47-2.88 (m, 5H) 3.06-3.25 (m, 1H) 4.25 (sb, acid H) 5.28 (m, 1H) 6.89 (s, 2H)	220-224
65		$CDCl_3$	1.43 (s, 18H) 1.53 (d, 3H) 2.0-2.21 (m, 2H) 2.55-2.79 (m, 2H) 2.90-3.05 and 3.20-3.39 (in each case m, 1H) 5.35 (sb, acid H) 5.48 (m, 1H) 7.13 (s, 2H)	182-184 (decomp.)
66		$CDCl_3$	1.49 (s, 18H) 5.54 (s, 1H) 7.25 (s, 2H) 10.02 (s, 1H)	127

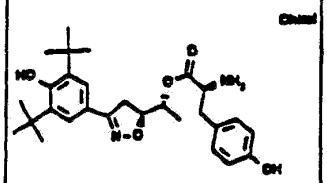
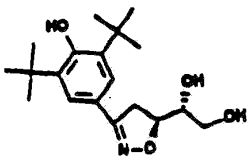
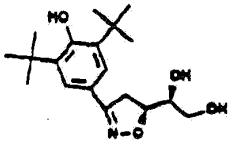
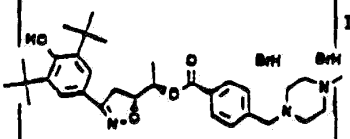
67		$CDCl_3$	1.35-1.95 (m, 2H and s, 18H) 2.1-2.3 (m, 2H) 2.45-2.67 (m, 2H) 3.39 (s, 2H) 5.46 (s, 1H) 7.49 (s, 2H)	121-122
68		$CDCl_3$	1.47 (s, 18H) 2.8 (sb, 1H) 5.45 (sb, 1H) 5.95 (s, 1H) 6.44 (s, 1H) 7.3-7.5 (m, 5H) 7.59 (s, 2H)	140
69		$CDCl_3$	1.23 and 1.35 (in each case s, 3H) 1.45 (s, 18H) 2.06 (sb, 1H) 3.15-3.43 (m, 2H) 4.53 (m, 1H) 5.48 (sb, 1H) 7.50 (s, 2H)	139
70		DMSO-d6	1.3-1.65 (2s, 18H and 2d, 3H) 2.95-3.3 (m, 2H) 4.42 (tb, 1H) 5.9-6.13 (m, 1H) 6.98 and 7.02 (2s, 1H) 7.1-7.55 (m, 5H and 2s, 2H) 8.4 (sb, 3H)	105-125 (decomp.)
71		DMSO-d6	1.3-1.45 (s, 18H and d, 3H) 3.04-3.3 (m, 2H) 4.38 (tb, 1H) 5.93-6.08 (m, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.28-7.41 (m, 5H) 7.56 (s, 2H) 8.4 (sb, 3H)	105-115 (decomp.)

72		DMSO-d6	1.43 (s, 18H) 1.63 (d, 3H) 3.0-3.25 (m, 2H) 4.41 (tb, 1H) 6.05-6.14 (m, 1H) 7.0 (s, 1H) 7.1-7.28 (m, 5H) 7.56 (s, 2H) 8.72 (sb, 3H)	190
73		DMSO-d6	1.02 and 1.23 (in each case d, 1.5H) 1.35 and 1.40 (in each case s, 9H) 2.85-3.57 (m, 4H) 4.1-4.3 (m, 1H) 4.54-4.78 (m, 1H) 4.95-5.15 (m, 1H) 7.1-7.48 (m, 5H and 2d, in each case 1H) 8.55 (sb, 3H)	210-215
74		DMSO-d6	1.02 (d, 3H) 1.40 (s, 18H) 2.90-3.50 (m, 4H) 4.1-4.25 (m, 1H) 4.58-4.73 (m, 1H) 4.90-5.04 (m, 1H) 7.1-7.31 (m, 5H) 7.37 (s, 2H) 8.79 (sb, 3H)	207
75		DMSO-d6	1.23 (d, 3H) 1.35 (s, 18H) 2.95-3.06 (d, 2H) 3.20-3.57 (m, 2H) 4.25 (t, 1H) 4.63-4.78 (m, 1H) 5.08-5.15 (m, 1H) 7.1-7.3 (m, 5H) 7.38 (s, 2H) 8.40 (sb, 3H)	193

76		DMSO-d6	1.43 (s, 18H) 1.66 (d, 3H) 3.93 (sb, 2H) 6.13 (q, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.45 (sb, 1H) 7.57 (s, 2H) 8.60 (sb, 3H)	70-85 (decomp.)
77		DMSO-d6	1.23 (d, 3H) 1.40 (s, 18H) 3.22-3.90 (m, 4H) 4.65-4.85 (m, 1H) 5.0-5.18 (m, 1H) 7.40 (s, 2H) 7.47 (sb, 1H) 8.40 (sb, 3H)	90-110 (decomp.)
78		$CDCl_3$	1.22 (d, 3H) 1.45 (s, 18H) 1.50-2.05 (m, 4H) 2.97-3.12 and 3.40-3.57 (in each case m, 1H) 3.2-3.8 (sb, 2H) 4.0-4.28 (m, 2H) 4.82-5.02 (m, 1H) 5.50 (s, 1H) 7.49 (s, 2H)	144-145
79		$CDCl_3$	1.45 (s, 18H) 1.50-2.0 (m, 2H) 2.2-2.35 (m, 2H) 2.6 (sb, 1H) 3.07-3.16 and 3.40-3.56 (in each case m, 1H) 3.85-4.05 (m, 1H) 4.8-5.0 (m, 1H) 5.08-5.23 (m, 2H) 5.50 (s, 1H) 5.7-5.95 (m, 1H) 7.49 (s, 2H)	103-105

80		$CDCl_3$	1.45 (s, 18H) 1.55-2.45 (m, 5H) 2.95-3.10 and 3.40-3.56 (in each case m, 1H) 3.91-4.05 (m, 1H) 4.87-5.05 (m, 1H) 5.08-5.23 (m, 2H) 5.48 (s, 1H) 5.7-5.95 (m, 1H) 7.49 (s, 2H)	115-118
81		$CDCl_3$	0.88 (t, 3H) 1.15-1.7 (m, 27H and s, 18H at 1.46) 2.3 (t, 2H) 3.05-3.25 and 3.3-3.47 (in each case m, 1H) 4.6-4.75 (m, 1H) 4.98-5.12 (m, 1H) 5.48 (s, 1H) 7.48 (s, 2H)	oil
82		$CDCl_3$	1.47 (s, 18H) 2.06 and 2.21 (in each case s, 3H) 4.45-4.81 (m, 2H) 5.48 (sb, 1H) 5.64 and 5.83 (in each case d, 2H) 6.49 (s, 1H) 6.85 (t, 1H) 7.56 (s, 2H)	88-92 (decomp.)
83		DMSO-d6	1.43 (s, 18H) 4.30-4.51 (m, 4H) 6.69 (s, 1H) 7.39 (sb, 1H) 7.52 (s, 2H) 8.48 (tb, 1H)	125-154

84		$CDCl_3$	1.34 (d, 3H) 1.46 (s, 9H) 2.25 (s, 3H) 3.13-3.49 (m, 2H) 3.45 (s, 2H) 4.62-4.77 (m, 1H) 5.03-5.18 (m, 1H) 5.49 (sb, 1H) 7.49 (s, 2H)	102
85		DMSO-d6	1.31 (d, 3H) 1.40 (s, 18H) 3.18-3.60 (m, 2H) 4.69-4.95 (m, 2H) 7.13-7.48 (m, 12H)	118
86		DMSO-d6	1.32 (d, 3H) 1.38 (s, 18H) 2.95-3.98 (m, 10H) 4.38 (sb, 2H) 4.76-4.91 (m, 1H) 5.19-5.28 (m, 1H) 7.40 (s, 2H) 7.43 (sb, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.94 (d, 2H) 11.79 (sb, 1H)	241-243 (decomp.)
87		DMSO-d6	1.32-1.45 (d, 3H and s, 18H) 2.95-4.00 (m, 10H) 4.40 (db, 2H) 4.74-4.91 (m, 1H) 5.09-5.23 (m, 1H) 7.41 (s, 2H) 7.43 (sb, 1H) 7.76 (d, 2H) 8.00 (d, 2H) 11.50 (sb, 1H)	248-255 (decomp.)

88		$CDCl_3$	1.25 and 1.30 (in each case d, 1.5H) 1.41 and 1.44 (in each case s, 9H) 2.65-3.71 (m, 5H) 4.65-4.82 (m, 1H) 5.04-5.22 (m, 1H) 5.49 (sb, 1H) 6.55-6.68 (m, 2H) 6.85-6.97 (m, 2H) 7.47 and 7.49 (in each case s, 1H)	110-135
89		DMSO-d6	1.41 (s, 9H) 3.26-3.63 (m, 5H) 4.52-4.71 (m, 1H and sb, 1H) 5.02 (d, 1H) 7.37 (s, 1H) 7.41 (s, 2H)	155
90		DMSO-d6	1.40 (s, 9H) 3.14-3.52 (m, 5H) 4.56-4.72 (m, 2H) 4.85 (d, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.39 (s, 2H)	129
91		DMSO-d6	1.32 (d, 3H) 1.41 (s, 18H) 2.87 (sb, 3H) 3.10-3.68 (m, 10H) 4.27 (sb, 2H) 4.79-4.92 (m, 1H) 5.21-5.33 (m, 1H) 7.45 (s, 2H) 7.47 (sb, 1H) 7.61 (d, 2H) 7.96 (d, 2H) 10.0 (sb, 1H)	195-198

<370> 약리학적 시험

<371> 화학식 1의 화합물의 중요한 항염증성, 항천식성 및 면역조절 특성과 고도의 내성을 특징짓기 위해서, 항류머티즘 활성을 갖는 이런 유형의 화합물의 효능의 특질을 평가하기에 특히 적합한 것으로서 인정되는 다음 실험적 시험으로 검사한다.

<372> 시험 1과 2를 수행하기 위한 사람의 말초 혈액으로부터 다형핵 백혈구(PMNL)의 분리

<373> 사람의 혈액 10ml를 HBSS(서바) 10ml로 희석시키고 림포프렙(Dr. Molter GmbH, Heidelberg) 15ml로 침강시킨다. 샘플을 25분 동안 400xg (1600rpm, Minifuge 2, Heraeus, Osterode)에서 원심분리한다. 이는 3개의 상을 형성시킨다: 최상층의 상은 플라즈마와 혈소판으로 이루어져 있고 중간층의 상은 림포프렙이다. 단핵세포로 이루어진 백색 링이 이들 2개의 상 사이에 위치한다. 최하층의 상은 PMNL의 백색 층으로 덮여진 적혈구로 이루어져 있다. 최상층의 상, 림포프렙 및 백색 링을, 주사기를 사용하여 주의해서 제거한다. 잔류하는 침전물을 PM16(mw: 485,000, 시그마, 다이센호펜) 중의 3% 텍스트란 15ml에 조심해서 다시 현탁화한다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 방치한다. 이 동안, 적혈구는 침강시키고 PMNL은 상층에

남도록 한다. 상층을 제거하고, 거의 동일한 용량의 PM16으로 희석시킨 후에 15분 동안 400xg에서 원심분리한다. PMNL 침전물이 적혈구로 매우 오염되어 있다면 저장성 용해(hypotonic lysis)를 수행할 필요가 있다. 이를 행하기 위해서, 침전물을 물 750㎕에 다시 현탁화한다. 정확히 15초 후, 현탁액을 약 7ml의 PM16으로 희석시키고 10분 동안 400xg에서 원심분리한다. 필요한 경우, 이 용해를 한번 더 반복한다. 그렇지 않으면 침전물을 적합한 매질에서 다시 현탁화한다.

<374> 시험 1. 단백분해 활성의 방출

<375> PMNL(글루코스 7.5mM을 함유하는 PBS 5.10^{6}세포/ml) 250㎕를 37℃에서 20분 동안 시험 물질 1㎕로 배양시킨다. 사이토칼라신 B(시험 혼합물 5㎍/ml)를 가하고 혼합물을 37℃에서 5분 동안 추가로 배양시킨다. 조직 괴사 인자 알파(TNF: 시험 혼합물 30ng/ml) 1㎕를 첨가한 후, 5분 동안 계속 배양한다. fMLP(시험 혼합물 10nmol/l) 1㎕를 사용하여 방출이 시작되도록 한다. 37℃에서 60분 후, 샘플을 0℃로 냉각시킴으로써 반응을 종결시킨다. 샘플을 원심분리시키고 상층을 제거한 후에 고착시킨다. 사이토칼라신 B와 fMLP를 DMSO에 용해시키고 TNF를 완충 용액으로 희석시킨다. 상층 50㎕를 96-웰 마이크로티터 플레이트에서 완충 용액(100mM HEPES, pH 7.5; 500mM NaCl) 175㎕와 혼합시킨다. 기질(메톡시석시닐-L-Ala-L-Ala-L-Pro -L-Val-P-니트로아닐라이드) 25㎕를 첨가한 후, 각 웰의 흡광도를 405nm에서 0, 5, 10, 15, 30 및 60분 후에 측정한다.

<376> 시험 2. 산소 라디칼의 방출

<377> PMNL을 둘베코즈 PBS에서 다시 현탁화(5.10^{6}세포/ml)하고 글루코스 7.5mM을 보충한다. PMNL에 적혈구가 없도록 하기 위해서 주의해야 한다. PMNL 100㎕, PBS+글루코스 700 ㎕ 및 시토크롬 C 100㎕(PBS+글루코스 9.38mg/ml)를 세미마이크로큐벳에서 혼합한다. PMNL 100㎕, PBS+글루코스 500㎕, 사이토칼라신 B 100㎕(1.10^{-6}mol), TNF 100㎕(0.05ng) 및 시토크롬 C (PBS+글루코스 9.38mg/ml) 100㎕를 산소의 fMLP-유도 방출용으로 혼합한다. 더블 빔 광도계(퍼킨-엘머 552 S)로 550nm 파장에서 측정한다. 측정 범위는 0 내지 1 흡광도 단위이다. 규벳의 온도를 37℃로 평형하도록 한다. 참조 큐벳은 SOD 10㎕(PBS+글루코스 ml당 SOD 6mg)를 추가로 함유한다. 5분 동안 예비배양한 후, 유도 인자 100㎕로 반응시킨다. fMLP 1.10^{-7}mol로 반응시킨다.

<378> 시험 3. 백혈구에 의한 LTB_4 형성

<379> 백혈구의 분리:

<380> 인혈 40ml를 6% 덱스트란 용액 8ml(PM16 중의 덱스트란, mw: 480,000)와 혼합시킨다. 실온에서 1시간 후, 백혈구로 이루어진 상층을 제거하고 동일 용량의 PM16으로 희석시키고 15분 동안 300xg(1600rpm)에서 원심분리한다. 침전물을 PM16 약 5 내지 6ml에서 다시 현탁화하고 코울터 카운터(Coulter Counter)로 일단 세포 수를 측정하고 10^{7}세포/ml로 조절한다.

<381> 시험 혼합물은 세포 현탁액 0.24ml, 20mM $CaCl_2$ /5mM $MgCl_2$ 0.03ml 및 시험 물질 5㎕를 포함한다. 37℃에서 15분 동안 예비배양시킨 후, A23187/글루타티온 0.03ml(ml당 A23187 100㎍; ml당 글루타티온 15.4㎍)로 반응을 시작한다. 37℃에서 5분 후, 샘플을 0℃로 즉시 냉각시킴으로써 배양을 종결한다. 2분 동안 에펜도르프 원심분리기로 원심분리한 후, 상층을 제거하고 크로마토그래피한다.

<382> 고압 액체 크로마토그래피(HPLC): HPLC 장치는 크라토스 펌프(스펙트로 플로우 400), 샘플 루프가 75㎕인 냉각된 자동 BT7041 샘플 주입기(바이오트로닉), 뉴클레오실 C_{18} 칼럼(100★3mm, 크롬팩 입자 5㎛), UV 감지기(크라토스) 스펙트로플로우 757(파장: 280nm, 측정 범위: 0.1AUFS, 일정 시간: 0.5초) 및 스펙트라 피직스 인테그레이터(SP4270)를 포함한다. 0.7ml/분의 유동 속도와 약 100bar 압력에서 용출액(메탄올 725ml, 물 275ml 및 아세트산 0.1ml)을 공급한다.

<383> 주의: 실제로 측정하기 전에 추가의 조절 샘플을 측정하는 것이 유용한 것으로 밝혀졌다. 이를 행할 경우, 정해진 측정 범위에서 측정하고 필요한 경우에는 변화시킬 수 있다. 세포를 배양하기 전에 PM16 중의 특정 시험 농도(예: 10^{-5}M)의 시험 물질을 측정하는 것이 중요한데, 이는 시험 물질이 LTB_4 피크에 묻힐 수 있기 때문이다. 이 경우, 저농도를 선택해야 한다.

<384> 시험 4. 시토킨 방출 자극

<385> 인혈로부터 단핵 세포 분리

<386> 3.8% 시트르산 나트륨 용액 1ml로 안정화한 인혈 10ml를 PM16(Serva, Heidelberg) 10ml로 희석시키고 림포프렙(Dr. Molter GmbH, Heidelberg) 15ml로 침강시킨다. 샘플을 실온에서 40분 동안 400xg(1600rpm, Minifuge 2, Heraeus, Osterode)에서 원심분리한다. 단핵 세포는 림포프렙/플라즈마 계면에서 백색 링으로 볼 수 있다. 이 링을 주의해서 주사기로 제거하고 동일 용량의 PM16으로 희석시키고 400xg에서 10분 동안 원심분리한다. 침전물을 RPMI1640(+300mg/l L-글루타민, 지브코, 에겐슈테인)(왈리스, 1986) 약 10ml로 세척시킨다. 세포를 RPMI1640(+300mg/l L-글루타민 +25mM HEPES+100㎍/ml 스트렙토마이신 +100㎍/ml 페니실린) 약 1ml에서 다시 현탁화한다. 코울터 카운터 JT(코울터 진단법)를 사용하여 세포 밀도를 측정하고 5★10^6 /㎕로 조절한다. 통상적으로, 세포는 림프구 90%와 단핵구 10%로 이루어진다.

<387> 단핵세포 230㎕를 37℃에서 22 내지 22시간(IL-6의 경우에 5시간) 동안 5% CO_2하에 시험 물질 10㎕(DMSO/물 중의 10㎛M, 1/10)와 리포폴리사카라이드(LPS: 시험을 시작하기 전에 500 ㎍을 DMSO 1ml에 용해시키고 물로 1/10으로 희석시킨다: 해당 살모넬라 아보르투스로부터 수득, 시그마, 다이젠호펜) 10㎕와 함께 배양한다. 샘플을 얼음 욕에서 0℃로 냉각시키고 시그마 원심분리기(2분: 2000rpm)에서 원심분리한다. 상층의 알리쾌트를 ELISA(비어만, 바트 나우아임)로 측정한다. 약어 IL은 인터루킨이고 TNF는 종

양 괴사 인자 알파이다.

<388> 시험 5. 사이클로옥사게나제 의존 혈소판 응집

<389> 혈소판이 풍부한 플라즈마(PRP): 응고를 억제하기 위해서, 인혈을 3.8% 시트르산 나트륨 용액 1/10(용량)로 처리한다. 105xg에서 20분 동안 원심분리하고 상층(PRP)을 제거한다. PRP 200μl를 37℃에서 10분 동안 PAP4 어그리고미터(바이오 데이타) 중의 시험 물질 30μl와 함께 예비배양한다. 시험 물질을 유기 용매에 용해시키고 완충 용액(50mM TisHCl, pH 8.0; 90mM NaCl)으로 1:30으로 희석시킨다. 응집은 유도 인자 20μl로 시작된다. 응집 동안, 80rpm에서 교반시킨다. 아라키돈산 5mg/ml를 유도 인자로 사용한다.

<390> 시험 1 내지 시험 3의 결과를 표 2에 요약한다. 표에서 수치는 μM을 사용한 시험 물질의 농도를 나타내고 이 외에, %로 측정된 잔류 활성은 100%로 정해진 대조군을 기준으로 한다. 인터루킨을 시험 4에 추가로 나타낸다.

<391> [표 2]

Ex.	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5
1			10 μM 92		10 μM 93
3					100 μM 98
5					100 μM 98
7					100 μM 95
8			10 μM 15 1 μM 93		100 μM 91
9	100 μM 64		10 μM 0 1 μM 59	IL-1 10 μM 73 IL-6 10 μM 93 TNFα 10 μM 63	100 μM 92
10			10 μM 20 1 μM 89	TNFα 10 μM 78	100 μM 98
13	100 μM 20 10 μM 77	25 μM 22 10 μM 65			10 μM 98
14					10 μM 100
18				IL-1α 100 μM 36 10 μM 89	
19	100 μM 20 10 μM 78	10 μM 94			10 μM 100
20					10 μM 100
24				IL-1 10 μM 86	10 μM 94
25			10 μM 29 1 μM 85	IL-1α 10 μM 62 ILβ 10 μM 93 TNFα 10 μM 82	10 μM 86
26				TNFα 10 μM 88	10 μM 94
27					100 μM 97

Ex.	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5
28	10 μM 59 1 μM 97	25 μM 8 10 μM 60	10 μM 0 1 μM 14	IL-1α 10 μM 93	10 μM 93
31					100 μM 100
32	100 μM 34 10 μM 72 1 μM 84				
34					100 μM 98
35				IL-1α 10 μM 84	100 μM 94
36			10 μM 93		100 μM 87
38				IL-1α 1 μM 89 IL-1β 1 μM 85	100 μM 90
39					100 μM 98
41	100 μM 78	50 μM 36 5 μM 75	10 μM 13	TNFα 10 μM 89	100 μM 95
43			10 μM 93		100 μM 99
44					10 μM 99
45					100 μM 98
46				IL-1α 1 μM 77 IL-1β 1 μM 85 TNFα 10 μM 79	100 μM 90
47	100 μM 17 10 μM 38 1 μM 85			IL-1α 10 μM 72 1 μM 89 TNFα 10 μM 64	
49	100 μM 19 10 μM 23 1 μM 88	50 μM 12 5 μM 80	10 μM 0 1 μM 90	IL-6 1 μM 91 TNFα 10 μM 91	

Ex.	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5
57					100 μM 99
58					100 μM 99
59	100 μM 35 10 μM 61 1 μM 91	10 μM 48 1 μM 135			
60			10 μM 88		
61	100 μM 80		10 μM 3	IL-1α 1 μM 94 TNFα 10 μM 68	100 μM 94
63	100 μM 66 10 μM 88	50 μM 79	10 μM 91	IL-1α 10 μM 75 IL-1β 10 μM 77	
64	100 μM 72 10 μM 96			IL-1 10 μM 68 1 μM 85 IL-1 10 μM 82	100 μM 97
70		10 μM 22			
71	10 μM 42 1 μM 79				25 μM 97
72	10 μM 51 1 μM 82				25 μM 100
73		10 μM 9 1 μM 100			25 μM 100
74	10 μM 64				25 μM 95
75	10 μM 49 1 μM 89				25 μM 98
76	100 μM 9 10 μM 68				25 μM 99
77	100 μM 30 10 μM 74				25 μM 100
78					50 μM 94
79					100 μM 96

실시예	시험 1	시험 2	시험 3	시험 4	시험 5
80					50 μM 97
81					100 μM 100
82					100 μM 93
85					100 μM 94

<396> 실시예 9를 사용한 표의 설명:

<397> 64%의 단백 분해 활성(시험 1)을, 실시예 9의 억제 물질 100μl를 첨가하여 방출시킨다. 억제 물

질없이 100%에 상응하는 단백 분해 활성을 방출시킨다.

<398> 결과: 본 발명에 따르는 화합물은 염증 억제제로서 유용한데, 이들은 사람의 백혈구계에서 단백 분해 활성(시험 1)과 활성 산소(시험 2)의 방출 및 류코트리엔 B4 합성(시험 3) 억제제로서 상당한 생물학적 활성을 나타내기 때문이다. 사람 기관계에서 단핵 세포로부터의 각종 시토킨의 방출(시험 4)은 마찬가지로 억제된다. 특히, 본 화합물은 사이클로옥시게나제에 의존하는 사람의 혈소판계에는 억제 효과(시험 5)가 없다. 결과적으로, 사이클로옥시게나제의 억제에 기여할 수 있는 목적하지 않은 부작용(출혈 시간의 지연, 위궤양, 신장 독성)이 예상되지 않는다.

<399> 시험 6: 보강제에서의 관절염 효과 시험/관절염

<400> 위스타-루이스 스트레인(몰레가드/덴마크)의 래트 수컷을 실험 동물로 사용한다. 체중은 160 내지 200g이다. 프레운즈 보강제(=중질 백색 파라핀유(Merck, Darmstadt) ml당 우락균 현탁액 6mg(Difco Lab./Detroit, Mich. USA)) 0.1ml를 꼬리의 뿌리에 주입하면 실험 10일 내지 14일째 면역병리학적 돌기와 만성 염증, 특히 몸의 다른 쪽(2차 병변)에서 관절염 및 관절주위염을 일으킨다. 동물에 표준 공급 알트로민-R(Altrogge, Lage) 리비툼을 공급하고 주둥이에 물을 공급한다. 실험 14일 내지 말일에, 동물에게 진통제로서 코데인을 Kg당 60mg 제공한다. 시험 물질을 보강제 투여날로부터 시작해서 매일(총 17일 동안) 체중 100g당 1ml의 주입 용량으로 CMC 현탁액으로서 경구적으로 투여한다. 뒷발 각각의 체적과 체중을 실험 1일과 18일에 측정한다. 처리하지 않은 대조군과 비교해서 발 체적 증가율의 감소는 활성 기준(2개의 뒷발의 평균) 역할을 한다. 결과는 표 3에 요약한다.

<401> 시험 7: 항천식성 작용 시험

<402> 경정맥에 PAF를 주입하여 캐뉼라화한 마취된 기니아 피그를 항천식성 작용을 시험하는데 사용한다. 시험 제제를 PAF 투여 5분 전에 동일한 정맥성 캐뉼라를 통해서 혈류 속으로 정맥 내(i. v.)로 투여하거나 외과적으로 인스톨되고 캐뉼라화된 십이지장의 입구를 통해서 PAF 투여 15분 전에 십이지장내(i.d.)로 투여한다. 기관지 나비를 제제 투여 전후에 오버플로우 뉴모노그램에 기록한다. 평가: i.d. kg당 ED_{50} mg, PAF-유도 천식 발작과 비교. 결과는 표 3에 요약한다.

<403> 시험 8: 종양 세포 증식 억제

<404> 종양 세포 라인 20-10-5S(하이브리도마 세포 라인, ATCC(American Type Culture Collection)에서 시판, 마우스 T 세포에 대한 항체 제조)를 시험 물질의 항증식성을 측정하는데 사용한다. 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 CG 매질(세포 성장 매질=이스코브(Iscove)-ATL(+알부민+트란스페린+지질) ; from VitromeX, Vilshofen)에서 혈청이 없는 조건하에서 배양한다. 성장이 대수상인 세포만 시험 혼합물용으로 사용한다. 시험 물질을 각종 농도(1 내지 50μM)로 4×10^3개의 20-10-5S 세포와 함께 둥근 바닥 마이크로티터 플레이트(매질의 총 용적, 200μl)에 피펫으로 옮긴다. 48시간 동안 배양(37℃ 및 5% CO_2)한 후, 터미딘(=시험 혼합물당 0.25μCi, 고유 활성도 23Ci/mM 25μl를 플레이트에 가한다. 16시간 동안 계속 방사선활성 표지된 티미딘을 성장하고 있는 세포의 DNA에 혼입시킨다. 샘플을 유리 섬유 필터상에서 흡입 여과하고 혼입된 방사선활성을 베타 카운터(왈락(Wallac)에서 시판하는 베타 플레이트 시스템 1205)를 사용하여 측정한다. 혼입된 방사선활성을 기준으로 하여 IC_{50} 값(억제 농도 50%)을 양성 대조군(시험 물질이 없는 시험 혼합물)과 비교하여 계산하고 표 3에 요약한다.

<405> [표 3]

실시예	시험 6	시험 6	시험 7	시험 8
	용량 (mg/kg)	발체적 (억제 %)	ED_{50} (mg/kg)	IC_{50} (μM)
1	50	70	10-50 i.d.	5-10
3				10
4				30
5			< 10 i.d.	
6			약 50 i.d.	
7			10-30 i.d.	
8	50	67	약 10 i.d.	< 5
9			약 50 i.d.	
11				< 5
12	50	82		10
13	50	84	약 50 i.d.	6.10
14			10-50 i.d.	
15	50	60		8-15
16				30
17				8-15
18				5-10
19	25	85		< 5
20	25	67	약 50 i.d	< 5
22	50	74		
24	50	43		< 5
25	50	44	3-10 i.d.	< 5
26				< 5
27	50	71		< 5
28	50	74		< 5
29				< 5
30	50	63		5-10

실시예	시험 6	시험 6	시험 7	시험 8
	용량 (mg/kg)	발체적 (억제 %)	ED_{50} (mg/kg)	IC_{50} (μM)
33				< 5
37				< 5
39				30
40			1-3 i.d.	< 5
41				< 5
42				5-10
44				5-10
45				5-10
47			10-50 i.d.	5-10
48	50	60	10-50 i.d.	5-10
49			약 50 i.d.	5-10
52			3-10 i.d.	< 5
53	25	48	10-50 i.d.	8-10
54			1-3 i.d.	5-10
55	50	47		< 5
56			약 50 i.d.	
57				< 5
59			1-3 i.d.	30
66	25	59		< 5
67	50	53		< 5
69	50	83		5-10
70	25	59		5
71	25	66		5-10
72	25	60		5-10
73	50	73		
74	25	60		5-10
75	25	76		5-10

실시예	시험 6	시험 6	시험 7	시험 8
	용량 (mg/kg)	발체적 (억제 %)	ED_{50} (mg/kg)	IC_{50} (μM)
76	50	70		20
77	50	82		20
78				5-10
79				5-10
80				5-10
81	50	67		
83	50	39		
84	25	49		
85				< 5
86	20	70		< 5
87	20	50		< 5
88				10
89	50	36		20
90	50	36		30

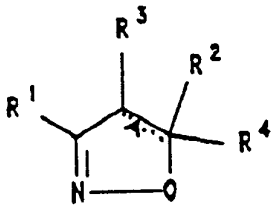
<409> <은 미만을 의미한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 화학식 1의 화합물의 염 및/또는 화학식 1의 화합물의 입체이성질체.

화학식 1



상기 화학식 1에서,

라디칼 R^1과 R^2 중의 하나는 화학식 2의 라디칼이고, 다른 하나는 피리딜, 티오페닐, 티아졸릴, 화학식 3의 라디칼, 화학식 5의 라디칼 또는 화학식 6의 라디칼이고,

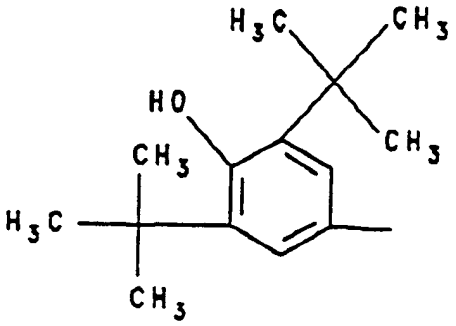
...A...은 존재하거나 부재하는 이중 결합으로서 단, 이중 결합과 라디칼 R^4는 동시에 존재하지 않으며,

R^4는 수소원자 또는 (C_1-C_6)-알킬이거나,

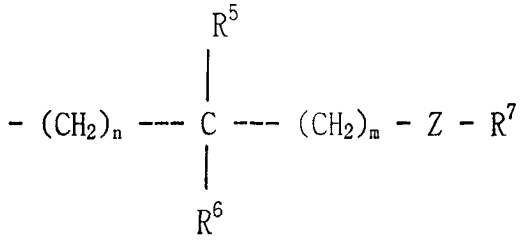
R^2와 R^4는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 탄소원자수가 3, 4 또는 5인 지방족 환을 형성하며,

R^3은 수소원자, (C_1-C_4)-알킬 또는 하이드록시-(C_1-C_4)-알킬이다.

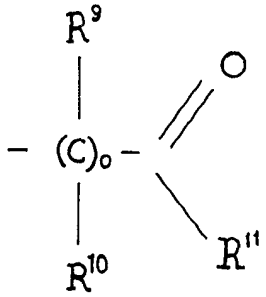
화학식 2



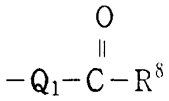
화학식 3



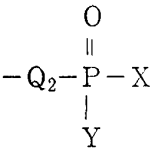
화학식 4



화학식 5



화학식 6



상기 화학식 3, 4, 5 및 6에서,

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고,

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이며,

Z는 -O- 또는 -NH-이고,

R^5 및 R^6은 서로 독립적으로 수소원자, (C_1-C_4)-알킬, (C_2-C_4)-알케닐, (C_2-C_4)-알키닐, 페닐 또는 OH이며,

R^7은 수소원자; 아미노산 잔기; 트리플루오로메틸설포닐; $-O-P(O)(OH)_2$; 페닐 또는 (C_1-C_6)-알킬로 모노에스테르화되거나 디에스테르화된 $-O-P(O)(OH)_2$; 또는 화학식 4의 라디칼이고,

R^6 및 R^7은 서로 결합되어 있으며 함께 1 내지 3개의 CH_2 라디칼이며,

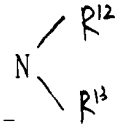
o는 0 또는 1이고,

R^9 및 R^{10}은 서로 독립적으로 수소원자 또는 (C_1-C_4)-알킬이며,

R^{11}은 OH; -O-(C_1-C_4)-알킬; (C_1-C_{20})-알킬, -COOH, -OH, O-아세틸 또는 =O에 의해 서로 독립적으



로 1회 이상 치환된 (C_1-C_{20})-알킬; -COOH; N-글리실; N-글리실-(C_1-C_4)-알킬 에스테르; N-(C_1-C_4)-알킬하이드록실아미노; N-(1H-테트라졸-5-일)아미노; 5-메틸이속사졸-4-일,



1-시아노-2-하이드록시-1-프로페닐; 페닐; 또는 (C_1-C_4)-알킬- 에 의해 1회 이상 치환된 페닐[여기서, R^{12} 및 R^{13}은 서로 독립적으로 수소원자, (C_1-C_4)-알킬 또는 페닐-(C_1-C_2)-알킬이고, R^{12} 및 R^{13}은 이들을 결합시키고 있는 질소원자와 함께, 치환되지 않거나 (C_1-C_4)-알킬에 의해 일치환 내지 삼치환된 5 내지 7원 헤테로환을 형성(여기서, 탄소원자는 황, 산소 또는 질소원자로 대체될 수 있다)하거나, 아미노산의 잔기 이다]이고,

Q_1은 $-(CH_2)_m-$(여기서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 또는 -CH=CH-이며,

R^8은 수소원자, (C_1-C_4)-알킬, OH, -O-(C_1-C_4)-알킬, NH_2, N-(1H-테트라졸-5-일)아미노 또는 N-(3,5-디메틸-4-하이드록시벤질)아미노이고,

Q_2는 $-(CH_2)_m$(여기서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다) 또는 -CH=CH-이며,

X 및 Y는 서로 독립적으로 (C_1-C_4)-알킬, -O-(C_1-C_4)-알킬 또는 OH이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 라디칼 R^1과 R^2 중의 하나가 화학식 2의 라디칼이고, 다른 하나가 2-피리딜, 4-피리딜, 티오펜-3-일, 2-티아졸릴, 화학식 3의 라디칼[여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, m은 0 또는 1이며, Z는 -O- 또는 -NH-이거나, R^5 및 R^6은 서로 독립적으로 수소원자, (C_1-C_2)-알킬, 페닐 또는 OH이거나, R^6과 R^7은 서로 함께 결합하여 메틸렌 그룹을 형성하거나, R^7은 수소원자, 트리플루오로메틸설포닐; Gly, Phe, Ala, Lys, Tyr 또는 Ser으로부터의 아미노산; 또는 화학식 4의 라디칼(여기서, o는 0 또는 1이고, R^9 및 R^{10}은 서로 독립적으로 수소원자 또는 메틸이며, R^{11}은 OH; O-(C_1-C_4)-알킬; (C_1-C_{18})-알킬: -COOH, OH 또는 O-아세틸에 의해 서로 독립적으로 1회 이상 치환된(C_1-C_6)-알킬; -COOH;



N-글리실; N-글리실-(C_1-C_4)-알킬 에스테르; N-메틸하이드록실아미노; N-(1H-테트라졸-5-일아미노); 5-메틸이속사졸-4-일; 1-시아노-2-하이드록시-1-프로페닐; 또는 4-(4-모르폴리노)-메틸에 의해 일치환된 페닐이다)이다], 화학식 5의 라디칼[여기서, Q_1은 $-(CH_2)_m-$(여기서, m은 0, 1또는 2이다) 또는 -CH=CH-이고, R^8은 수소원자, 메틸, OH, -O-(C_1-C_2)-알킬, 아미노, N-(1H-테트라졸-5-일)아미노 또는 N-3,5-디메틸-4-하이드록시벤질이다] 또는 화학식 6의 라디칼[여기서, Q_2는 $-(CH_2)_m-$(여기서, m은 0, 1 또는 2이다) 또는 -CH=CH-이고, X 및 Y는 서로 독립적으로 메틸, -O-(C_1-C_2)-알킬 또는 OH이다]이며, ...A.....가 존재하거나 부재하는 이중 결합(단, 이중 결합과 R^4는 동시에 존재하지 않는다)이고, R^4가 수소원자 또는 (C_1-C_2)-알킬이거나, R^2와 R^4가 이들이 결합되어 있는 탄소와 함께 탄소원자 수가 3, 4 또는 5인 지방족 환을 형성하고, R^3이 수소원자, 메틸 또는 하이드록시메틸인 화학식 1의 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 라디칼 R^1과 R^2 중의 하나가 화학식 2의 라디칼이고, 다른 하나가 2-피리딜, 4-피리딜, 티오펜-3-일, 2-티아졸릴, 화학식 3의 라디칼[여기서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고, m은 0 또는 1이며, Z는 -O- 또는 -NH-이거나, R^5 및 R^6은 서로 독립적으로 수소원자, (C_1-C_2)-알킬 또는 페닐이거나 R^6과 R^7은 서로 결합되고 함께 메틸렌 그룹이거나, R^7은 수소; 트리플루오로메틸설포닐; Gly, Lys 또는 Phe로부터의 아미노산; 또는 화학식 4의 라디칼(여기서, o는 0 또는 1이고, R^9 및 R^{10}은 서로 독립적으로 수소원자 또는 메틸이며, R^{11}은 OH; O-메틸 또는 O-에틸; (C_1-C_{18})-알킬: -COOH, OH 또는 O-아세

$$-C(=O)-O-(C_1-C_2)-\text{알킬}-$$

틸에 의해 서로 독립적으로 1회 이상 치환된 (C_1-C_6)-알킬, -COOH; ; N-글리실, N-글리실-(C_1-C_2)-알킬 에스테르: N-메틸하이드륵실아미노; N-(1H-테트라졸-5-일아미노), 5-메틸 이속사졸-4-일; 또는 1-시아노-하이드록시-1-프로페닐이다)이다], 화학식 5의 라디칼[여기서, Q_1 은 -(CH_2)$_m$-(여기서, m은 0, 1 또는 2이다) 또는 -CH=CH-이고, R^8 은 수소원자, 메틸, OH, -O-메틸, 아미노, N-(1H-테트라졸-5-일)아미노 또는 N-3,5-디메틸-4-하이드록시벤질이다] 또는 화학식 6의 라디칼[여기서, Q_2는 -(CH_2)$_m$-(여기서, m은 0이다) 또는 -CH=CH-이고, X 및 Y는 서로 독립적으로 메틸, -O-(C_1-C_2)-알킬 또는 OH이다]이고, ...A...가 존재하거나 부재하는 이중 결합(단, 이중 결합과 R^4 는 동시에 존재하지 않는다)이며, R^4가 수소원자 또는 메틸이거나, R^2와 R^4가 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 탄소원자 수가 3, 4 또는 5인 지방족환을 형성하고, R^3이 수소원자 또는 하이드록시메틸인 화학식 1의 화합물.

청구항 4

a) 1급 니트로 화합물을 이소시아네이트와 촉매량의 트리에틸아민을 사용하여 상응하는 니트릴 옥사이드로 전환시키거나, 상응하는 알독심을 염소화하여 수득한 하이드록사모일 클로라이드를 유기 염기 또는 무기 염기를 사용하여 상응하는 니트릴 옥사이드로 전환시키고, 중간체로서 수득한 니트릴 옥사이드를 정제 단계를 거치지 않고, 적합하게 치환된 올레핀 또는 알킨과 1,3-쌍극성 고리화 첨가 반응시켜 화학식 1의 2-이속사졸린 또는 이속사졸을 형성시키고, 적합한 경우, 수득한 생성물을 결정화 또는 크로마토그래피로 정제하거나,

b) a) 또는 o)에 따라서 제조한 화학식 1의 카복실산 에스테르 또는 방법 h) 또는 k)를 통해서 추가로 도입된 에스테르 그룹을 가수분해하여 카복실산을 수득하거나

c) 방법 a) 또는 o)에 따라서 제조한 화학식 1의 알킬 카복실레이트를 적합하게 치환된 1급 또는 2급 아민을 사용하여 상응하는 아미드로 전환시키거나,

d) a) 또는 o)에 따라서 제조한 화학식 1의 모노알킬 포스포네이트 또는 디알킬 포스포네이트를 가수분해하여 포스폰산 세미 에스테르, 포스폰산 또는 포스핀산을 수득하거나,

e) b)에 따라서 수득한 카복실산을 활성화된 산 유도체로 전환시키고, 이어서 이 유도체를 알콜로 에스테르화시키거나 1급 및 2급 아민을 사용하여 상응하는 아미드로 전환시키거나 N-알킬화된 하이드록실아민을 사용하여 상응하는 하이드록실아미드로 전환시키거나,

f) 방법 a), b), h), e), o) 또는 g)에 따라서 수득되거나 중간체로서 함유된 [화합물] 중의 N-보호 그룹 또는 O-보호 그룹을 제거하거나, 도입되거나 함유된 카복실산 에스테르, 포스핀산 에스테르, 포스폰산 에스테르 또는 포스포르산 에스테르를 상응하게 가수분해하여 화학식 1의 화합물을 수득하거나,

g) 방법 f) 또는 o)에 따라서 수득되고 유리 아미노 그룹을 갖는 화합물을 이소시아네이트와 반응시켜 상응하는 우레아 유도체로 전환시키거나 활성화된 카복실산 유도체 또는 N-보호된 아미노산과 반응시켜 상응하는 아미드로 전환시키거나 설포닐 클로라이드와 반응시켜 상응하는 설폰아미드로 전환시키거나,

h) 방법 a), o) 또는 f)에 따라서 수득되고 유리 알콜 그룹을 갖는 화합물을 이소시아네이트와 반응시켜 상응하는 우레탄으로 전환시키거나 카복실 그룹이 활성화되고 작용기를 추가로 이동시킬 수 있는 카복실산 유도체와 반응시켜 상응하는 에스테르 또는 상응하는 N-보호된 아미노산 유도체로 전환시키거나 디케텐과 반응시켜 상응하는 3-옥소부티레이트로 전환시키거나 α-할로겐 카복실산과 같은 할로겐 화합물과 반응시켜 상응하는 에테르로 전환시키거나,

i) 방법 a), o) 또는 f)에 따라서 수득되고 1급 또는 2급 알콜 그룹을 갖는 화합물을 산화시켜 상응하는 알데히드 또는 케톤을 수득하거나,

k) 방법 i)에 따라서 제조한 카보닐 화합물을 염기 및 디알킬포스포노아세트산 에스테르와 반응시켜 상응하는 크로톤산 유도체로 전환시키거나 테트라알킬메틸렌디포스포네이트와 반응시켜 상응하는 트랜스-2-(디알콕시포스포노)비닐 유도체로 전환시키거나,

ℓ) 고리화 첨가반응 동안에 도입된 에폭사이드 그룹을 상응하는 1,2-디올로 전환시키거나,

m) 방법 g)에 따라서 제조하고 3-H-이속사졸 환을 함유하는 아미드를 염기로 처리하여 개환시켜 상응하는 치환된 2-시아노-3-하이드록시크로톤아미드로 전환시키거나,

n) 방법 a) 내지 m)에 따라서 제조되고 그 화학적 구조로 인해 에난티오머 형태로 발생하는 화학식 1의 화합물을, 에난티오머적으로 순수한 산 또는 염기와의 염 형성 단계, 키랄 고정 상에서의 크로마토그래피 또는 아미노산과 같이 에난티오머적으로 순수한 키랄 화합물을 사용한 유도체화 단계, 이렇게 수득한 다이아스테레오머를 분리하는 단계 및 키랄 보조 그룹을 제거하는 단계에 의해, 순수한 에난티오머로 분리하거나,

o) 키랄 또는 라세믹 올레핀에 고리화 첨가반응하여 수득한 2-이속사졸린 다이아스테레오머의 혼합물을 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피하여 순수한 다이아스테레오머로 분리하거나,

p) 방법 a) 내지 o)에 따라서 제조한 화학식 1의 화합물을 유리 형태로 분리하거나, 산 또는 염기성 그룹이 존재하는 경우에는, 적합한 경우, 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시키거나,

q) 방법 h)에 따라서 제조되고 할로메틸 그룹과 같은 작용기를 추가로 포함하는 화합물을 1급 또

는 2급 아미노 그룹으로 알킬화하거나 알콜로 에테르화시킴을 포함하는,

화학식 1의 2-이속사졸릴 및 이속사졸 및/또는 화학식 1의 화합물의 입체이성질체 및/또는 생리학적으로 허용되는 화학식 1의 화합물의 염을 제조하는 방법.

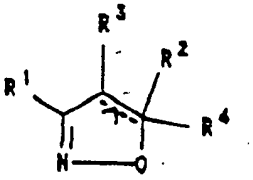
청구항 5

생리학적으로 허용되는 보조 물질 및 담체 물질과 적합한 경우, 추가의 첨가제 및/또는 기타 활성 화합물 이외에, 유효량의 제1항, 제2항 또는 제3항에서 청구하거나 제4항에 따라서 수득한 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 함유하는 천식, 염증 및/또는 자가면역 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.

요약

화학식 1의 화합물, 생리학적으로 허용되는 화학식 1의 화합물의 염 및/또는 화학식 1의 화합물의 입체이성질체는 염증, 천식, 류머티즘 및 자가 면역 질환 치료용 약제를 제조하는 데 적합하다.

화학식 1



상기 화학식 1에서,

잔기 R^1과 R^2 중의 하나는 화학식 2이다.

화학식 2

