(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
C07C 311/37
A61K 31/40

(45) 공고일자 2004년06월04일
(11) 등록번호 10-0395280
(24) 등록일자 2003년08월07일

(21) 출원번호 10-1998-0705300
(22) 출원일자 1998년07월10일
번역문 제출일자 1998년07월10일
(86) 국제출원번호 PCT/JP1996/003689
(86) 국제출원출원일자 1996년12월18일

(65) 공개번호 10-1999-0077162
(43) 공개일자 1999년10월25일
(87) 국제공개번호 WO 1997/25311
(87) 국제공개일자 1997년07월17일

(81) 지정국 국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 아이슬란드, 대한민국, 스리랑카,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 오스트리아, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 영국,

(30) 우선권주장 96-2576 1996년01월10일 일본(JP)

(73) 특허권자
아사히 가세이 가부시키가이샤
일본 오오사까후 오오사까시 기따꾸 도오지마하마 1쵸메 2방 6고

(72) 발명자
미요시, 시로
일본 416 시즈오까껭 후지시 고깐지마 843-8

오가와, 고헤이
일본 411 시즈오까껭 미시마시 히가시다이바 2쪼메 24-12

(74) 대리인
이상희
위혜숙

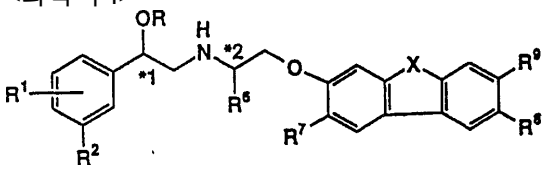
심사관 : 고태욱

(54) 신규한3환성화합물및그를함유하는의약조성물

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염에 관한 것이고, β3 아드레날린 수용체 작동 활성을 갖는, 당뇨병약, 비만약, 고지혈증약 등의 치료 및 예방용 의약으로 유용한 화합물, 그의 제조 방법 및 그의 중간체에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식 중, R은 수소 또는 메틸기를 나타내고, R^1은 수소, 할로겐, 히드록실기, 벤질옥시기, 아미노기 또는 히드록시메틸기를 나타내며, R^2는 수소, 히드록시메틸기, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로기를 나타내며, R^6은 수소 또는 저급 알킬기를 나타낸다. X는 질소, 산소, 황 또는 메틸렌기를 나타내고, X가 질소, 산소 또는 황인 경우 R^9는 수소이고 R^7 및 R^8 중 어느 하나는 수소이고 다른 하나는 수소, 아미노기, 아세틸아미노기 또는 히드록실기를 나타낸다. X가 메틸렌기인 경우 R^7 및 R^8 모두는 수소이고 R^9는 수소, 아미노기 등을 나타낸다.

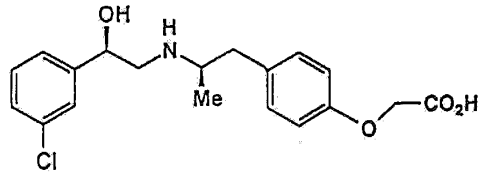
명세서

기술분야

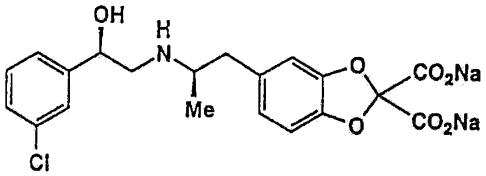
본 발명은 신규한 3환성 화합물 및 상기 3환성 화합물을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

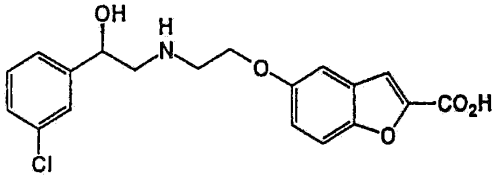
종래에는 β-아드레날린 수용체가 β1과 β2의 두 종류로 분류되고 β1 자극에 의해 심박수가 증가되고 β2 자극에 의해 평활근 조직의 이완 및 혈압 저하가 야기된다고 생각되었다. 아치 (Arch) 등은 β1 및 β2에 대한 작용은 매우 적지만 지방 세포의 지방 분해는 촉진시키는 화합물을 발견하였고 그로부터 제3의 수용체가 존재한다는 것이 명확해졌다 (문헌 [Nature, 309, 163-165 (1984)] 참조), 그 후 이 화합물의 1차 구조가 밝혀졌고 (에모린 (Emorine) 등의 문헌 [Science, Vol. 245, 1118-1121 (1989)] 참조) 그 수용체는 β3으로 명명되었다.
최근에 β3 작동 활성을 갖는 화합물이 당뇨병, 비만, 고지혈증, 소화기계 질환 및 울병의 예방 치료약으로 유용하다는 것이 밝혀졌다 (문헌 [Int. J. Obesity 8(suppl. 1), 93-102 (1984); Nature, 309, 163-165 (1984); 미국 특허 제5,120,766호; Brit. J. Pharmacol., 103, 1351-1356 (1991); Eur. J. Pharmacol., 219, 193-201(1992)] 참조).
β3에 관계된 다양한 화합물들이 문헌에 보고되어 있는데, 예를 들어 하기 구조식



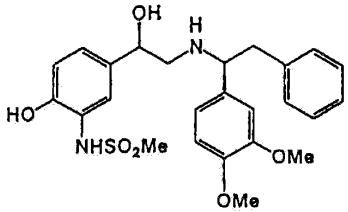
의 화합물 (BRL 37344)이 유럽 특허 출원 제023 385호 및 문헌 [Drugs of the Future, Vol. 16, 797-800 (1991)]에 기재되어 있고, 하기 구조식



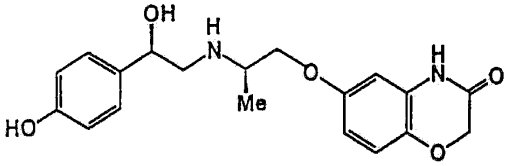
의 화합물 (CL316,243)이 유럽 특허 출원 제0 455 006호 및 문헌 [J. Med. Chem., Vol. 35, 3081-3084 (1992)]에 기재되어 있으며, 하기 구조식



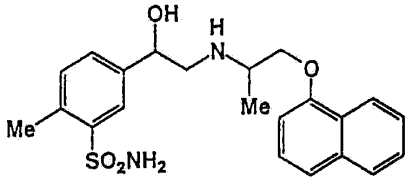
의 화합물이 국제 특허 출원 공개 제WO9429290호에 기재되어 있고, 하기 구조식



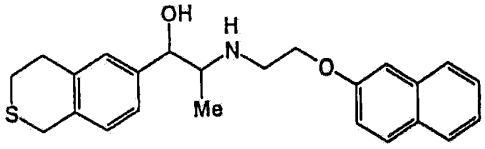
의 화합물이 유럽 특허 출원 제0 659 737호의 실시예 1에 기재되어 있다. 상기 모든 화합물들은 본 발명에 따른 화합물의 분자 구조와는 명확하게 다른 구조를 갖는 다.
유럽 특허 출원 제171 702호에 기재되어 있는, 심근 수축력 증가 작용 및 항비만 작용을 나타내는 하기 구조식



의 화합물이 공지되어 있는데 이 화합물은 심장에 대하여 강한 약리학적 활성을 가지고 본 발명에 따른 화합물의 분자 구조와 상당히 다른 구조를 갖는다는 점에서 본 발명에 따른 화합물과는 구별된다.
또한 α, β 차단 작용을 나타내는, 즉 혈압 저하 작용을 나타내는 하기 구조식



의 화합물이 일본 특허 공개(소) 제55-53262호 및 일본 특허 공개(소) 제58-41860호에 기재되어 있으며 혈관 확장 작용을 나타내는 하기 구조식



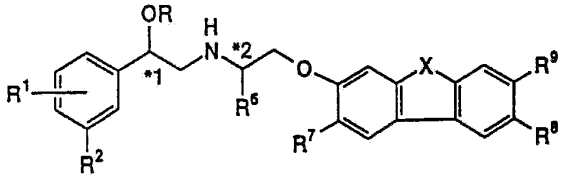
의 화합물이 독일 특허 제2 651 572호에 기재되어 있다. 상기 화합물들은 분자 구 조 및 용도 면에서 본 발명에 따른 화합물과는 다르다.

<u>발명이 해결하고자 하는 과제</u>

당뇨병, 비만 및 고지혈증과 같은 β3 관련 질환의 치료적 처치 및 예방적 처치에 사용될 수 있는 유용한 신규 의약이 종래부터 필요하였다.

<u>과제를 해결하기 위한 수단</u>

상기 과제를 해결하기 위하여 본 발명자들은 각종 화합물을 합성하고 이 화합물들의 활성 연구를 수행함으로써 충분한 연구를 수행하였고, 신규한 하기 화학식 I의 3환성 화합물이 혈당치 저하 작용 및 지방 분해 작용을 갖는 β3 작용 활성을 갖는다는 것을 밝혀내어 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
따라서 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 포함한다.
[화학식 I]



상기 식 중, R은 수소 원자 또는 메틸을 나타내고, R^1 은 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내며, R^2 는 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$, 또는 니트로 (여기서, R^3 는 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 이고 $R^{6'}$ 은 수소 원 자 또는 저급 알킬임)을 나타냄)을 나타내고, R^4 및 $R^{4'}$ 은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있음)를 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타내고, 단 X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우 R^9 는 수소 원자를 나타내고 R^7 과 R^8 중 어느 하나는 수소 원자를 나타내며 다른 하나는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 R^7 과 R^8 모두는 수소 원자이고 R^9 는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내며, *1은 부제 탄소를 나타내고 *2는 R^6 이 저급 알킬인 경우 부제 탄소를 의미한다.
본 발명에 따른 할로겐 원자로는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자를 예로 들 수 있으며 이들 원자 중에서 불소 원자 및 염소 원자가 바람직하다. 본 발명에 있어서, '저급 알킬'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 및 t-부틸과 같은 탄소 원자수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다.
화학식 I에 있어서, R은 바람직하게는 수소 원자일 수 있고, 또한 R은 바람직하게는 더 높은 선택성을 제공하기 위하여 메틸일 수도 있다.
R^1 은 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노 또는 히드록시메 틸을 나타낸다. 화학식 I의 화합물의 바람직한 예로는 R^1 이 수소 원자를 나타내는 화합물을 들 수 있다. 또한 화학식 I의 화합물의 바람직한 예로는 R^1 이 아미노 또는 히드록시메틸기를 나타내는 화합물을 들 수 있다. 화학식 I의 화합물의 또다른 바람직한 예로는 R^1 이 할로겐 원자 또는 히드록시 또는 벤질옥시기를 나타내는 화합물을 들 수 있다.
R^2 는 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로를 나타낸다. 화학식 I의 화합물의 바람직한 예는 R^2 가 수소 원자인 화합물이다. 화학식 I의 화합물의 바람직한 예는 또한 R^2 가 히드록시메틸 또는 니트로기인 화합물이다. 화학식 I의 화합물의 또다른 바람직한 예는 R^2 가 NHR^3 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ 을 나타내는 화합물이다. NHR^3 기의 R^3 은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ 일 수 있으며, 여기서 특히 NHR^3 으로서 NH_2, NHMe, $NHSO_2R^5$ 및 $NHCONHR^{6'}$ 을 바람직한 예로 들 수 있고 이 중에서 더 바람직한 것은 $NHSO_2R^5$ 이다. $NHSO_2R^5$ 기에 있어서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 을 나타낸다. R^4 및 $R^{4'}$ 은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있고 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있으며, 여기서 R^4 와 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 바람직하 게는 수소이다.

$NR^4R^{4'}$ 의 구체예로는 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 벤질아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 메틸에틸아미노, 메틸프로필아미노 및 메틸벤질아미노가 있으며 이중 바람직한 것은 메틸아미노 및 디메틸아미노이다. 따라서 $NHSO_2R^5$ 의 바람직한 구체예로는 $NHSO_2Me$, $NHSO_2Et$, $NHSO_2CH_2Ph$, $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2NHMe$, $NHSO_2NHEt$, $NHSO_2NMe_2$, $NHSO_2NEt_2$, $NHSO_2NMeEt$ 및 $NHSO_2NMeCH_2Ph$가 있다. $NHCONHR^{6'}$ 기에 있어서 $R^{6'}$ 은 수소 원자 또는 저급 알킬이다. $NHCONHR^{6'}$ 의 구체예로는 $NHCONH_2$, NHCONHMe, NHCONHEt 및 NHCONHPr이 있다. R^2 기에 있어서의 $SO_2NR^4R^{4'}$ 기와 관련하여 R^4 및 $R^{4'}$ 기는 상기에 나타낸 것과 동일한 의미를 가지며 동일하거나 또는 서로 다를 수 있고 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있으며, 여기에서 R^4 와 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자인 것이 바람직하다. 따라서 $SO_2NR^4R^{4'}$ 기의 구체예로는 SO_2NH_2, SO_2NHMe, SO_2NHEt, SO_2NMe_2, SO_2NEt_2, SO_2NHCH_2Ph 및 SO_2NMeCH_2Ph가 있다.

R^6 은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타낸다. 바람직한 예로는 수소 원자, 메틸 및 에틸이 있다. 여기에서 R^6 이 수소 원자를 나타내는 경우가 바람직하다.

X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타낸다. 본 발명의 화합물의 바람직한 예로는 X가 2급 질소 원자인 화합물, 즉 3환성 골격이 카르바졸기인 화합물이다. 여기에서 R^7, R^8 및 R^9 기는 상기에 나타낸 것과 동일한 의미를 갖는다.

화학식 I에 있어서 *1 기호는 부제 탄소 원자를 나타내고, R^6 이 저급 알킬인 경우 *2 기호도 또한 부제 탄소 원자를 나타낸다. 상기의 경우 화학식 I의 화합물은 4종의 이성질체, 즉 (*1, *2)의 순서대로 (R,R), (R,S), (S,S) 및 (S,R)로 존재할 수 있다. R^6 이 수소 원자인 경우 2종의 이성질체가 가능하다. 본 발명에는 광학적으로 순수한 각각의 이성질체 뿐만 아니라 임의로 선택된 2종의 이성질체의 혼합물, 임의로 선택된 3종의 이성질체의 혼합물 및 4종의 이성질체 모두의 혼합물도 또한 포함된다. 약리 활성의 발현이라는 측면에서 에탄올아미노 사슬의 부제 탄소 원자(*1)의 바람직한 배열은 절대 배열 (R)이다. N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드의 부제 탄소 원자 (*1)에 있어서 특히 바람직한 예는 R-히드록시 화합물이다.

본 발명에 따른 화합물에 있어서, 매우 바람직한 치환기들의 조합 군이 있다. 하기에서 화학식 I의 R^6, X, R^7, R^8, R^9, *1 및 *2 기호는 특별히 언급되지 않는 한 상기에 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에 있어서 R^2 가 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NHR^4R^{4'}$ 또는 니트로를 나타내는 경우 R^1 기는 4 위치 또는 5 위치인 것이 바람직하며, 여기에서 R^1 이 4 위치인 경우가 더 바람직하다. R^2 가 수소 원자인 경우 R^1 이 2 위치인 것이 더 바람직하다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 수소 원자를 나타내고, R^1 이 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내며 R^2 가 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$, 또는 니트로 (여기서, R^3 은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 임)이고 R^4 및 $R^{4'}$ 은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있고 $R^{6'}$ 은 상기와 동일한 의미를 가짐)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 및 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R은 수소 원자를 나타내고, R^1 은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자, 히드록시 또는 벤질옥시를 나타내며 R^2 는 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로 (여기서, R^3 은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ 이며 R^4 및 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질 (여기서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 디메틸아미노이고 $R^{6'}$ 은 상기에 나타낸 바와 동일함)임)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R은 수소 원자를 나타내고, R^1 은 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시 또는 벤질옥시를 나타내며 R^2 는 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로 (여기서, R^3 은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 임)이고 R^4 및 $R^{4'}$ 은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있고 $R^{6'}$ 은 상기와 동일한 의미를 가짐)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R은 수소 원자를 나타내고, R^1 은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자, 히드록시 또는 벤질옥시를 나타내고 R^2 는 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로 (여기서, R^3 은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ 이고 R^4 및 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이며 다른 하나는 수소 원자, 저급 알킬, 벤질 (여기서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 디메틸아미노이고 $R^{6'}$ 은 상기와 동일함)임) 를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R 및 R^1 은 각각 수소를 나타내고 R^2 는 히드록시메틸, NHR^3 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^3 은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 이고 $R^{6'}$ 은 상기와 동일함)이고 R^4 및 $R^{4'}$ 은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있음)을 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R 및 R^1 이 각각 수소 원자를 나타내고 R^2 가 히드록시메틸, NHR^3 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^3 은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ 을 나타내며 R^4 및 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질 (여기서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 디메틸아미노이고 $R^{6'}$ 은 상기에 나타낸 것과 동일함)임)을 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R은 수소 원자를 나타내고, R^1은 할로겐 원자 또는 히 드록시를 나타내며 R^2는 $NHSO_2R^5$ 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$임)을 나타내며 R^4 및 $R^{4'}$은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있고 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R은 수소 원자를 나타내고, R^1은 불소 원자, 염소 원자 또는 히드록시를 나타내며 R^2는 $NHSO_2R^5$ 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^4 및 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질이며 R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 디메틸아미노임)을 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R 및 R^2가 각각 수소 원자를 나타내고 R^1이 수소 원자, 할로겐 원자 또는 히드록시를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R 및 R^2가 각각 수소 원자를 나타내고 R^1이 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 히드록시를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 수소 원자를 나타내고, R^1이 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내고 R^2가 NHR^3 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^3은 SO_2R^5 (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$임)임)이고 R^4 및 $R^{4'}$은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있고 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내며 R^2가 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로 (여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 임)임)를 나타내고, R^4 및 $R^{4'}$은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있고 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있으며 $R^{6'}$은 상기와 동일한 의미를 갖는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자, 히드록시 또는 벤질옥시를 나타내며 R^2가 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로 (여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 임)이고 R^4 및 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질이며 $R^{6'}$은 상기와 동일한 의미를 가짐)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시 또는 벤질옥시를 나타내며 R^2가 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로 (여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 임)이고 R^4 및 $R^{4'}$은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있고 $R^{6'}$은 상기와 동일한 의미를 가짐)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시 또는 벤질옥시를 나타내며 R^2가 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로 (여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 디메틸아미노임)이고 R^4 및 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질이며 $R^{6'}$은 상기와 동일한 의미를 가짐)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 수소 원자를 나타내며 R^2가 히드록시메틸, NHR^3 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$)이고 R^4 및 $R^{4'}$은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있고 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타내며 $R^{6'}$은 상기와 동일한 의미를 가짐)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 수소 원자를 나타내며 R^2가 히드록시메틸, NHR^3 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 디메틸아미노임)이고 R^4 및 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질이고 $R^{6'}$은 상기와 동일한 의미를 가짐)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학 식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 할로겐 원자 또는 히드록시를 나타내며 R^2가 $NHSO_2R^5$ 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 이고, R^4 및 $R^{4'}$은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타냄)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 불소 원자, 염소 원자 또는 히드록시를 나타내며 R^2가 $NHSO_2R^5$ 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^4 및 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질이며 R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 디메틸아미노임)를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 수소 원자, 할로겐 원자 또는 히드록시를 나타내며 R^2가 수소 원자를 나타내는' 것인 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자 또는 히드록시를 나타내며 R^2가 수소 원자를 나타내는' 것인 화

합물이다.
본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 바람직한 예는 또한 화학식 I에서의 치환기의 조합이 'R이 메틸을 나타내고, R^1이 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내며 R^2가 NHR^3 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^3은 SO_2R^5 (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 임)이고 R^4 및 $R^{4'}$은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타냄)를 나타내는' 것인 화합물이다.
본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 구체예로는
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(3-히드록시-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(3-아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(6-아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]- 2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(6-히드록시-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
(R)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드,
(S)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드,
N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드,
N-메틸-3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]벤젠술폰아미드,
N-메틸-5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드,
(R)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
(S)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥 시)페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드,
N-[3-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(7-아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[3-[2-[2-(7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드,
N-[3-[2-[2-(7-아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]포름아미드,
N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]포름아미드,
N-[3-[2-[[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2R-일]아미노]-1-히드록시에틸] 페닐]메탄술폰아미드,
2-N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(4-히드록시-3-니트로페닐)에탄올,
2-N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(3-아미노-4-히드록시페닐)에탄올,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]우레아,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]우레아,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]포름아미드,
N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]-N,N-디메틸술파미드,
N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드,
2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[3-(메틸아미노)-4-(벤질옥시)페닐]에탄올,
2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[3-(메틸아미노)-4-히드록시페닐]에탄올,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시 페닐]-2-프로판술폰아미드,
2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(3-니트로페닐)에탄올,
N'-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]-N,N-디메틸술파미드,
2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(3-아미노페닐)에탄올,
2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[3-(히드록시메틸)-4-히드록시페닐]에탄올,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-3-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-4-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드,
(S)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드,
N-[3-[2-[2-(6-아세틸아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드,

N-[5-[2-[2-(6-아세틸아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시 에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드,
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드,
N,N-디메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-요오도페닐]메탄술폰아미드,
N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]-N,N-디메틸술파미드,
N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]-N,N-디메틸술파미드,
(R)-N-메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드,
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(히 드록시메틸) 페닐]메탄술폰아미드,
(R)-N-[3-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드,
N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드,
(R)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드,
(S)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드,
N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N'-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드,
N-[3-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드,
(R)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히 드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(7-아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N'-[5-[2-[2-(7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드,
N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-아미노페닐]-N-벤질-N-메틸술파미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-아미노페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시메틸페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-브로모페닐]메탄술폰아미드,
N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N-벤질-N-메틸술파미드,
N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록 시페닐]-N,N-디에틸술파미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-아미노페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 및
N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드가 있다.

또한 R^1 및 R_2 가 수소 원자인 구체적인 화합물로서
2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(4-히드록시페닐)에탄올,
2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(2-플루오로페닐)에탄올,
2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(2-히드록시페닐)에탄올,
(R,R)-2-[N-[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2-일]아미노]-1-페닐]에탄올,
2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐]에탄올,
(R)-[2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐]에탄올,
(S)-[2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐]에탄올,
[2-[N-[2-(3-아세틸아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐]에탄올,
[2-[N-[2-(3-아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐]에탄올,
[2-[N-[2-(3-히드록시-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐]에탄올,
[2-[N-[2-(6-아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐]에탄올,
[2-[N-[2-(6-아세틸아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐]에탄올,
[2-[N-[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2-일]아미노]-1-페닐]에탄올 및
[2-[N-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐]에탄올을 들 수 있다.

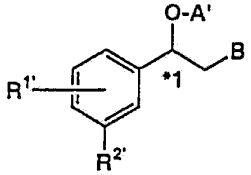
또한 R이 메틸을 나타내는 화합물의 예로서
N-[5-[2-[2-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드,
N-[5-[2-[2-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-아미노페닐]메탄술폰아미드 및
N-[5-[2-[2-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드를 들 수 있다.

화학식 I의 화합물은 예를 들어 하기의 방법으로 제조할 수 있다.

<제조 방법 A>

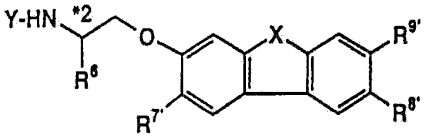
다음 화학식 II에 의해 나타내어지는 화합물을 다음 화학식 III의 화합물과 반응시켜, 보호기 A(단, R^{1} 이 벤질옥시이고, 보호기 A가 벤질인 경우, 보호기 A를 탈보호시키지 않음), A', A'', A''' 및 R^{3} 에서 아미노기의 보호기(단 존재한다면), 또 는 $R^{1'}$ 에서 아세틸 보호기를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 얻는다[여기서 R은 수소 원자를 나타내고, R^{1} 은 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내며, R^{2} 는 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^{3}, $SO_2NR^{4}R^{4'}$ 또는 니트로를 나타내며, 단 R^{3} 는 수소 원자, 메틸, SO_2R^{5}, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ 이고, R^{5} 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^{4}R^{4'}$ 이며, R^{4} 및 $R^{4'}$ 는 동일하거나 서로 다를 수 있고 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질기이고, $R^{6'}$ 는 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타냄].

[화학식 II]



(상기식에서, $R^{1'}$ 는 수소 원자, 할로겐 원자, 보호기 A에 의하여 보호된 히드록실기, 아세틸기에 의하여 보호된 아미노기 또는 아세틸기에 의하여 보호되는 히드록시메틸기를 나타내고, $R^{2'}$ 는 수소 원자, 히드록실기가 보호기 A''에 의하여 보호되는 히드록시메틸기, $NHR^{3'}$, $SO_2NR^{4}R^{4'}$ 또는 니트로를 나타내며, 여기서 $R^{3'}$ 는 아미노기의 보호기, 메틸, SO_2R^{5}, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ 을 나타내고, R^{5} 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^{4}R^{4'}$ 이고, $R^{6'}$ 는 수소 원자 또는 저급 알킬이고, R^{4} 및 $R^{4'}$ 는 동일하거나 서로 다르며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타내고, R^{6} 는 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, A'는 히드록실기의 보호기를 나타내고, B는 브롬 원자 또는 요오드 원자 이고, *1은 부제 탄소 원자를 나타냄)

[화학식 III]



(상기식에서, Y는 수소 원자를 나타내고, R^{6} 는 수소 원자 또는 저급 알킬이고, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌 이고, X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우, $R^{9'}$ 는 수소 원자이고, $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 중의 하나가 수소 원자 이고 다른 하나는 수소 원자, 아세틸아미노 또는 보호기 A'에 의하여 보호되는 히드록실기이거나, X가 메틸렌일 경우, $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 둘다가 수소 원자이고 $R^{9'}$ 는 수소 원자, 아세틸아미노 또는 보호기 A'에 의하여 보호된 히드록실기를 나타내며, *2는 R^{6} 이 저급 알킬일 경우, 부제 탄소 원자를 나타냄]

히드록실기의 보호기로서 통상 사용이 허용되는 한 특별한 제한이 없고, 통상적으로 용이하게 그리고 선택적으로 탈보호될 수 있는 보호기로서 예를 들면, 보호기 A는 벤질 또는 t-부틸-디메틸실릴, 보호기 A' 및 A''는 트리에틸실릴 및 보호 기 A'는 메틸 또는 벤질이 사용될 수 있다. 화합물에 보호기를 도입하는 것은 공지된 방법으로 행하는데, 예를 들면, 벤질기의 도입에 있어서 디메틸포름아미드와 같은 반응 용매중에서 탄산 칼륨의 존재하에서, 1 내지 2배 몰의 벤질브로마이드 및 1.1 배몰의 요오드화 나트륨을 첨가하고 실온에서 반응시킨다. 트리에틸실릴기를 도입함으로써 화합물을 보호할 때, 화합물은 1-3 시간 동안 피리딘과 같은 반응 용매 중에서 0 내지 30℃ 범위의 온도에서 트리에틸실릴 클로라이드와 같은 실릴화제 1.2-2배 몰과 반응시키는 방법을 예로 들 수 있다.

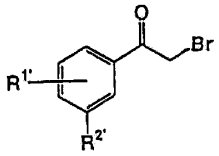
치환체 $R^{3'}$ 에서 아미노기의 보호기로서, 아닐린의 보호기로 통상 사용이 허용되는 한 특별한 제한은 없고, 그 중에서도 아세틸기가 통상적으로 바람직하다. 아세틸화 방법에서, 피리딘과 같은 반응 용매중의 무수 아세트산과의 반응이 예가 될 수 있다.

화학식 II의 화합물과 화학식 III의 아민의 커플링 반응은 5-10 시간 동안 실온 내지 90℃ 온도에서, 바람직하게는 60℃에서 가열하면서 양성자 포착제 예를 들면, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 아민의 존재하에서, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 또는 디메틸술폭시드와 같은 극성 용매 중에서 화학식 II의 할로겐화물 1 몰당 화학식 III의 아민 1 내지 1.5 몰을 사용하여 실행할 수 있다.

생성물의 탈보호는 순차적으로 또는 동시에 실행될 수 있는데, A', A'', A''', $R^{3'}$ 의 아미노기의 보호기 및 마지막으로 A의 순서가 바람직하다. A 및 A'의 벤질기 의 탈보호는 팔라듐 또는 니켈과 같은 촉매를 사용하여 메탄올과 같은 용매 중에서 수소화분해에 의하여 실행된다. 화학식 I의 치환체 R^{1} 이 벤질옥시일 경우, 보호기 A의 벤질기를 제거할 필요는 없다. 보호기 A 및 A'의 벤질 또는 메틸의 탈보호는 염화 메틸렌과 같은 용매 중에서 삼브롬화 붕소와 같은 루이스산으로 생성물을 처리함으로써 실행한다. 치환체 $R^{1'}$ 중의 아세틸 보호 히드록실기의 탈보호는 공지된 에스테르의 가수분해 조건에 의하여 실행된다. 구체적으로, 이는 알칼리를 사용하는데 실온 또는 용매의 환류 온도로 가열하여 알콜중에서 실행할 수 있다. 보호기 A' 또는 A''로서 트리에틸실릴의 탈보호는 30 내지 5 시간 동안 실온에서 테트라히드로푸란 용매 중에 아세트산 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3-5 배 몰을 가함으로써 생성물을 처리하여 실행한다. 아세틸기와 같은 $R^{3'}$ 중의 아미노 기의 보호기 또는 $R^{1'}$ 의 아세틸 보호 아미노기의 탈보호는 실온에서 염산으로 생성물을 처리하거나 알칼리와 함께 물 또는 메탄올과 같은 용매 중에 가열함으로써 실행할 수 있다.

화학식 II의 화합물은 다음 화학식 V의 화합물을 아래에 설명되는 방식으로 환원시키고, 화학식 II에서 치환기 B가 요오드 원자인 경우 브롬 원자를 요오드 원자로 치환하고 이어서 히드록실기를 보호하여 얻을 수 있다.

<화학식 V>

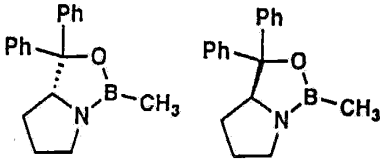


(상기식에서, R 1' 및 R 2' 은 상기와 같음)

화학식 V의 화합물의 환원은 화학식 II의 화합물의 히드록실기의 입체 구조(*1)가 라세미일 경우, 보란과 같은 환원제를 사용하여 이룰 수 있다.

R- 또는 S-광학 이성질체중 하나가 화학식 II의 *1 구조로서 얻어지는 경우, 환원은 다음의 화학식 VI과 같은 키랄 보조제를 사용함으로써 이룰 수 있다.

[화학식 VI]



즉, 화학식 V의 화합물의 환원은 상기에 언급된 키랄 보조제의 존재하에서 보란을 사용하여 실행할 수 있다. 환원은 바람직하게는 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에서 실행될 수 있다. 이러한 키랄 보조제의 제조 및 그의 반응은 문헌[E. J. 코레이(Corey) 등, J. Org Chem., Vol.56, 442, (1991)]에 따라서 실행될 수 있다.

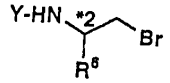
화학식 V의 화합물의 환원 이후에, 브롬 원자(브롬체)는 필요하다면 예를 들어, 환원된 화합물을 다시 아세톤과 같은 용매중에서 브롬체에 대하여 3 내지 10 배 몰의 요오드화 나트륨 등의 요오드화제와 환류 온도에서 1 내지 3 시간 가열함으로써 치환시키는 방법이 있다.

이렇게 처리된 생성물의 히드록실기는 이어서 상기에서 설명된 바와 같은 방법으로 트리에틸실릴과 같은 보호기로 보호되어서 화학식 II의 화합물을 얻는다.

화학식 V의 화합물은 알려져 있고 예를 들면, 라센 (Larsen) 등의 J. Med. Chem., 10, 462(1967) 또는 카이저(C. Kaiser) 등의 J. Med. Chem. 17, 49(1974)와 같은 문헌에서 주어진 방법으로 합성될 수 있다.

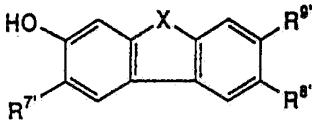
화학식 III의 화합물은 다음 화학식 VII의 화합물을 화학식 VIII의 화합물과 반응시킴으로써 얻을 수 있다.

[화학식 VII]



(상기식에서 Y는 아미노기의 보호기를 나타내고, R 6 및 *2는 상기와 같음)

[화학식 VIII]



(상기식에서, X, R 7' , R 8' 및 R 9' 는 상기와 같음)

아민의 보호기 Y로서, 통상 사용이 허용되는 한 특별한 제한은 없고 통상적으로 용이하게 탈보호되는 것들 예를 들면, 벤질옥시카르보닐, 치환된 벤질옥시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 아세틸 또는 트리플루오로아세틸과 같은 것들이 있다.

화학식 VII의 화합물과 화학식 VIII의 화합물과의 반응은 예를 들면, 실온 내지 사용되는 용매의 환류 온도에서 통상적으로 염기의 존재하에서 유기 용매 중에서 실행될 수 있다. 용매로서, 예를 들면, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미 드, 아세토니트릴, 디글림 및 테트라히드로푸란을 사용할 수 있다. 염기로서, 바람직하게는, 화학식 VIII의 화합물 1몰 당 1 내지 10 몰의 양으로, 예를 들면, 탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 트리에틸아민, 피리딘, 수소화 나트륨 또는 나트륨 메톡시드를 사용할 수 있다.

화학식 III의 화합물은 특히 상기 반응이 즉시 진행되지 않는다면, Bull. Chem. Soc. Japan, 55, 2504 (1982) 또는 그의 개량법에서 설명된 방법에 따라서 또한 합성될 수 있다. 예를 들면, 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴과 같은 용매중에서, 알콜 화합물 1 몰은 실온내지 90℃ 온도에서 40 % 플루오르화 칼륨 알루미나 5 내지 10 몰의 존재하에서, 화학식 VII의 화합물 2 내지 5 몰과 반응한다. 개선된 방법에서, 상기 반응은 요오드화 칼륨 0.1 - 0.5 등량을 가함으로써 수행된다.

이어서, 아민의 보호기 Y는 탈보호되어 Y가 수소 원자인 화학식 III의 아민 화합물을 얻는다. 탈보호는 예를 들면, 팔라듐/카본 블랙과 같은 촉매를 사용하여 메탄올과 같은 용매 중에 수소화분해하거나 또는 브롬화 수소/아세트산으로 처리하는 통상의 방법에 의하여 실행될 수 있다. 보호기 Y가 아세틸 또는 트리플루오로아세틸이면, 탈보호는 메탄올과 같은 용매 중에 알칼리로 처리함으로써 실행하여 Y가 수소 원자인 화학식 III의 화합물을 얻을 수 있다.

화학식 VII의 화합물은 치환체 R 6 및 *2의 입체 구조를 갖는 아미노 알콜의 시판품으로부터 보호기 Y로 아미노기를 먼저 보호하고 이어서 생성물을 통상의 방 법에 의하여 브롬화하여 합성할 수 있다. 용이하게 입수 가능한 아미노브롬체가 있다면, 예상 화합물은 단지 보호기 Y로 아미노기를 보호함으로써 얻을 수 있다. 예를 들면, 시판의 2-브로모에틸아민의 브롬화 수소염은 빙냉하에서 염화 메틸렌과 같은 용매중 트리에틸아민의 존재하에서 트리에틸아민의 존재하에서, 벤질옥시카르보닐 클로라이드와 반응시킬 수 있다.

X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 화학식 VIII의 화합물 및 X가 메틸렌인 화학식 VIII의 화합물은 개별적으로 다음에 주어진 방법에 의하여 제조될 수 있다.

X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자이고, $R^{8'}$ 및 $R^{9'}$ 가 둘다 수소 원자이고, $R^{7'}$ 가 수소 원자, 아세틸아미노 또는 보호기 A'로 보호되는 히드록실기인 화합물 VIII의 화합물은 다음과 같은 방식으로 제조될 수 있다.

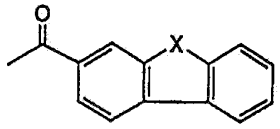
즉, 문헌 [H. 쿠도(Kudo) 등, J. Heterocycl. Chem., 22(1), 215-218(1985)]에 설명된 방법으로 합성될 수 있는 2-히드록시카르바졸 및 3-메톡시디벤조푸란 또는 3-히드록시디벤조티오펜의 시판품으로부터 출발하여, 화학식 VIII의 화합물을 얻을 수 있다. $R^{7'}$ 가 수소 원자 이외의 치환기인 화학식 VIII의 화합물은 예를 들면, 시판품 2-히드록시카르바졸의 히드록실기를 벤질화함으로써 보호되는 방식으로 얻을 수 있고, 이어서, 니트로화는 치환기 $R^{7'}$ 의 위치에 니트로기를 도입하여 실행되고 이는 아미노기로 환원되며, 그 후에 이 아미노기가 아세틸화되거나 또는 디아 조화하여 히드록실기로 전환하고, 이어서 히드록실기의 보호기 A'로 보호하고 이어서 벤질기의 탈보호로 화학식 VIII의 화합물을 제조한다.

니트로화에 대하여, 문헌에서 주어진 보통 방법들이 이용될 수 있는데, 예를 들면, 벤질 보호 화합물은 실온 내지 60℃의 온도에서 희석된 발연 질산의 1 등량의 양을 사용하여 아세트산 중에서 니트로화한다. 생성되는 니트로기의 환원은 통상적으로 사용되는 방법, 예를 들면, 실온에서 산화 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에서, 메탄올과 같은 용매 중에서 수소화 반응을 하거나 또는 실온 내지 환류 온도 범위에서 2가 주석의 존재하에서 철 분말과 함께 염산을 사용하여 실행될 수 있다. 생성되는 아민은 0℃ 내지 실온의 온도에서 염화 메틸렌과 같은 용매 중의 아세틸클로라이드를 사용하여 아세틸화될 수 있거나 예를 들면, 아질산 나트륨을 사용하여 먼저 디아조화시키고, 이어서 생성되는 디아조늄염을 산성 수용액 중에서 열분해시켜서 히드록실기로 전환시킬 수 있으며, 이어서 상기에 설명된 히드록실기의 보호법에 대한 기술에 의하여 보호기 A'로 보호하고, 최종적으로 벤질기를 탈보호시킨다.

X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우에 있어서, $R^{7'}$ 및 $R^{9'}$ 가 둘 다 수소 원자이고, $R^{8'}$ 가 수소 원자, 아세틸아미노 또는 보호기 A'로 보호되는 히드록실기인 화학식 VIII의 화합물은 다음의 방식으로 제조될 수 있다.

즉, 화학식 VIII의 화합물은 공지된 화합물, 즉 다음 화학식 IX의 2-아세틸카르바졸[J. B. 카이지올(Kyziol) 등, Tetrahedron, 36, 3017-3019 (1980)], 3-아 세틸디벤조푸란[M. I. 세브척(Shevchuk) 등, Zh. Obshch. Khim., 40 (8), 1717-1725 (1970)] 또는 3-아세틸디벤조티오펜[Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem., 72(1-4), 13-31(1992); E. 카마진(Camagine 등, J. Heterocycl. Chem., 6 (4), 517-522 (1969)]로부터 출발하여 합성될 수 있다.

[화학식 IX]



(상기식에서, X는 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 의미함) $R^{8'}$ 이 수소 원자 이외의 치환기인 화합물에 대하여, 예를 들면, 치환기 $R^{8'}$ 의 위치에서 2-아세틸카르바졸을 니트로화시키고, 이어서 생성되는 니트로기를 아미노기로 환원하고, 그후 아세틸화 또는 디아조화 반응시키고, 히드록실기로 전환시키고 이어서 히드록실기의 보호기 A'로 보호한다.

예를 들면, 이렇게 얻어진 아세틸기 함유 화합물로부터 화학식 VIII의 화합물을 생성하고 (즉, 아세틸기를 히드록실기로 전환시킴)에 대하여, 카르바졸의 2-위치에서 아세틸기를 과산에 의하여 아세틸옥시로 산화시켜, 이어서 가수분해시킨다. 아세틸기의 산화 및 가수분해 반응 이외의 단계는 상기에 기재된 $R^{7'}$ 의 도입의 경우와 같은 방식으로 실행될 수 있다. 과산에 의한 산화는 예를 들면, 실온에서 염화메틸렌과 같은 용매에서 m-클로로-과벤조산 및 인산수소이나트륨을 사용하여 실행할 수 있고, 가수분해는 예를 들면, 물/에탄올의 혼합 용매 중의 수산화 나트륨을 사용하여 실행할 수 있다.

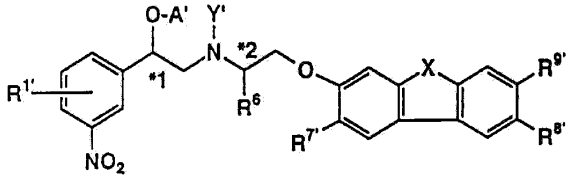
X가 메틸렌(플루오렌)이고, $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 가 둘 다 수소 원자이고, $R^{9'}$ 이 수소 원자 또는 아세틸아미노인 화학식 VIII의 화합물은 알려져 있고 그의 시판품은 예를 들면 세일러(Sailor)라는 회사로부터 입수 가능하다. $R^{9'}$ 가 보호기 A'로 보호되는 히드록실기인 경우, 화합물은 벤질기로 플루오렌의 히드록실기를 보호하고, 아세틸아미노기중의 아세틸기를 탈보호하고, 생성되는 아미노기를 디아조화하고, 그것을 디아조늄 염을 통하여 히드록실기로 전환하고, 히드록실기의 보호기 A'로 생성되는 히드록실기를 보호하며 최종적으로 벤질기를 탈보호시킴으로써 생성할 수 있다. 이러한 반응 시리즈는 상기에 설명된 방법에 의하여 실행될 수 있다.

별법으로, $R^{7'}$, $R^{8'}$ 및 $R^{9'}$ 중 하나가 보호기 A'로 보호되는 히드록실기인 화학식 III의 화합물을 얻는 경우, 아래에 주어진 방법들이 채택될 수 있다.

즉, Y가 아미노기의 보호기이고, $R^{7'}$, $R^{8'}$ 및 $R^{9'}$ 가 X에 따라서 각각 아세틸기이며, R^{6} 및 *2가 상기와 같은, 화학식 III의 화합물은 아세틸아미노기를 가수분해하여 아미노기가 된다. 생성되는 아미노기는 디아조화시키고 히드록실기로 전환시키고, 이어서 보호기 A'로 보호하고, 아미노기의 보호기 Y를 탈보호하여 Y가 수소 원자인 화학식 III의 화합물을 얻는다.

추가의 별법으로서, R이 수소 원자인 화학식 I의 화합물을 중요한 합성 중간 체로서 다음 화학식 IV의 화합물을 사용하여 얻을 수 있다.

[화학식 IV]

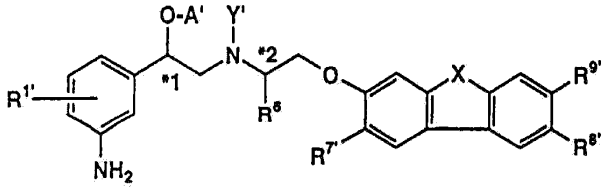


(상기식에서, Y'가 수소 원자 또는 아미노기의 보호기이고, $R^{1'}$, A', R^{6}, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 및 *2가 상기와 같음)

화학식 IV의 화합물을 제조하는데, $R^{2'}$가 니트로인 화학식 II의 화합물과 Y가 수소 원자인 화학식 III의 화합물을 커플링 반응시키고, 필요하다면, 반응 생성물의 아미노기를 보호한다. 화학식 IV의 치환기 Y'에서 아미노기의 보호기는 상기에 설명된 치환기 Y에서 아미노기의 보호기와 같고 그의 도입 및 탈보호도 또한 동일한 방식으로 수행된다.

합성 중간체로서 화학식 IV의 화합물을 사용하여 화학식 I의 화합물을 제조하는데, 다음의 기술이 실례가 될 수 있다. 즉, 화학식 IV의 화합물을 먼저 환원시켜서, 즉, 그의 니트로기를 환원시켜서 다음 화학식 X의 화합물을 얻는다.

[화학식 X]

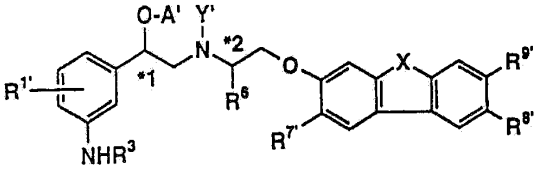


(상기식에서, Y'는 아민의 보호기이고 $R^{1'}$, A', R^{6}, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 및 *2는 상기와 같음)

상기에 언급된 환원에 대하여, 화학식 IV의 화합물의 아미노기는 보호기 Y'로 보호되는 것이 바람직하고 이 환원 반응은 예를 들면, 산화 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에서, 메탄올과 같은 용매에서 화합물을 수소화함으로써 또는 철 분말 또는 2가 주석과 함께 염산을 이용하는 시스템을 사용함으로써 실행할 수 있다.

그 후에, R^{3}의 다양한 치환기를 제공하는 필요에 따라서 생성된 생성물을 C. 카이저(Kaiser) 등의 J. Med. Chem., 17, 49(1974)에서 설명되는 방법으로, 아민(아닐린)을 포르밀화, 술폰화 또는 요소화시켜서, 그것을 다음 화학식 XI의 화합물로 전환시키고, 현존하는 보호기 A, A', A' 및 Y'에 있어서의 아미노의 보호기는 상기에 설명된 탈보호 방법에 의하여 탈보호되어, R이 수소 원자인 화학식 I의 화합물을 제조한다.

[화학식 XI]

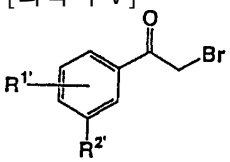


(상기식에서, Y', $R^{1'}$, A', R^{3}, R^{6}, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 및 *2가 상기와 같음)

상기에 언급된 포르밀화는 예를 들면, 포름산 에틸 중에서 화학식 X의 화합물을 가열시키거나 빙냉 내지 실온의 온도에서 포름산/무수 아세트산의 혼합물과 생성물을 반응시킴으로써 실행할 수 있다. 상기에 언급된 술폰화는 예를 들면, 빙냉 내지 실온의 온도에서 피리딘과 같은 용매 중에서 R^{5}기로 치환되는 술포닐 클로라이드를 화학식 X의 화합물과 반응시킴으로써 실행할 수 있다. 상기에 언급된 우레아화는 예를 들면, 화학식 X의 화합물을 실온 내지 가열하에서 또는 예를 들면 60℃에서 물/아세트산의 혼합된 용매 중에서, 시안산 나트륨(NaOCN)과 반응시킴으로써 실행할 수 있다.

별법으로, 라세미 화합물은 화학식 II의 화합물 대신에, $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$가 상기와 같은 화학식 V의 화합물을 사용하여 간단한 공정 단계로 얻는 방법이 있다.

[화학식 V]



즉, 화학식 V의 화합물은 Y가 수소 원자인 화학식 III의 화합물과 반응시키고, 이어서 생성되는 케토아민 화합물을 환원시키고, 보호기 A, A', A'' 및 $R^{3'}$ 기중의 아미노기의 보호기를 탈보호하는데, 단, 보호기 A의 탈보호는 R^{1}이 벤질옥시이고 보호기 A가 벤질이면 불필요하고, 이에 의하여, R이 수소 원자이고 R^{1}, R^{2}, R^{6}, X, R^{7}, R^{8}, R^{9}, *1 및 *2가 상기와 같은 화학식 I의 화합물을 얻는다.

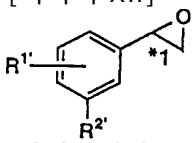
화학식 V의 화합물과 화학식 III의 화합물과의 반응은 라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 10 462 (1967)]에 기재된 방법으로, 반응이 빙냉하에서 또는 60℃ 이하의 온도로 가열하면서 산 포착제로서의 아민의 존재 또는 비존재하에서 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 또는 디메틸술폭시드와 같은 극성 용매중에서 실행되고, 이어서 빙냉하 내지 실온에서 수소화 붕소 나트륨 또는 수소화 시안화 붕소 나트륨과 같은 환원제를 사용하여 카르보닐기를 환원시키고, 이어서 보호기를 탈보호시킨다. 이 반응으로, *1 라세미 혼합물을 얻어서, 나중에 설명되는 방법에 의한 광학 분할이 각각의 광학 활성체를 얻는데 필요하다.

<제조 방법 B>

제조법 A의 별법으로서 각각의 광학활성체 또는 라세미체를 얻는 방법으로서, 에폭시체를 사용하는 방법을 들 수 있다.

즉, R이 수소 원자이고 R^{1}, R^{2}, R^{6}, X, R^{7}, R^{8}, R^{9}, *1 및 *2가 상기와 같은 화학식 I의 화합물은 다음의 화학식 XII의 화합물을 Y가 수소 원자이고 X, R^{6}, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$ 및 *2가 상기와 같은 화학식 III의 화합물과 반응시키고 이어서 '제조 방법 A'에서 기재된 방법으로 보호기 A, A', A'', 치환체 $R^{3'}$에서 아미노기의 보호기 및 R^{1}의 아세틸 보호기를 탈보호시킴으로써(단, R'이 벤질옥시이고 보호기 A가 벤질이면 보호기 A의 탈보호는 불필요함) 제조할 수 있다.

[화학식 XII]



(상기식에서, $R^{1'}$, $R^{2'}$ 및 *1은 상기와 같음)

화학식 XII의 화합물과 화학식 III의 화합물의 반응은 예를 들면, 디메틸술폭시드, 직쇄상 또는 환상 에테르, 디메틸포름아미드 또는 디메틸아세트아미드와 같은 통상의 유기 용매 중에서 실행 될 수 있다. 화학식 XII의 화합물 및 화학식 III의 화합물은 종종 등몰로 사용되는 한편, 화학식 XII의 화합물에 대해 화학식 III의 화합물을 과잉으로 사용하는 것이 바람직하다. 반응은 적절한 온도, 및 대개 실온 또는 선택되는 용매의 환류 온도에서 실행된다. 반응 시간은 반응 조건 및 다른 요소들에 따라서 선택될 수 있고, 대개 반응은 수율이 최대가 되는 지점에서 정지될 수 있다.

반응 혼합물에 트리메틸실릴아세트아미드(TMSA)[N,O-비스(트리메틸실릴아세 트아미드)], 헥사메틸디실라잔(HMDS) 또는 비스(트리메틸실릴)우레아[Tetrahedron Letters, 27, 2451(1986)]을 가함으로써 반응의 수율이 증가되고 반응시간이 감소된다고 알려져 있으며, 이는 본 명세서에서 적당하게 채택될 수 있다.

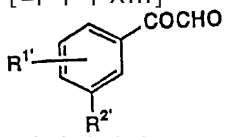
화학식 XII의 화합물은 공지되어 있고 화학 문헌에 기재된 통상의 방법으로 합성될 수 있다. 예를 들면, 화학식 XII는 m-클로로과벤조산과 같은 과산을 사용하여 스티렌 또는 치환된 스티렌 유도체를 산화시킴으로써, 또는 J. Am, Chem. Soc., 87, 1353(1956)에 기재된 바와 같이 디메틸술포늄 메틸이미드 또는 디메틸술폭소늄메틸리드를 $R^{1'}$ 또는 $R^{2'}$으로 치환된 벤즈알데히드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XII의 광학활성체는 화학식 II의 화합물 또는 α-탄소 원자(*1)가 바람직한 절대 배열 상태인 치환된 만델산 유도체를 대응하는 글리콜 유도체로 환원시키고, 이어서 생성되는 1급 알콜을 토실화하거나 메실화하거나 또는 할로겐화하며, 통상의 분자내 구핵 치환 반응의 조건하에서, 알칼리 금속 수산화물과 같은 강염기를 사용하여 생성되는 화합물을 고리화함으로써 제조할 수 있다.

<제조 방법 C>

추가의 별법으로, 다음의 화학식 XIII의 페닐글리옥살 화합물을 Y가 수소 원자이고 X, R^{6}, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$ 및 *2가 상기와 같은 화학식 III의 아민 화합물과 축합시키고, 마지막으로 '제조 방법 A'에서 기재된 방법으로 보호기 A, A', A'', $R^{3'}$의 아미노기의 보호기, 및 $R^{1'}$의 아세틸 보호기의 탈보호(단, R'이 벤질옥시이고 보호기 A가 벤질이면 보호기 A의 탈보호는 불필요함)로 라세미체를 얻는 방법이 있다.

[화학식 XIII]



(상기식에서, R^{1} 및 $R^{2'}$은 상기와 같음)

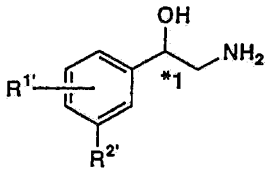
이 반응은 반응 용매 중에서 보통 시프(Schiff) 염기를 환원시킬 수 있는 적절한 환원제를 사용하는 축합 반응으로부터 생성된 시프 염기를 환원시키고 동시에 옥소기를 히드록실기로 환원시킴으로써 실행된다. 환원제로서 예를 들면, 수소화 붕소 나트륨, 수소화 시안화 붕소 나트륨 및 수소화 시안화 붕소 리튬을 사용할 수 있다. 페닐글리옥살 화합물 대 아민 화합물의 비는 보통 아민 화합물 1 몰 당 페닐글리옥살 1 내지 3 몰, 바람직하게는 1 내지 1.5 몰이다. 반응은 적절한 온도 및 보통 실온 내지 사용되는 용매의 환류 온도에서 실행될 수 있다. 반응 시간은 반응 조건 등에 따라 적당히 선택될 수 있고 반응 수율이 최대가 되는 지점에서 정지될 수 있다. 상기 반응은 수소화 붕소 나트륨의 존재 하에서 바람직하게는 저온에서 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올계 반응 용매 중에서 실행될 수 있다.

화학식 XIII의 화합물은 이산화 셀레늄과 같은 산화제를 사용하여 물 또는 유기 용매 예를 들면, 디옥산 또는 테트라히드로푸란과 같은 환상 에테르의 반응 매질 중에서 $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$로 치환된 아세토페논 유도체를 산화시킴으로써 용이하게 얻을 수 있다. 별볍으로, J. Am. Chem. Soc., 79, 6562(1957)에 기재된 방법으로 제조될 수도 있다.

<제조 방법 D>

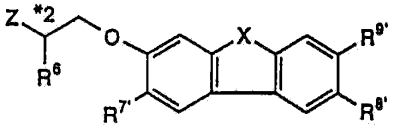
화학식 A, B 및 C의 별법으로서 R이 수소 원자이고 R^{1}, R^{2}, R^{6}, X, R^{7}, R^{8}, R^{9}, *1 및 *2가 상기에 명시된 바와 같은 화학식 I의 화합물은 또한 다음 화학식 XIV의 아민 화합물을 다음 화학식 XV의 화합물과 반응시키고, 이어서 '제조 방법 A'에서 기재된 방법으로 보호기 A, A', A'', $R^{3'}$ 중의 아미노기의 보호기 및 $R^{1'}$의 아세틸 보호기를 탈보호시킴으로써(단, R'이 벤질옥시이고 보호기 A가 벤질이면 보호기 A의 탈보호는 불필요함) 제조할 수 있다.

[화학식 XIV]



(상기식에서, $R^{1'}$, $R^{2'}$ 및 *1은 상기와 같음)

[화학식 XV]



(상기식에서, R^{6}, X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$ 및 *2는 상기와 같고 Z는 이탈기임)

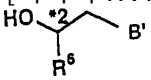
필요하다면, 예로 트리에틸아민과 같은 3급 아민들의 양성자 수용체의 존재하에서 유기 용매 중에서 아민 화합물과 커플링 반응을 실행함으로써, 화학식 I의 화합물을 얻는다. '이탈기'는 염소, 브롬 또는 요오드기 또는 메실 또는 토실기와 예를 들어 술폰산염 등의 상기 반응에서 이탈되는 기를 의미한다. 반응은 예를 들면, 화학식 XV의 화합물 1 몰당 대개 화학식 XIV의 아민 화합물 1-10 몰을 사용하여 실행할 수 있다.

반응이 서서히 진행되기 때문에, 반응은 예를 들면 메탄올, 에탄올 또는 부탄올과 같은 알콜, 염화 메틸렌 또는 클로로포름과 같은 할로겐화 탄화수소, 또는 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 반응 용매 중에서 바람직하게는 오토클레이브 안에서 실행될 수 있다. 반응 온도는 대개 10 내지 150℃, 바람직하게는 70 내지 130℃ 범위에서 선택된다. 반응 시간은 대개 5 내지 100 시간 범위에서 선택된다.

화학식 XIV의 화합물은 라니(Raney) 니켈과 같은 촉매의 존재 하에서 $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 로 치환된 만델로니트릴을 수소 첨가함으로써 얻을 수 있다. 치환된 만델로니트릴은 치환된 벤즈알데히드와 시안화수소 또는 아황산수소 나트륨과 시안산 나트륨과의 반응으로, 각각의 광학적 활성체가 적절히 선택된 광학 활성산과 부분 입체 이성질체의 염을 형성함으로써 통상적으로 사용되는 방법 및 기술로 용이하게 분리되는 라세미 화합물로서 제조될 수 있다. 광학활성인 치환된 만델로니트릴 유도체는 통상적으로 사용되는 축합제의 존재하에서 광학활성인 치환된 만델로니트릴의 가수분해로 생성되는 광학활성인 카르복실산을 암모니아와 반응시키고, 이어서 생성물을 환원함으로써 얻을 수 있다.

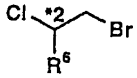
화학식 XV의 화합물은 '제조 방법 A'에서 기재된 화학식 III의 화합물을 합성하는 조건 하에서, 화학식 VIII의 페놀 화합물과 다음 화학식 XVI의 화합물 또는 다음 화학식 XVII의 화합물과 반응시키고, 이어서 화학식 XVI의 화합물과의 상기 반응으로부터 생성되는 알콜을 토실화 또는 메실화시킴으로써 얻을 수 있다.

[화학식 XVI]



(상기식에서, R^{6} 및 *2은 상기에 명시된 바와 같고 B'는 할로겐 원자임)

[화학식 XVII]

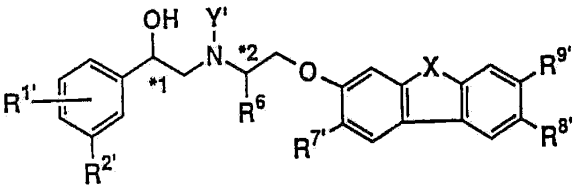


(상기식에서, R^{6} 및 *2는 상기에 명시된 바와 같음)

<제조 방법 E>

R이 메틸인 화학식 I의 화합물은 통상적으로 사용되는 산성 조건하에서 제조 방법 A, B, C 또는 D에 의해 생성되는 화학식 I(R이 수소 원자임)의 알콜 화합물을 메틸화하여 제조할 수 있다. 즉, R이 메틸인 화학식 I의 화합물은 R이 수소 원자인 화학식 I의 화합물을 실온 내지 반응 매질의 비등 온도에서 메탄을 중 염화 수소로 처리하여 제조할 수 있다. R이 수소 원자인 화학식 I의 화합물을 제조하는 과정에서 형성되는 아민 화합물(히드록실기의 보호기가 A'인 경우는 상기 방법으로 탈보호시킴)을 아미노기의 보호기 Y'에 의하여 보호된 다음 화학식 (XVIII)의 화합물을 통상적으로 사용하는 기술로 알코올을 메틸화함으로써 처리한다. 아미노기의 보호기 Y', 보호기 A, A', A'' 및 만일 존재한다면, $R^{3'}$ 중의 아미노기의 보호기와 또한 $R^{1'}$ 중의 아세틸 보호기를 탈보호함으로써(단, R^{1} 이 벤질 옥시이고 보호기 A가 벤질이면 보호기 A의 탈보호는 불필요함) R이 메틸이고 R^{1}, R^{2}, R^{6}, X, R^{7}, R^{8}, R^{9}, *1 및 *2가 상기에 명시된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 얻는다.

[화학식 XVIII]



(상기식에서, $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^{6}, Y', X, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, *1 및 *2가 상기와 같음)

히드록실기의 메틸화의 구체적인 실례는 실온 내지 용매의 환류 온도의 범위에서 디메틸술폭시드, 디메틸포름아미드, 디메톡시에탄 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에 탄산칼륨, 트리에틸아민, 수산화나트륨 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에서 화합물이 요오드화메틸 또는 브롬화메틸의 1-5 등량과 반응하는 것이다. 또 다른 실시양태는 실온 내지 용매의 환류 온도 범위에서 이 화합물이 물 또는 메탄올 중에서 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨을 포함

하는 알칼리 용액의 형태로, 디메틸 술페이트 2-10 등량과 반응하는 것이다.
본 발명의 출발 화합물은 필요하다면 정제시키며, 여기서 칼럼-, 플러시 칼럼-, 얇은 막- 및 고성능 액체 크로마토그래피를 포함하는 공지된 크로마토그래피 기술을 본 명세서에 주어진 Rf 값을 매개변수로 계산하여 사용할 수 있다.
상기에 설명된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 넷 또는 두 개의 서로 다른 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 방법은 순수 이성질체 및 라세미 혼합물 둘 다를 제공할 수 있다. 상기에 기재된 반응은 적합한 입체 화학을 변화시키지 않는다.
그러므로, 부제 탄소를 갖지 않는 화학식 V 또는 화학식 XIII의 화합물로부터 출발하고, 화학식 II, XII 또는 XIV의 라세미 화합물로부터 출발하거나 또는 화학식 III 또는 XV의 라세미 화합물로부터 출발하여, 이성질체 혼합물 (R, R), (R, S), (S, S) 및 (S, R)을 얻는다. 유사하게, 화학식 III 또는 XV의 순수 이성질체, 예를 들면, 화학식 III의 R-이성질체로부터 출발하여 단지 두 이성질체 (R, R) 및 (S, R)의 혼합물을 얻을 수 있고, 화학식 II, XII 또는 XIV의 광학 활성 이성질체를 사용한다면, 상응하는 순수한 이성질체를 얻을 수 있다.
네 개의 이성질체 또는 두 개의 이성질체의 혼합물을 얻을 경우, 이성질체들은 캄퍼 술폰산, 만델산 또는 치환된 만델산과 같은 광학 활성산과 함께 그들의 부가염으로서 분별 결정 등과 같은 적절한 기술로서 분리될 수 있다. 분별 결정은 적합한 용매, 바람직하게는 에탄올 또는 이소프로판올 또는 그들의 혼합물과 같은 저 급 알칸올을 사용하여 실행할 수 있다.
에난티오머의 모든 쌍은 예를 들면, 부분 입체 이성질체 염을 형성하여 광학 활성 칼럼상에 크로마토그래프 분리를 하거나 또는 다른 수단에 의하여 각각의 광학 활성 이성질체로 분리될 수 있다. 출발 원료 중 1 종이 광학 활성인 경우, 상기에 따라서 얻어진 부분 입체 이성질체의 혼합물을 각각의 순수 이성질체로 분할할 수 있다. 광학 활성 이성질체의 각각을 분리하고 이를 정제함으로써 제약학적 효과를 개선하거나 또는 약제로서 바람직한 보다 큰 활성을 갖는 이성질체만을 사용하여 부작용을 제거하는 것이 가능해 진다.
본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 염으로서, 공지된 산, 예를 들면 염산, 브롬화 수소산, 황산, 황산수소, 인산이수소, 시트르산, 말산, 타르타르산, 푸마르산, 글루콘산 및 메탄술폰산과 같은 무기산 및 유기산; 및 캄퍼 술폰산, 만델산 및 치환된 만델산과 같은 광학 활성산과의 부가염이 있는데, 여기서 의약적으로 허용가능한 염들은 특히 바람직하다.
화학식 I의 화합물의 염을 제조하는 경우, 화학식 I의 화합물을 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜 중에 용해시키고 산성분을 생성되는 알콜 용액에 가하여, 상응하는 산부가염을 얻는다. 이를 위해 사용되는 산의 예로는 의약적으로 허용가능한 염산, 브롬화 수소산, 황산, 황산수소, 인산이수소, 시트르산, 말산, 타르타르산, 푸마르산, 글루콘산 및 메탄술폰산과 같은 무기산 및 유기산이 있다.
본 발명에 따른 3환성 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 인식 가능한 독성이 없고 의약으로서 유용하고, 예를 들면, β3-작동활성을 나타내므로, 이들은 β3-관련 질환의 치료 및 예방을 위한 의약으로서 사용될 수 있다. 'β3-관련 질환'은 β3-아드레날린 수용체로 매개되는 작동 활성에 의하여 개선될 수 있는 질환에 대한 일반적 표현이며, 예로는, 당뇨병, 비만, 고지혈증, 소화기계 이상 운동 및 궤양과 같은 소화기계 질환, 울증이 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 화합물은 당뇨병, 비만 및 고지혈증을 치료하는데 사용된다. 즉, 본 발명에 따른 화합물은 혈당 저하 작용에 의하여 당뇨병의 예방 또는 치료를 위한 의약으로서 유용하고, 또한 지방분해 작용에 의하여 고지혈증의 예방 치료 및 비만의 치료에 유용하다.
본 발명에 따른 화합물로부터 의약을 제조하는데, 필요하다면, 화학식 I의 3환성 화합물 또는 그 염의 유효량에 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합하여 의약 조성물을 배합하는 것이 바람직하다. 약학적으로 허용가능한 담체로서, 부형제, 카르복시메틸셀룰로오즈 등과 같은 결합제, 붕괴제, 윤활제 및 다양한 첨가제가 있다.
본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약제를 사람에게 투여하는데 있어서, 정제, 분발, 과립, 캡슐, 당의정, 액제 또는 시럽제등의 형태로 경구 투여한다. 주사제등의 비경구 투여를 위한 약제가 또한 가능할 수 있다. 투여량은 연령, 체중, 질환의 정도, 증상 등에 따라서 달라질 수 있고, 대개 성인에 대하여 0.01 -2,000 mg/일의 양을 한번에 또는 수회로 분할하여 투여할 수 있다. 이러한 약제의 투여 기간은 환자의 질환의 정도에 따라서 1일 투여량 및 기간을 증감할 수 있는 한편, 대개 매일 투여로 수주간 내지 수개월이다.

발명의 실시양태

이하에서, 본 발명은 실시예에서 더 설명될 것이며, 여기서 본 발명은 이에 한정되지는 않는다.
얇은 막 크로마토그래피(TLC), 피복된 실리카 겔 60 F254(머크사 제품)를 사용한다. 클로로포름/메탄올(100/1-4/1) 또는 아세트산 에틸/n-헥산(100/0-1/10)의 혼합된 용매로 전개한 이후에, UV-조사(254 nm) 및 닌히드린으로 정색반응을 확인한다. TLC의 Rf 값은 유리 아민의 값을 나타낸다. 유기 용매를 건조하는데, 무수 황산 마그네슘 또는 무수 황산 나트륨을 사용한다. 실리카 겔(와코(Wako) 겔 C-200, 와코 퓨어 케미칼사 제품)을 칼럼 크로마토그래피에 사용하고 실리카 겔 60(230-400 메시, 머크사 제품)을 플러시 크로마토그래피에 사용한다. 피복된 실리카 겔 60 F254(20 x 20 cm, 2 mm ; 머크사 제품)를 분취 얇은 막 크로마토그래피에 사용한다. 용출은 클로로포름/메탄올(1/1)의 혼합된 전개제를 사용하여 실시한다.
핵자기공명 스펙트럼(NMR)을 측정하기 위하여, Gemini-300(FT-NMR; 배리안(Varian)사 제품)을 사용한다. 특별한 언급이 없는한 용매로서 중 클로로포름을 사용한다. 테트라메틸실란(TMS)을 (δ ppm)으로 기록되는 화학적 이동의 내부 표준으로서 사용한다. 커플링 상수는 J(Hz)로서 표시된다. 질량 스펙트럼(MS)을 측정하기 위하여, JEOL-JMS-SX102를 사용하고 고속 원자 충돌 질량 스펙트럼(FAB-MS)에 의해 측정한다. 측정 결과는 표 1a 내지 표 1bc에 나타난다.

실시예 1

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤 질옥시페닐]메탄술폰아미드 염산염

A. 2-벤질옥시카르보닐아미노-1-브로모에탄(중간체 0)의 합성
2-브로모에틸아민 염산염(동경 화성사 제품) 25 g 및 염화 메틸렌 450 ml 중의 트리에틸아민 34 ml의 용액에 벤질옥시카르보닐 클로라이드 19 ml를 빙냉하에서 교반하여 20 분 동안에 걸쳐 적가하고, 이어서 교반을 추가의 19 시간 동안 계속한다. 반응 혼합물을 이어서 물, 중탄산 나트륨 포화 수용액 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 순차적으로 세척하고, 그 후에 유기층을 건조하고 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 빙냉시키고 결정을 여과하고 헥산으로 세척하여, 표기 화합물 29.4 g을 얻는다. Rf = 0.58 (클로로포름).
B. 9H-2-(2-벤질옥시카르보닐아미노에톡시)-카르바졸(중간체 1)
2-히드록시카르바졸(알드리히(Aldrich)사 제품) 252 mg 및 디메틸포름아미드 4 ml 중의 탄산 칼륨 292 mg의 용액에, 상기 중간체 0의 452 mg을 가하고 혼합물을 72 시간 동안 70℃에서 가열한다. 반응 혼합물에 아세트산 에틸 및 물을 가하여 추출하고 유기층을 물로 세척하고 건조하고, 이로부터 용매를 감압하에서 증류 제거하고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(메탄올/클로로포름 1/100)로 정제하여, 표기 화합물 184.7 mg을 얻는다. Rf= 0.77 (메탄올 /클로로포름 1/10)
C. 2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아민(중간체 2)
중간체 1의 620 mg에 아세트산 중의 브롬화 수소 30 % 용액 5 ml를 가하고 혼합물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반시킨다. 반응 혼합물에, 디에틸에테르를 빙냉하에서 가하고 석출되는 침전물을 여과에 의하여 단리한다. 물 및 NaOH를 가하여 생성되는 혼합물의 pH를 10으로 조정하고, 이어서 혼합물을 아세트산 에틸로 추출한다. 유기층을 건조하고 용매를 감압하에서 중류하여, 표기 화합물 311.3 mg을 얻는다.
Rf = 0.08 (메탄올/클로로포름 1/10)
D. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)-에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
무수 아세토니트릴 40 ml 및 무수 디메틸 포름아미드 4 ml의 혼합된 용매중의 중간체 2의 500 mg의 용액에 2-브로모-1-[4-벤질옥시-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온(79 % 순도)(중간체 3)[A. A. 라르슨 등의 J. Med. Chem., 10, 462-472(1967)] 670 mg을 가하고 혼합물을 0℃에서 83 분 동안 아르곤 분위기에서 교반한다.
이 혼합물을 실온(약 22℃)으로 가온하고 79 분 동안 교반시킨다. 이 혼합물에, 무수 에탄올 30 ml 중의 수소화 붕소나트륨 352 mg의 용액을 실온에서 가한다. 81 분 동안의 교반 후에, 1.0 N 염산(pH 4)을 사용하여 반응을 정지시키고 여기에 에탄올아민 0.89 g을 가한다. 10 분 동안의 교반 후에, 혼합물을 아세트산 에틸 100 ml로 희석하고 유기층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고(각 100 ml로 3회) 건조하고 감압하에서 농축시켜서 조생성물 1.09 g을 얻는다.
이를 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸 1/8: 메탄올/클로로포름)로 정제하여, 표기 화합물 195 mg을 유리 아민으로서 얻는다. Rf = 0.41 (메탄올/클로로포름 1/10). 이 화합물의 일부에, 0.1 N HCl/에탄올의 1.1 등량을 가하여 이를 염산염으 로 전환시킨다(유리 아민으로서 표기 화합물을 얻음). Rf = 0.41 (메탄올/클로로포름). 디에틸 에테르를 잔류물에 가하고 석출되는 침전물을 여과에 의하여 단리하고, 디에틸 에테르를 세척하고, 50℃ 감압하에서 건조하여, 표기 화합물 48.5 mg을 분말 생성물로서 얻는다.

실시예 2

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
실시예 1의 화합물의 염산염 753 mg을 1 기압의 수소하에서 10 % 팔라듐/카본 블랙(머크(Merck)사 제품) 406 mg 및 메탄올 85 ml를 사용하여 수소화분해한다(실온, 2.5 시간). 촉매를 셀라이트 상에서 여취하고 클로로포름 및 메탄올로 세척한다. 여과액 및 세정액을 모으고 용매를 감압하에서 증류하여, 표기 화합물 520 mg을 담황색 분말로서 얻는다. Rf = 0.11 (메탄올/클로로포름 1/10)

실시예 3

(±)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]메탄술폰아미드
A. 3-히드록시디벤조푸란의 합성
염화 메틸렌 5 ml중에 3-메톡시디벤조푸란(세일러(SALOR)사 제품) 1 g의 용액에, 염화 메틸렌 중의 삼브롬화 붕소 1 M 용액 10.2 ml를 적가한다. 반응 혼합물을 빙 냉중에 30 분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온하고 추가의 35 분 동안 교반한다. 거기에 한꺼번에 물 26 ml를 가하고 혼합물의 온도는 30 분 동안 격렬히 교반하여 실온으로 상승시킨다. 유기층을 분리 제거하고 수성층을 염화 메틸렌으로 2 회 추출한다. 합쳐진 유기층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고 건조하고 이어서 감압하에서 농축시켜서 표기 화합물 663.1 mg을 얻는다.
B. 3-(2-벤질옥시카르보닐아미노에톡시)-디벤조푸란(중간체 4)의 합성
실시예 1의 공정 B에 기재된 방법에 따라서, 3-히드록시디벤조푸란 321.3 mg, 중간체 0의 541 mg 및 탄산 칼륨 1.2 g을 디메틸포름아미드 4.5 ml 중에 반응시킨다. 거기에 아세트산 에틸 및 물을 가하여 추출하고 유기층을 물로 세척하고 건조하고, 이로부터 용매를 감압하에서 증류 제거하고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(클로로포름)로 정제하여 표기 화합물 574.2 mg을 얻는다. Rf = 0.40 (클로로포름).
C. 2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아민(중간체 5)의 합성
실시예 1의 공정 3에 기재된 방법에 따라서, 아세트산 중의 브롬화 수소 30% 용액 7 ml를 중간체 4의 554.7 mg에 가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 거기에 디에틸 에테르를 빙냉하에서 가하고 석출되는 침전물은 여과에 의하여 단리한다. 여기에 물 및 NaOH를 가하여 혼합물의 pH를 10으로 조정하고, 이어서 혼합물을 아세트산 에틸로 추출한다. 유기층을 건조하고 용매를 감압하에서 증류 제거하여 표기 화합물 224.6 mg을 얻는다. Rf = 0.13 (메탄올/클로로포름 1/10)

D. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]-메탄술폰아미드의 합성

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법의 변법에 따라서, 중간체 3(70 % 순도) 227 mg의 용액을 0℃ 아르곤 분위기에서 무수 아세토니트릴 4 ml 및 무수 디메틸포름아미드 1 ml로 이루어진 혼합된 용매 중의 중간체 5의 91.6 mg의 용액에 가하고, 거기에 추가로 트리에틸아민 56.3 μl를 가하고, 이어서 생성되는 혼합물을 실온(약 22℃)로 가온하고 50분 동안 교반시킨다. 이 혼합물에, 무수 에탄올 4 ml 중의 수소화 붕소 나트륨 80 mg의 용액을 실온에서 가한다. 77 분 동안 교반 후에, 반응을 1 N 염산(pH4)을 사용하여 정지시키고 여기에 에탄올아민 123 μl를 가한다. 10분 동안 교반 후에, 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고 유기층을 염화 나트륨 포화수용액으로 세척하고 건조하고 감압하에서 농축하여 조생성물을 얻는다. 이를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(클로로포름-3/100: 메탄올/클로로포름), 표기 화합물 52.4 mg을 얻는다. Rf = 0.37(메탄올/클로로포름 3/100).

실시예 4

(±)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염

실시예 2의 방법에 따라서, 실시예 3의 화합물 52.4 mg은 아세트산 4.7 μl와 10 % 팔라듐/카본 블랙 30 mg 및 메탄올 6.4 ml를 사용하여 1 기압의 수소하에서 수소화분해한다(실온, 1 시간). 촉매를 셀라이트 상에서 여취하고 이어서 클로로포름 및 메탄올로 세척한다. 여과액 및 세정액를 모아서 이로부터 용매를 증류 제거한다. 생성되는 잔류물에, 아세트산 에틸 및 중탄산 나트륨 포화 수용액을 가하여 추출하고 유기층을 건조하며, 이로부터 용매를 감압하에서 증류 제거한다. 염산/에탄올 0.1 N의 1.1 등량을 가함으로써 생성물을 염산염으로 전환시키며, 표기 화합물 43.3 mg을 옅은 오렌지색 분말로서 얻는다. Rf = 0.07(메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 5

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염

2-브로모-1-[4-플루오로-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온을 중간체 3의 합성법에 따라서 제조한다(다음의 공정 A, B, C 및 D로).

A. 1-(4-플루오로-3-니트로페닐)에탄온(중간체 6)의 합성

4'-플루오로아세토페논(동경 화성사 제품) 13.8 g을 교반으로 -10℃로 냉각된 발연 질산 100 ml에 이 부로 가한다. 혼합물을 실온으로 가온 후에, 교반을 추가의 4 시간 동안 지속한다. 혼합물을 얼음물 1.0 l에 가하고 아세트산 에틸 500 ml로 추출한다. 유기층을 건조하고 용매를 감압하에서 증류 제거한다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(9/1-4/1 : n-헥산/아세트산 에틸)로 2 회 정제하여, 표기 화합물 4.16 g을 얻는다. Rf = 0.50(클로로포름).

B. 1-(3-아미노-4-플루오로페닐)에탄온(중간체 7)의 합성

아르곤으로 퍼지된 메탄올 305 ml 중의 중간체 6 4.16 g의 용액에, 산화 팔라듐 189.7 mg을 가하고 혼합물을 1 기압의 수소하 실온에서 환원시킨다. 6 시간 동안 교반후에, 반응 시스템을 아르곤으로 치환하고 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석하고 여과한다. 용매를 감압하에서 증발 제거하여, 표기 화합물 3.52 g을 얻는다. Rf = 0.47(아세트산 에틸/n-헥산 1/1).

C. 1-[4-플루오로-3-[(메틸술포닐)아미노]-페닐]에탄온(중간체 8)의 합성

피리딘 100 ml 중의 중간체 7의 3.48 g의 용액에, 염화 메탄술포닐 1.93 ml를 실온에서 가한다. 2.5 일 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 염화 암모늄 포화 수용액에 붓고 아세트산 에틸 200 ml로 추출한다. 유기층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고(100 ml로 3 회) 건조하고 용매를 감압하에서 증류 제거하여 조생성물을 얻는다. 이를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(n-헥산/아세트산 에틸 1/1) 표기 화합물 3.9 g을 얻는다. Rf = 0.23 (아세트산 에틸/n-헥산 1/1).

D. 2-브로모-1-[4-플루오로-3-[(메틸술포닐)-아미노]페닐]에탄온(중간체 9)의 합성

1,4-디옥산 50 ml 중의 중간체 8의 3.9 g의 용액에, 브롬 2.83 g을 교반하면서 가한다. 생성되는 혼합물을 60℃로 가온하고 1시간 동안 교반시킨다. 실온으로 냉각된 후에, 혼합물을 감압하에서 증발시킨다. 물을 생성되는 잔류물에 가하여 석출되는 침전물을 잔사하고 여취하고, 이를 찬 에탄올로 세척한다. 건조하고 에탄올로부터 재결정화한 이후에, 표기 화합물 3.69 g을 얻는다. Rf = 0.30 (3회 전개; 아세트산 에틸/n-헥산 1/2)

E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성

실시예 1의 공정 D에서 기재된 방법의 변법에 따라서, 무수 아세토니트릴 3 ml 중의 중간체 9의 310 mg의 용액을 0℃ 아르곤 분위기에서 무수 아세토니트릴 20 ml 및 무수 디메틸포름아미드 2 ml로 이루어진 혼합된 용매중의 중간체 2의 226 mg 의 용액에 가하고, 거기에 트리에틸아민 103 μl를 가하고, 이어서 혼합물을 실온(약 22℃)으로 가온하고 50분 동안 교반시킨다.

이 혼합물에 무수 에탄올 15 ml 중의 수소화 붕소 나트륨 189 mg의 용액을 실온에서 가한다. 77 분 동안 교반 후에, 반응을 1 N 염산(pH4)을 사용하여 정지시키고, 이어서 여기에 에탄올아민 479 μl를 가한다. 10 분 동안 교반 후에, 생성되는 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고 유기층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 3회 세척하고 이어서 건조하고 감압하에서 증발시켜 조생성물을 얻는다. 이를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(클로로포름-3/100: 메탄올/클로로포름), 표기 화합물인 유리 아민 화합물 239.8 mg을 얻는다. 이 생성물에, 0.1 N 염산/에탄올의 1.1 등량을 가하여 이를 염산염(표기 화합물)으로 전환시키고 용매를 감압하에서 증류 제거한다. 디에틸 에테르를 생성되는 잔류물에 가하고 석출되는 침전물을 여취하고, 이어서 뜨거운 에탄올로 세척하고 감압하 50℃에서 건조하여 표기 화합물 121.1 mg을 분말로 얻는다. Rf = 0.37(메탄올/클로로포름 1/6).

실시예 6

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 염산염
2-브로모-1-[4-클로로-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온을 중간체 3의 합성법과 유사한 방식 및 실시예 5의 공정 A, B, C 및 D와 같은 방식으로 제조한다.
A. 1-(4-클로로-3-니트로페닐)에탄온(중간체 10)의 합성
4'-클로로아세토페논(동경 화성사 제품) 15.5 g을 교반으로 -10℃로 냉각된 발연 질산 100 ml에 이 부로 가한다. 생성되는 혼합물을 실온으로 가온하고, 4 시간 동안 교반한다. 혼합물을 얼음물 1.6 l에 붓고 아세트산 에틸 800 ml로 추출한다. 유기층을 분리하고 건조하고 용매를 감압하에서 증류 제거한다. 생성되는 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(9/1-4/1 : n-헥산/아세트산 에틸)로 정제하여, 표기 화합물 1.2 g을 얻는다. Rf = 0.52(클로로포름).
B. 1-(3-아미노-4-클로로로페닐)에탄온(중간체 11)의 합성
메탄올 260 ml 중의 중간체 10의 1.2 g의 용액에, 염화제이주석 7.63 g 및 농축염산 5.48 ml를 가하고 혼합물을 3.5 시간 동안 실온에서 교반시킨다. 혼합물을 농축시키고 중탄산 나트륨 포화 수용액으로 세척하고 이어서 아세트산 에틸로 추출한다. 유기층을 감압하에서 농축하여, 표기 화합물 970 mg을 얻는다. Rf = 0.49(아세트산 에틸/n-헥산 1/1).
C. 1-[4-클로로-3-[(메틸술포닐)아미노]-페닐]에탄온(중간체 12)의 합성
피리딘 50 ml 중의 중간체 11의 970 mg의 용액에, 염화 메탄술포닐 487 μl를 실온에서 가한다. 2.5 일 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 염화 암모늄 포화 수용액에 붓고 아세트산 에틸 100 ml로 추출한다. 유기층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고(50 ml로 3 회) 건조하고 감압하에서 농축시켜서 조생성물을 얻는다. 이를 칼럼 크로마토그래피(n-헥산/아세트산 에틸 3/2-1/1)로 정제하여, 표기 화합물 890 mg을 얻는다. Rf = 0.41 (아세트산 에틸/n-헥산 1/1).
D. 2-브로모-1-[4-클로로-3-[(메틸술포닐)-아미노]페닐]에탄온(중간체 13)의 합성
1,4-디옥산 10 ml 중의 중간체 12의 890 mg의 용액에, 브롬 605 mg을 교반하면서 가한다. 생성되는 혼합물을 60℃로 가온하고 1 시간 동안 교반시킨다.
실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 감압하에서 농축한다. 물을 생성되는 잔류물에 가하고 석출되는 침전물을 잔사하여 여취하고, 이를 찬 에탄올로 세척한다. 에탄올로부터 건조하고 재결정화한 이후에, 표기 화합물 620 mg을 얻는다. Rf = 0.39 (아세트산 에틸/n-헥산 1/1)
E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
실시예 1의 공정 D에서 기재된 방법의 변법에 따라서, 무수 아세토니트릴 3ml 중의 중간체 13의 327 mg의 용액을 0℃ 아르곤 분위기에서 무수 아세토니트릴 20 ml 및 무수 디메틸포름아미드 2 ml로 이루어진 혼합된 용매 중의 중간체 2의 226 mg의 용액에 가하고, 거기에 트리에틸아민 103 μl를 가하고, 이어서 혼합물을 실온(약 22℃)으로 가온하고 50 분 동안 교반시킨다.
이 혼합물에 무수 에탄올 15 ml 중의 수소화 붕소 나트륨 189 mg의 용액을 실온에서 가한다. 77 분 동안 교반 후에, 반응을 1 N 염산(pH4)을 사용하여 정지시키고, 이어서 여기에 에탄올아민 479 μl를 가한다. 10 분 동안 교반 후에, 생성되는 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고 유기층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 3회 세척하고 이어서 건조하고 감압하에서 증발시켜 조생성물을 얻는다. 이를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(1/9-1/6 : 메탄올/클로로포름), 표기 화합물인 유리 아민 생성물 129.8 mg을 얻는다. Rf = 0.36(메탄올/클로로포름 1/6).
이 생성물에, 0.1 N 염산/에탄올의 1.1 등량을 가하여 이를 염산염(표기 화합물)으로 전환시키고, 용매를 감압하에서 증류 제거한다. 디에틸 에테르를 생성되는 잔류물을 가하고 석출되는 침전물을 여취하고나서 뜨거운 에탄올로 세척하고 50℃ 감압하에서 건조하여 표기 화합물 34.1 mg을 분말로서 얻는다.

실시예 7

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-페닐]메탄술폰아미드 염산염
무수 아세토니트릴 20 ml 및 무수 디메틸포름아미드 2 ml의 혼합된 용매 중의 중간체 2의 219.5 mg의 용액에, 2-브로모-1-[3-(메틸술포닐)아미노페닐]에탄온(중간체 14)[A. A. 라르슨 등, J. Med. Chem., 9, 88-97(1966)에 보고된 방법에 의해 제조] 163. 6 mg을 가하고 혼합물을 83분 동안 0℃ 아르곤 분위기에서 교반시킨다.
이 혼합물을 실온(약 22 ℃)으로 가온시키고 79 분 동안 교반한다. 이 혼합물에, 무수 에탄올 10 ml 중의 수소화 붕소 나트륨 110 mg의 용액을 실온에서 가한다. 81 분 동안 교반 후에, 반응을 1.0 N 염산(pH4)을 사용하여 정지시키고 거기에 에탄올아민 0.28 ml를 가한다. 10 분 동안 교반 후에, 혼합물을 아세트산 에틸 30 ml로 희석하고 유기층을 염화나트륨 포화 수용액으로 3 회 세척하고 건조하고 감압하에서 농축시켜서 조생성물 399 mg을 얻는다. 이를 PTLC(메탄올/클로로포름 1/8로 전개됨)로 정제하여, 유리 아민 48.3 mg을 얻는다. Rf = 0.32 (메탄올/클로로포름 1/4)
0.1 N 염화 수소/에탄올 1.1 등량을 가함으로써 생성물을 염산염(표기 화합물)으로 전환시키고 용매를 감압하에서 증류 제거한다. 디에틸 에테르를 잔류물에 가하고 석출되는 침전물을 디에틸 에테르로부터 재결정하고 50℃ 감압하에서 건조하여, 표기 화합물 38.7 mg을 분말로 얻는다.

실시예 8

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-페닐]페닐메탄술폰아미드 염산염
A. 1-[3-(벤질술포닐아미노)페닐]에탄온(중간체 15)의 합성
실시예 7의 중간체 14의 합성법에 따라서, 표기 화합물 719 mg을 3'-아미노아세토페논(동경 화성사 제품) 300 mg, 벤질술포닐클로라이드 (동경 화성사 제품) 427 mg 및 피리딘 3 ml로부터 제조한다.
B. 2-브로모-1-[3-(벤질술포닐아미노)페닐]에탄온(중간체 15-1)

실시예 7의 방법에 따라서, 브롬 130 μl를 1,4-디옥산 6.8 ml 중의 중간체 15의 700 mg의 용액중에 가하여 반응시켜서, 표기 화합물(786 mg)을 포함하는 분획물을 얻는다. 이는 ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$)에서 모노브롬체 29 %, 디브롬체 58 % 및 원료 13 %의 적분비를 나타낸다. 생성물을 다음의 반응과 같이 사용한다.

C. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-페닐]페닐메탄술폰아미드 염산염의 합성

무수 아세토니트릴 10 ml 중의 중간체 15-1(58 % 순도) 465 mg의 용액을 0℃ 아르곤 분위기에서 무수 아세토니트릴 40 ml 및 무수 디메틸포름아미드 4 ml로 이루어진 혼합된 용매 중의 중간체 2의 400 mg의 용액에 가하고, 혼합물을 80 분 동안 교반한다.

혼합물을 실온(약 22℃)로 가온하고 추가의 70 분 동안 교반시킨다. 이 혼합물에, 무수 에탄올 20 ml 중의 수소화 붕소 나트륨 244 mg의 용액을 실온에서 가한다. 60 분 동안 교반 후에, 반응을 1.0 N 염산(pH4)을 사용하여 정지시키고 여기에 에탄올아민을 가한다. 10 분 동안 교반 후에, 혼합물을 아세트산 에틸 60 ml로 희석하고 물 60 ml로 세척하고, 이어서 유기층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 2 회 세척하고 건조후에 감압하에서 증발시켜 조생성물을 얻는다. 이를 PTLC로 정제하여(메탄올/클로로포름 1/8로 전개), 유리 아민 화합물 66 mg을 얻는다. Rf = 0.16(메탄올/클로로포름 1/10).

0.1 N의 염화 수소/에탄올 1.1 등량을 가함으로써 이를 염산염(표기 화합물)으로 전환시키고, 이어서 용매를 감압하에서 증류 제거한다. 잔류물에 디에틸 에테르를 가하고 석출되는 침전물을 디에틸 에테르로부터 세척하고 46℃ 감압하에서 건조하여, 표기 화합물 60 mg을 분말로 얻는다.

실시예 9

(±)-N-[3-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-페닐]메탄술폰아미드 염산염

실시예 7 방법에 따라서, 표기 화합물을 중간체 5의 224.6 mg 및 중간체 14 170 mg으로부터 합성하는데, 단 다음의 변경을 채택한다. 즉, 디메틸포름아미드의 첨가를 생략하고 조생성물의 정제를 크로마토그래피(메탄올/클로로포름 1/20-1/10)로 실행한다. 유리 아민 화합물(98.4 mg)을 0.1 N 염화 수소/에탄올 1.1 등량으로 그의 염산염(표기 화합물)으로 전화시키고, 이어서 용매를 감압하에서 증발시킨다. 생성되는 잔류물에 디에틸 에테르를 가하고 석출되는 침전물을 디에틸 에테르로 세척하고 46℃ 감압하에서 건조하여, 표기 화합물을 분말로 얻는다. Rf = 0.27 (메탄올/클로로포름 1/10)

실시예 10

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-페닐]페닐메탄술폰아미드 염산염

A. N-[7-[2-[(벤질옥시카르보닐)아미노]에톡시]-9H-플루오렌-2-일]아세트아미드(중간체 16)의 합성

실시예 1의 공정 B의 방법에 따라서, 2-아세트아미드-7-히드록시플루오렌(세일러사 제품) 300 mg, 중간체 0의 485.5 mg 및 탄산 칼륨 241.2 mg을 디메틸포름아미드(24 시간 동안 70℃에서 가열된) 3 ml 중에 반응시킨다. 반응 혼합물에, 아세트산 에틸 및 물을 가하여 추출하고 유기층을 물로 세척하고, 건조하고나서 용매를 증류 제거하고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(메탄올/클로로포름 1/20)로 정제하여 표기 화합물 431.9 mg을 얻는다. Rf = 0.47 (메탄올/클로로포름 1/10).

B. N-[9H-7-(2-아미노에톡시)플로오렌]-2-아세트아미드(중간체 17)의 합성

실시예 1의 공정 C의 방법에 따라서, 아세트산 중의 브롬화 수소 30 % 용액 1.5 l를 중간체 16의 572.9 mg에 가하고 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시킨 다. 거기에 빙냉하에서 디에틸 에테르를 가하고 석출되는 침전물을 여과에 의하여 단리한다. 물 및 NaOH를 가하여 혼합물의 pH를 10으로 조정하고, 이어서 혼합물을 아세트산 에틸로 추출한다. 유기층을 건조하고 용매를 감압하에서 증류 제거하여, 표기 화합물 256.7 mg을 얻는다. Rf = 0.06 (메탄올/클로로포름 1/5)

C. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성

실시예 7의 방법에 따라서, 표기 화합물을 중간체 17의 253.2 mg 및 중간체 14의 154.1mg으로부터 합성하는데, 단 다음의 변경을 채택한다. 한 예로, 디메틸포름아미드의 첨가를 생략하고 조생성물의 정제를 크로마토그래피(메탄올/클로로포름 1/10) 및 PTLC(메탄올/클로로포름 1/5로 전개)로 실행한다. 유리 아민 화합물(52.3 mg)을 0.1 N 염화 수소/에탄올 1.1 등량으로 그의 염산염(표기 화합물)으로 전화시키고, 이어서 용매를 감압하에서 증발시킨다. 생성되는 잔류물에 디에틸 에테르를 가하고 석출되는 침전물을 디에틸 에테르로 세척하고 46℃ 감압하에서 건조하여, 표기 화합물(45.1 mg)을 분말로 얻는다. Rf = 0.40 (메탄올/클로로포름 1/5)

실시예 11

(±)-N-[3-[2-[[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2R-일]아미노]-1-히드록시에틸]-페닐]메탄술폰아미드 염산염

A. (R)-[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2R-일]아민(중간체 18)의 합성

(R)-(-)-2-아미노-1-프로판올(알드리히사 제품) 4.82 g을 테트라히드로푸란 157 ml중에 용해시키고 여기에 디-t-부틸-디카르보네이트 13.84 g을 실온에서 가하 고 혼합물을 18 시간 동안 교반시킨다. 용매를 감압하에서 증발 제거하여 백색 고체 생성물 11 g을 얻는다.

상기 백색 고체 생성물 10.3 g을 염화 메틸렌 147 ml 중에 트리페닐포스핀 17.76 g과 함께 용해시키고, 여기에 N-클로로숙신이미드 9.3 g을 빙냉하에서 일부씩 가하고 혼합물을 23 시간 동안 실온에서 교반시킨다. 반응액을 수산화 나트륨 수용액 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 순차적으로 세척하고, 이어서 감압하에서 용매를 건조하고 증류 제거한다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, (R)-2-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-1-클로로프로판 5.89 g을

얻는다. Rf = 0.89(메탄올/클로로포름 1/9).
디메틸포름아미드 9.6 ml 중의 2-히드록시카르바졸 734 mg 및 표기 화합물 815. 6 mg의 용액에, 무수 탄산 칼륨 1, 588 mg 및 요오드화 칼륨 190 mg을 가하고 반응 및 후처리를 실시예 1의 공정 B의 합성법에 따라서 실행하여, (R)-2-(N-t-부톡시카르보닐아미노-1-프로필옥시)카르바졸 597 mg을 얻는다. Rf = 0.81 (메탄올/클로로포름 1/9)
표기 화합물 597 mg에 아세트 산중의 브롬화 수소 30 % 용액의 10 ml를 가하고 실시예 1의 공정 C의 합성법에 따라서 반응 및 후처리 하여 중간체 18의 258 mg을 얻는다. Rf = 0.06(메탄올/아세트산 에틸 1/10)
B. (±)-N-[3-[2-[[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2R-일]-아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드 염산염
실시예 7의 방법에 따라서, 중간체 18(120 mg) 및 중간체 14(190 mg)의 반응 및 후처리를 실행함으로써 표기 화합물을 합성하며, 단, 다음 변경을 채택한다. 즉, 커플링 반응에서, 트리에틸아민 72 μl (1 등량)를 염기 촉매로서 사용하고 조생성물의 정제를 PTLC(메탄올/아세트산 에틸 1/9로 전개)에 의하여 실행한다. 유리 아민 화합물(87.5 mg)을 0.1 N 염화 수소/에탄올 1.1 등량을 사용하여 그의 염산염(표기 화합물)으로 전환시키고 용매를 감압하에서 증류 제거한다. 잔류물에 디에틸에테르를 가하고, 석출되는 침전물을 디에틸 에테르로 세척하고 46℃ 감압하에서 건조하여, 표기 화합물 80.5 mg을 분말로 얻는다. Rf = 0.19 (메탄올/아세트산 에틸 1/10)

실시예 12

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (R)-2-브로모-1-[3-니트로-4-(벤질옥시)-페닐]에탄올(중간체 19)의 합성
무수 테트라히드로푸란 (사용시 제조) 20 ml 중의 문헌 [C. 카이저 등, J. Med. Chem., 17 , 49 (1974)]에 보고된 방법에 따라서 제조된 2-브로모-1-[3-니트로-4-(벤질옥시)페닐]에타논 (70 % 순도) 1.01 g 및 (R)-3,3-디페닐-1-메틸테트라히드로-1H, 3H-피롤로[1,2-c][1.3.2]옥사카보롤 [이후에서는 '부제 촉매'라고 언급되는 동경 화성사 제품; (R)- 및 (S)-체가 있음] 100 mg의 용액에 테트라히드로푸란 (알드리히사 제품) 중의 보란/디메틸술피드 착화합물의 2 M 용액 2.16 ml를 5 분에 걸쳐 적가하고, 이 혼합물을 2 시간 동안 같은 온도에서 교반시킨다.
이 반응 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고, 이렇게 희석된 혼합물을 염화 암모늄 포화 수용액 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 연속으로 세척하고, 이어서 감압하에서 건조하고, 용매를 증발 제거시킨다. 이 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(1/2 내지 1/1의 아세트산 에틸/n-헥산)로 정제해서 표기 화합물 1.015 g을 얻는다. R_f =0.41 (1/1의 아세트산 에틸/n-헥산).
체류 시간: 35.7 분, 분석 조건: 칼럼: CHIRALCEL OB (Φ 4.6 mm, 길이 25 cm: 다이셀사 제품), 이동상: n-헥산/2-프로판올 (7/3); 유속: 0.5 ml/분; 검출 파장: 254 nm; 온도: 35 ℃
B. (R)-3-니트로-4-벤질옥시-[2-요오도-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]벤젠(중간체 20)의 합성
아세톤 30 ml 중의 중간체 19의 695.6 mg의 용액에 요오드화 나트륨 (와코 순약사 제품) 2.96 g을 첨가하고, 이 혼합물을 2 시간 동안 환류하에서 가열한다. 실온으로 식힌 후, 이 혼합물을 여과에 의해 처리하고, 여과액 중의 용매는 감압하에서 증발 제거시킨다. 생성되는 잔류물에 클로로포름 및 물을 첨가하고, 유기 층은 나트륨 티오술페이트 포화 수용액으로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 용매를 증발제거시킨다. 생성되는 유상물 (0.78 g), 이미다졸 (408.5 mg) 및 디메틸아미노피리딘 (24.4 mg)을 디메틸포름아미드 5 ml 중에 용해시키고, 여기에 염화 트리에틸실란 452 mg을 빙냉하에서 첨가한다. 직후, 이 혼합물을 실온으로 가온하고, 1.5 시간 동안 교반시킨다. 생성되는 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고, 이어서 물, 2 % 황산 구리 수용액, 물 및 마지막으로 염화 나트륨 포화 수용액으로 연속으로 세척하고, 감압하에서 건조하고, 용매를 증발 제거시킨다. 이 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(1/3 아세트산 에틸/n-헥산)로 정제해서 표기 화합물 915 mg을 얻는다. R_f =0.76 (1/1 아세트산 에틸/n-헥산).
C. (R)-N,N-[[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]-[2-(트리에틸실릴옥시)-2-[3-니트로-4-(벤질옥시)페닐]]에틸]아민(중간체 21)의 합성
디메틸아세트아미드 1.5 ml 중의 중간체 20의 289 mg, 중간체 2의 165 mg 및 휴니히 (Huenig) 염기 0.51 ml의 용액을 60℃에서 8 시간 동안 교반시킨다. 생성되는 반응 혼합물에 아세트산 에틸 40 ml 및 물 40 ml를 첨가하여 추출하고, 수성층은 아세트산 에틸로 3회 더 추출한다. 모아진 유기 층은 건조하고, 용매는 감압하에서 증발 제거한다. 이 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (클로로포름-메탄올/클로로포름=1/49)로 정제해서 표기 화합물 173 mg을 얻었다. R_f =0.60 (1/9 메탄올/클로로포름).
D. (R)-N,N,N-[(벤질옥시카르보닐)-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]-[2-(트리에틸실릴옥시)-2-[3-니트로-4-(벤질옥시)페닐]]에틸]아민(중간체 22)의 합성
상기 아민 화합물 173 mg을 염화 메틸렌 2 ml 중에 용해시키고, 여기에 트리에틸아민 45 μℓ를 가하고, 이 혼합물을 빙냉하에서 교반시키고, 여기에 벤질클로로포름산염(알드리히사 제품) 43 μℓ를 첨가하였다. 30 분 동안 교반시킨 후, 이 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반시킨다. 이어서 이 혼합물을 아세트산 에틸로 희석 하고, 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 연속으로 세척하고, 감압하에서 건조하고, 용매를 증발 제거시킨다. 이 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (아세트산 에틸/n-헥산=1/5-1/3)로 정제해서 표기 화합물 200 mg을 얻는다. R_f =0.55 (1/2 아세트산 에틸/n-헥산 1/2).
체류 시간: 14.7 분. 분석 조건: 칼럼: CHIRALCEL OJ-R (Φ 4.6 mm, 길이 15 cm; 다이셀사 제품); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/CH_3CN=20/80;유속: 0.7 ml/분; 검출 파장: 254 mm; 온도: 30 ℃.
E. (R)-N,N,N-[(벤질옥시카르보닐)-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]-[2-(트리에틸실릴옥시)-2-[3-아미노-4-(벤질옥시)페닐]]에틸]아민(중간체 23)의 합성

아르곤으로 깨끗이 처리된 메탄올 14 ml 중의 상기 니트로 화합물 200 mg의 용액에 산화 백금 5 mg (무수, 와코 순약사 제품)을 가하고, 화합물을 빙냉하 1 기압 수소하에서 환원시킨다. 6 시간 동안 교반 후에, 반응 시스템을 아르곤으로 치환하고 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석하고 여과한다. 용매를 감압하에서 증발시켜, 표기 화합물 183 mg을 얻는다. Rf = 0.32 (아세트산 에틸/n-헥산 1/3)

F. (R)-N-[5-[2-[벤질옥시카르보닐-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]-아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-(벤질옥시)페닐]메탄술폰아미드(중간체 24)의 합성

피리딘 1 ml 중의 표기 화합물 183 mg의 용액에 염화 메탄술포닐 20 μl를 가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반시키고, 여기에 물을 가하고 생성되는 혼합물을 혼합물이 빙냉되기 이전에 3 시간 동안 교반시키고, 이에 의해 석출되는 침전물을 여과에 의하여 분리한다. 침전물을 아세트산 에틸 중에 용해시키고 유기층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고 건조하고, 그 후에 용매를 감압하에서 증류 제거하여 표기 화합물 192 mg을 얻는다. Rf = 0.44 (아세트산 에틸/n-헥산 1/2).

G. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]메탄술폰아미드 염산염의 합성

실시예 1의 공정 C의 방법에 따라서, 벤질옥시카르보닐기 및 트리에틸실릴기를 표기 메탄술폰아미드 화합물 192 mg과 아세트산 중의 브롬화 수소 30 % 용액 4 ml를 사용하여 제거한다. 이어서, 실시예 1의 공정 E의 방법에 따라서, 벤질기를 10 % 팔라듐 카본 블랙(머크사 제품) 71 mg을 사용하여 수소 분위기에서 수소화분해시키고, 통상의 기술을 사용하여 염산염으로 전환시켜서, 표기 화합물을 얻는다.

체류 시간 : 40.6 분. 분석 조건: 칼럼: CHIRALCEL OJ-R (다이셀사 제품); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/CH_3CN=77/23; 유속: 0.5 ml/분; 검출 파장: 254 nm; 온도: 40 ℃.

<u>실시예 13</u>

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성

반응 및 후처리를 (S)-체(동경 화성사 제품)의 부제 촉매를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 12와 동일한 방식으로 수행한다.

A. (S)-2-브로모-1-[3-니트로-4-(벤질옥시)-페닐]에탄올의 합성

체류 시간 : 47.3 분. 분석 조건: 칼럼: CHIRALCEL OB (다이셀사 제품); 이동상: n-헥산/2-프로판올 = 7/3 ; 유속: 0.5 ml/분; 검출 파장: 254 nm; 온도: 35 ℃.

D. (S)-N,N,N-[(벤질옥시카르보닐)-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]-[2-(트리에틸실릴옥시)-2-[3-니트로-4-(벤질옥시)페닐]]에틸]아민의 합성

체류 시간 : 9.8 분. 분석 조건: 칼럼: CHIRALCEL OJ-R (다이셀사 제품); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/CH_3CN=2/8; 유속: 0.7 ml/분; 검출 파장: 254 nm; 온도: 30 ℃.

G. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성

체류 시간 : 47.5 분. 분석 조건: 칼럼: CHIRALCEL OJ-R (다이셀 화학 주식회사 제품); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/CH_3CN=77/23; 유속: 0.5 ml/분; 검출 파장: 254 nm; 온도: 40 ℃.

<u>실시예 14</u>

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성

실시예 12의 공정 G에서 팔라듐/카본 블랙으로 수소분해하는 것을 제외하고는 실시예 12와 동일한 방식으로 합성이 수행한다.

A. (R)-2-브로모-1-(3-니트로페닐)에탄올(중간체 25)의 합성

2-브로모-1-[3'-니트로페닐]에탄온 769 mg 및 무수 테트라히드로푸란 20 ml(사용할 때 제조) 중의 상기 부제 촉매 [(R)-체;동경 화성사 제품] 100 mg의 용액에 테트라히드로푸란(알드리히사 제품)중의 보란/디메틸 술피드 착화합물 2 M 용액 2.16 ml를 5 분에 걸쳐 적가하여 반응시키고 후처리하여 표기 화합물 768 mg을 얻는다. Rf = 0.72 (아세트산 에틸/n-헥산 1/1)

체류 시간 : 9.02 분. 분석 조건: 칼럼: CHIRALCEL AD (다이셀사 제품); 이동상: n-헥산/2-프로판올 = 1/1 ; 유속: 0.5 ml/분; 검출 파장: 254 nm; 온도: 35 ℃.

B. (R)-3-[2-요오도-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-니트로벤젠(중간체 26)의 합성

아세톤 30 ml 중의 중간체 768 mg의 용액에, 요오드화 나트륨(와코 순약사 제품) 2.96 g을 가하고, 이어서 반응시키고 후처리한다. 생성물의 795 mg, 이미다졸 408.5 mg 및 디메틸아미노피리딘 24.4 mg을 디메틸포름아미드 5 ml 중에 용해시키고, 여기에 염화 트리에틸실란 452 mg을 빙냉하에서 가하고, 이어서 반응시키고 후처리하여, 표기 화합물 994 mg을 얻는다. Rf = 0.43 (아세트산 에틸/n-헥산 1/3).

C. (R)-N,N-[[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]-[2-(트리에틸실릴옥시)-2-(3-니트로페닐)에틸]아민(중간체 27)의 합성

디메틸포름아미드 2 ml 중의 중간체 26의 화합물 451 mg, 중간체 2의 화합물 330 mg 및 휴니히 염기 (알드리히사 제품) 1.02 ml의 용액을 반응시키고, 후처리하 여 표기 화합물 217 mg을 얻는다.

D. (R)-N,N,N-[(벤질옥시카르보닐)-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]-[2-(트리에틸실릴옥시)-2-(3-니트로페닐)]에틸]아민의 합성 (중간체 27)

염화 메틸렌 2 ml 중에 표기 아민 화합물 217 mg을 용해시키고, 빙냉하에서 교반과 함께 트리에틸아민 66 ㎕를 가하고, 벤질 클로로포르메이트 (알드리히사 제품) 63 ㎕를 추가로 첨가하여 반응시키고, 후처리하여 표기 화합물 261 mg을 얻는다. R_f =0.32 (1/2 아세트산 에틸/n-헥산).

E. (R)-N,N,N-[(벤질옥시카르보닐)-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]-[2-(트리에틸실릴옥시)-2-(3-아미노페닐)]에틸]아민
아르곤으로 깨끗이 처리된 메탄올 5.5 ml 중의 표기 니트로 화합물 261 mg의 용액에 산화 백금 5 mg (무수, 와코 순약사 제품)을 가하여 1 기압 수소하에서 환원시키고, 이어서 후처리하여 표기 화합물 236 mg을 얻는다.
F. (R)-N-[3-[2-[벤질옥시카르보닐-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)-에틸]페닐]메탄술폰아미드(중간체 28)의 합성
피리딘 1 ml 중의 상기 아민 화합물 236 mg의 용액에 염화 메탄술포닐 30 μℓ를 가하여 반응시키고, 이어서 후처리하여 표기 화합물 253 mg을 얻는다. R_f=0.25 (1/2 아세트산 에틸/n-헥산).
G. (R)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)-에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
실시예 1의 공정 C의 방법에 따라서, 표기 메탄술폰아미드 화합물 253 mg에 아세트산 중의 브롬화 수소 30 % 용액 5 ml를 가하여 반응을 일으키고, 이어서 후처리하여 표기 화합물을 얻는다.
체류 시간: 29.3 분. 분석 조건: 칼럼: CHIRALCEL OJ-R (다이셀사 제품); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/CH_3CN=7/3; 유속: 0.5 ml/분; 검출 파장: 254 nm; 온도: 30 ℃

실시예 15

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
(S)체의 부제 촉매 (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.사 제품)를 사용한다는 것을 제외하고는 반응 및 후처리를 실시예 14와 동일한 방법으로 수행하였다.
A. (S)-2-브로모-1-(3-니트로페닐)에탄올
체류 시간: 8.18분. 분석 조건: 컬럼: 키랄셀 에이디 (CHIRALCEL AD, Daicel Chem. Ind., Ltd.사 제품); 이동상: n-헥산/에탄올 = 1/1; 유속: 0.5 ㎖/분; 검출 파장: 254 nm; 온도: 35℃
G. (S)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드 염산염
체류 시간: 25.3분. 분석 조건: 컬럼: 키랄셀 오제이-알 (CHIRALCEL OJ-R, Daicel Chem. Ind., Ltd.사 제품); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/CH_3CN = 7/3; 유속: 0.5 ㎖/분; 검출 파장: 254 nm; 온도: 30℃

실시예 16

(±)-N-메틸-3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]벤젠술폰아미드 염산염
A. N-메틸-3-아세틸벤젠술폰아미드의 합성
피리딘 20 ㎖ 중 3-아세틸벤젠술포닐 플루오라이드 (Acros사 제품) 2 g의 용액에 40% 메틸아민/메탄올 (Wako Pure Chem. Ind. Co., Ltd.로부터 공급됨) 2.02 ㎖을 실온에서 첨가하고 혼합물을 2 시간 동안 교반시켰다. 40% 메틸아민/메탄올 2.02 ㎖을 보충시키고 40분 더 교반을 계속 하였다. 반응 (pH 4)을 정지시키기 위해 5 N 염산 및 물 약 40 ㎖을 첨가하고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 표기 화합물 996 mg을 수득하였다. Rf = 0.64 (메탄올/클로로포름 1/10).
B. N-메틸-3-(2-브로모아세틸)벤젠술폰아미드 (중간체 29)의 합성
1,4-디옥산 15.8 ㎖ 중 표기 화합물 990 mg의 용액에 브롬 769 mg을 첨가하고 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에서 농축시킨 후 잔류물에 물 18 ㎖을 첨가하고 생성 혼합물을 빙냉하에서 격렬하게 교반시켰다. 석출된 침전물을 분쇄시키고 여과시켜 분리하고 물로 세척하였다. 분리된 생성물을 실온, 감압하에서 건조시켜 표기 화합물 1.18 g을 수득하였다. Rf = 0.63 (메탄올/클로로포름 1/10).
C. (±)-N-메틸-3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]벤젠술폰아미드 염산염의 합성
변형된 실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라 상기 중간체 29 0.59 g, 중간체 2의 HBr-부가염 0.59 g, 수소화붕소나트륨 0.39 g 및 에탄올아민 1 ㎖을 반응시킨 후 후처리하여 표기 화합물 227.8 mg을 수득하되, 단 하기와 같이 변경시켰다. 즉 트리에틸아민 0.56 ㎖ (2 등량)을 염기 촉매로 사용하고 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 1/5)에 이어 PTLC (메탄올/에틸 아세테이트 1/5)로 정제를 수행하였다. Rf = 0.28 (메탄올/에틸 아세테이트 1/5).

실시예 17

(±)-N-3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]포름아미드 염산염
A. 1-(3-포르밀아미노페닐)에탄온의 합성
빙냉 교반하에서 디메틸포름아미드 15 ㎖ 중 1-(3-아미노페닐)에탄온(Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.사 제품) 2 g의 용액에 포름산 15 ㎖ 및 무수 아세트산 15 ㎖의 혼합물을 첨가하고 혼합물을 2.5 시간 동안 교반시켰다. 이어서 실온에서 15 시간 더 교반을 계속하고 포름산 3 ㎖ 및 무수 아세트산 1 ㎖의 혼합물을 첨가하고 실온에서 8 시간 더 교반을 계속하였다. 이 혼합물에 물 150 ㎖ 및 에틸 아세테이트 150 ㎖을 첨가하여 추출을 수행하였다. 유기층을 물로 2회 세척하고 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 표기 화합물 1.69 g을 수득하였다. Rf = 0.65 (메탄올/클로로포름 1/10).
B. (±)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]포름아미드 염산염의 합성
1,4-디옥산 33.4 ㎖ 중 상기 1-(3-프로밀아미노페닐)에탄온 1.6 g의 용액에 브롬 1.63 g을 첨가하고 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압하에서 농축시키고 생성 잔류물에 물 40 ㎖을 첨가하고 혼합물을 빙냉하에서 격렬하게 교반시켰다. 이 혼합물에 에틸 아세테이트를 첨가하여 추출을 수행하고 유기층을 건조시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물에 클로로포름 및 메탄올을 첨가하고 석출된 침전물을 여과시켜 분리하였다. 감압하에서 여과액으로부터 용매를 증류 제거시켜 2-브로모-1-(3-포르밀아미노페닐)에탄온을 포함하는 혼합물 975 mg을 수득하였다.

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라 상기 브로모체를 포함하는 혼합물 300 mg, 중간체 2의 HBr-부가염 363 mg, 수소화붕소나트륨 239 mg 및 에탄올아민 0.6 ㎖을 반응시킨 후 후처리하여 표기 화합물 73 mg을 수득하되, 단 하기와 같이 변경시켰다. 즉 트리에틸아민 0.34 ㎖ (2 등량)을 염기 촉매로 사용하고, PTLC (메탄올/에틸 아세테이트 1/3)로 정제를 수행한 후 염산염으로 전환시킨 후 이것을 메탄올/에틸 아세테이트로부터 석출시킴으로써 불순물을 여과 제거시켰다. Rf = 0.26(메탄올/에틸 아세테이트 1/3).

실시예 18

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(4-히드록시-3-니트로페닐]에탄올 염산염

A. (±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[3-니트로-4-(벤질옥시)페닐]에탄올의 합성

실시예 1의 공정 D의 방법에 기재된 방법에 따라, 트리에틸아민 409 ㎕ 및 무수 아세토니트릴 6.4 ㎖의 혼합물 중 2-브로모-1-[3-니트로-4-(벤질옥시)페닐]에탄온 (카이저 (Carl Kaiser) 등의 문헌 [J. Med. Chem., 17 , 49-57 (1974)]에 보고된 방법으로 제조) 0.52 g (70% 순도)의 용액 및 무수 에탄올 13 ㎖ 중 수소화붕소나트륨 287 mg의 용액을 무수 아세토니트릴 25.5 ㎖ 및 무수 디메틸포름아미드 20 ㎖로 이루어진 혼합 용매 중 중간체 2의 HBr-부가염 435 mg의 용액에 순차적으로 첨가한 후 반응 및 후처리를 하여 표기 화합물 61.8 mg을 수득하였다. Rf = 0.24 (메탄올/클로로포름 1/10).

B. (±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(4-히드록시-3-니트로페닐]에탄올 염산염의 합성

디클로로메탄 10 ㎖ 중 상기 공정 A의 화합물 127.6 mg의 용액에 드라이 아이스/아세톤 냉매를 사용하는 냉각하에서 디클로로메탄 (Aldrich사 제품) 중 삼브롬화붕소 1M 용액 0.69 ㎖을 2분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반시킨후 이어서 빙냉하에서 5분 더 교반을 계속하였다. 반응 혼합물에 메탄올 10 ㎖을 첨가하여 반응을 정지시키고 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH를 8 내지 9로 조정하고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척시킨 후 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄시키고 혼합물을 여과시켜 표기 화합물의 유리 염기 생성물 87.6 mg을 수득하였다. 이것을 0.1 N HCl/에탄올을 사용하여 표기 화합물인 염산염 (93.0 mg)으로 전환시켰다. Rf = 0.33 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 19

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(3-아미노-4-히드록시페닐)에탄올 · 2HCl

실시예 18의 화합물 15 mg을 실시예 12의 공정 E에 기재된 방법에 따라 메탄올 1 ㎖ 및 테트라히드로푸란 1 ㎖로 이루어진 혼합 용매에 용해시키고, 빙냉하에서 산화백금 (무수성, Wako Pure Chem. Co.사 제품) 1.1 mg을 첨가한 후 반응 및 후처리를 하여 표기 화합물 10.2 mg을 수득하였다. Rf = 0.15 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).

실시예 20

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]우레아 염산염

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 트리에틸아민 409 ㎕ 및 무수 아세토니트릴 6.4 ㎖의 혼합물 중 2-브로모-1-[4-(벤질옥시)-3-우레이드페닐]에탄온(카이저 등의 문헌 [J. Med. Chem., 17, 49-57 (1974)]에 보고된 방법으로 제조) 0.54 g의 용액, 및 무수 에탄올 13 ㎖ 중 수소화붕소나트륨 287 mg의 용액을 무수 아세토니트릴 26 ㎖ 및 무수 디메틸포름아미드 10 ㎖로 이루어진 혼합 용매 중 중간체 2의 HBr-부가염 435 mg의 용액에 순차적으로 첨가한 후 반응 및 후처리를 하여 표기 화합물 59.3 mg을 수득하였다. Rf = 0.15 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 21

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히 드록시페닐]우레아 염산염의 합성

실시예 2에 기재된 방법에 따라, 실시예 20의 화합물 (메탄올 5.3 ㎖ 중 40 mg의 화합물의 용액)을 10% 팔라듐/카본 블랙 (25 mg)을 사용하여 수소화분해시켜 표기 화합물 (29.8 mg)을 수득하였다. Rf = 0.08 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 22

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]포름아미드 염산염의 합성

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 트리에틸아민 409 ㎕ 및 무수 아세토니트릴 10 ㎖의 혼합물 중 2-브로모-1-[3-(포르밀아미노)-4-(벤질옥시)페닐]에탄온 (카이저 등의 문헌 [J. Med. Chem., 17 , 49-57 (1974)]에 기재된 방법으로 제조) 0.52 g의 용액, 및 무수 에탄올 13 ㎖ 중 수소화붕소나트륨 287 mg의 용액을 무수 아세토니트릴 22 ㎖ 및 무수 디메틸포름아미드 6 ㎖로 이루어진 혼합-용매 중 중간체 2의 HBr-부가염 435 mg의 용액에 순차적으로 첨가한 후 반응 및 후처리를 하여 표기 화합물 57.0 mg을 수득하였다. Rf = 0.18 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 23

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(히드록시페닐]포름아미드 염산염의 합성

실시예 2에 기재된 방법에 따라, 실시예 22의 화합물 (메탄올 5.8 ㎖ 중 40 mg의 용액)을 10% 팔라듐/카본 블랙 (27 mg)을 사용하여 수소화분해시켜 표기 화합물 (28.1 mg)을 수득하였다. Rf = 0.08 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 24

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염의 합성

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 트리에틸아민 410 ㎕ 및 무수 아세토니트릴 6.5 ㎖의 혼합물 중 2-브로모-1-[4-(벤질옥시)-3-(디메틸술파모일아미노)페닐]에탄온 (카이저 등의 문헌 [J. Med. Chem., 17 , 49-57 (1974)]에 보고된 방법으로 제조) 0.64 g의 용액, 및 무수 에탄올 15 ㎖ 중 수소화붕소나트륨 287 mg의 용액을 무수 아세토

니트릴 26 ㎖ 및 무수 디메틸포름아미드 10 ㎖로 이루어진 혼합 용매 중 중간체 2의 HBr-부가염 435 mg의 용액에 순차적으로 첨가한 후 반응 및 후처리를 하여 표기 화합물 70.5 mg을 수득하였다. Rf = 0.17 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 25

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염의 합성

실시예 2에 기재된 방법에 따라, 실시예 24의 화합물 (메탄올 5.1 ㎖ 중 40 mg의 용액)을 10% 팔라듐/카본 블랙 (24 mg)을 사용하여 수소화분해시켜 표기 화합물 (38.3 mg)을 수득하였다. Rf = 0.38 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).

실시예 26

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[3-(메틸아미노)-4-(벤질옥시)페닐)에탄올 · 2HCl

카이저 등의 문헌 [J. Med. Chem., 17 , 49-57 (1974)]에 보고된 방법에 따라, 테트라히드로푸란 1 ㎖ 중 실시예 22의 화합물 500 mg의 용액을 테트라히드로푸란 2 ㎖ 중 수소화 리튬알루미늄 50 mg의 현탁액에 적가하여 반응을 일으킨 후 후처리하여 표기 화합물 381 mg을 수득하였다. Rf = 0.13 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 27

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[3-(메틸아미노)-4-히드록시페닐]에탄올 · 2HCl의 합성

실시예 2에 기재된 방법에 따라, 실시예 26의 화합물 (메탄올 25 ㎖ 중 화합물 200 mg의 용액)을 10% 팔라듐/카본 블랙 (100 mg)을 사용하여 수소화분해시켜 표기 화합물 (153 mg)을 수득하였다. Rf = 0.09 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 28

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(2-플루오로페닐)에탄올 염산염

A. (±)-2-플우로오스티렌 옥시드 (중간체 30)의 합성

메틸렌 클로라이드 200 ㎖ 중 2-플루오로스티렌 (Aldrich사 제품) 5.00 g의 용액에 메타클로로퍼벤조산 (Kanto Chem. Co. Inc.) 17.7 g 및 인산이나트륨 18.6 g을 빙냉하에서 첨가하고 실온에서 20 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 얼음으로 냉각시킴으로써 석출된 결정을 2회 여과시켜 분리하고 잔류물에 티오황산나트륨 수용액 (180 ㎖)을 첨가하여 세척하고 유기층을 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시킨 후 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/19)로 정제하여 표기 화합물 0.38 g을 수득하였다. Rf = 0.57 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/5).

B. (±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(2-플루오로페닐)에탄올 염산염의 합성

아르곤 분위기하에서, 디메틸 술폭시드 1.6 ㎖ 및 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (아세토니트릴 중 25% 용액, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.사 제품) 1.06 ㎖을 중간체 2 452.6 mg에 첨가하고 생성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서 여기에 중간체 30 290 mg을 첨가하고 70°C에서 70 시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 6 N 염산 2 ㎖을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반시키고 5 N 수산화나트륨 용액을 사용하여 생성 혼합물을 염기성으로 만들었다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시킨 후 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름-메탄올/클로로포름 3/100 - 7/100)로 정제하여 표기 화합물의 유리 아민 생성물을 수득하였다. Rf = 0.20 (메탄올/클로로포름 1/9). 0.1 N 염화수소/에탄올을 사용하여 표기 화합물 268 mg을 수득하였다.

실시예 29

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(4-히드록시페닐)에탄올 염산염

A. 2-브로모-1-(4-벤질옥시)페닐에탄온 (중간체 31)의 합성

아르곤 분위기하에서, 브롬화구리 (II) 7.4 g을 에틸 아세테이트 100 ㎖에 현탁시키고, 가열 환류하에서 교반시키면서 클로로포름 100 ㎖ 중 1-(4-벤질옥시)-페닐에탄온 (Transworld사 제품) 5 g의 용액을 첨가하였다. 5.5 시간 동안 교반시킨후 혼합물을 62°C까지 냉각시키고 클로로포름 100 ㎖로 희석시킨 후 현탁액을 여과시키고 감압하에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 이소프로필 알콜에 현탁시키고 석출물을 여과시켜 제거한 후 냉 이소프로필 알콜로 헹구고 건조시켜 담황색 결정으로서 표기 화합물 4.52 g을 수득하였다

B. (±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(4-벤질옥시)페닐]에탄올 (중간체 32)의 합성

실시예 1의 공정 D의 방법에 따라서, 중간체 31 400 mg 및 중간체 2 534 mg을 반응시키고 후처리시켜 표기 화합물 120 mg을 수득하였으되 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/메탄올 8/1)로 정제하였다.

C. (±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(4-히드록시페닐)에탄올의 합성

중간체 32 120 mg을 디메틸포름아미드 15 ㎖에 용해시키고 아세트산 100 ㎕를 첨가한 후 이어서 디메틸포름아미드 2 ㎖로 10% 팔라듐/카본 블랙 110 mg을 헹구고 1 기압하의 수소 분위기 하에서 50분 동안 혼합물을 수소화분해시켰다. 실시예 2의 방법에 따라 후처리를 수행하여 표기 화합물 88 mg을 수득하였다. Rf = 0.31 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).

실시예 30

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(2-히드록시페닐)에탄올 염산염

A. 2-브로모-1-(2-벤질옥시)페닐에탄온의 합성

아르곤 분위기하에서, 브롬화구리 (II) 14.6 g을 에틸 아세테이트 175 ㎖에 현탁시키고, 가열 환류하에서 교반시키면서 클로로프름 175 ㎖ 중 1-(2-벤질옥시)-페닐에탄온 (Transword사 제품) 6.35 g의 용액을 첨가하였다. 실시예 29의 공정 A의 방법에 따라 후처리하여 추가의 처리 없이 후속 반응에 사용되는 표기 화합물을 함유하는 분획 (9.32 g)을 수득하였다.

B. (±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[2-(벤질옥시)페닐]에탄올 (중간체 33)의 합성
실시예 1의 공정 D의 방법에 따라서, 상기 수득된 화합물 442 mg 및 중간체 2 400 mg 을 반응 및 후처리시켜 표기 화합물 31.9 mg를 수득하였으되 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/20)로 정제하였다.
D. (±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(2-히드록시페닐)에탄올 아세트산 부가염의 합성
중간체 33 31.9 mg을 메탄올 4.7 ㎖에 용해시키고 아세트산 4 ㎕를 첨가하고 혼합물을 10% 팔라듐/카본 블랙 22.3 mg을 사용하여 1 기압 수소 기체하에서 수소화분해시켰다 (실온, 5 시간). 촉매를 셀라이트 (celite) 상에서 여과 제거시키고 클로로포름 및 메탄올로 세척하였다. 여과액 및 세정액을 합하고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 분말성 고체로서 표기 화합물 18.5 mg을 수득하였다. Rf = 0.13 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 31

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올 염산염
메탄올 5 ㎖ 중 중간체 2의 HBr 부가염 140 mg 및 트리에틸아민 110 ㎕의 용액에 페닐글리옥살 92.0 mg을 첨가하고 수조상에서 4분 동안 혼합물을 가열시켰다. 냉각시킨 후 수소화붕소나트륨 120 mg을 10분 간격으로 2회로 나누어 첨가하고 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반시켰다. 감압하에서 용매를 증류 제거시키고 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하여 분액시킨 후 유기 용매를 건조시키고 감압하에서 용매를 증류제거시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/25)로 생성 잔류물을 정제하여 표기 화합물 116.3 mg을 수득하였다. 에탄올로부터 재결정화시켜 염산 염으로서 93.8 mg을 수득하였다. Rf = 0.34 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 32

(R)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올 염산염
중간체 2 200 mg에 디메틸술폭시드 0.5 ㎖ 및 (R)-(+)-스티렌 옥시드(Aldrich사 제품) 102 ㎕를 첨가하고 생성 혼합물을 70℃에서 70 시간 동안 교반시켰다. 물 및 탄산수소나트륨을 첨가하여 혼합물을 염기성으로 만든 후 이어서 에틸 아세테이트로 추출한 후 유기층을 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시키고 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/20)로 생성 잔류물을 정제하여 표기 화합물 93.4 mg을 수득하였다. Rf = 0.34 (메탄올/클로로포름 1/10). 키랄셀 오디-알(CHIRALCEL OD-R, Daicel Chem. Ind.사, 4.6 mm Φ ×25 cm)을 이용하여 고속 액체 크로마토그래피한 결과 광학적 순도가 거의 100%인 (R)체이었다. 0.5 M $NaClO_4$/CH_3CN 1/1의 이동상, 0.5 ㎖/분의 유속, 254 nm의 검출 파장, 25℃의 컬럼 온도 조건으로 분석을 수행한 결과 (R)체의 경우 체류 시간이 33.2분, (S)체의 경우 32.4분이었다. 염산 에탄올 용액을 사용하여 염산염 70 mg을 수득하였다.

실시예 33

(S)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올 염산염
중간체 2 70.4 mg에 디메틸술폭시드 0.3 ㎖ 및 (S)-(-)-스티렌 옥시드(Aldrich사 제품) 36 ㎕를 첨가하고 생성 혼합물을 70℃에서 70 시간 동안 교반시켰다. 물 및 탄산수소나트륨을 첨가하여 염기성으로 만든 후 이어서 에틸 아세테이트로 추출한 후 유기층을 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시키고 PTLC (클로로포름/메탄올 10/1)로 생성 잔류물을 정제하여 표기 화합물 22.4 mg을 수득하였다. Rf = 0.34 (메탄올/클로로포름 1/10). 실시예 32에서와 같은 고속 액체 크로마토그래피를 사용하는 동일한 조건하에서의 분석 결과 광학적 순도가 거의 100%인 (S)체이고, 체류 시간은 32.4분이었다. 염산 에탄올 용액을 사용하여 염산염 15 mg을 수득하였다.

실시예 34

(±)-2-[N-[2-(디벤조푸란-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올 염산염
메탄올 5 ㎖ 중 중간체 2의 HBr 부가염 105 mg 및 트리에틸아민 105 ㎕의 용액에 페닐글리옥살 69 mg을 첨가한 후 실시예 31의 합성 방법에 따라 반응처리하여 표기 화합물 63.6 mg을 수득하였다. Rf = 0.48 (메탄올/클로로포름 1/10). 염산 에탄올 용액을 사용하여 염산염 40 mg을 수득하였다.

실시예 35

(R,R)-2-[N-[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2-일]아미노]-1-페닐메탄올 염산염
실시예 11의 합성 방법에 따라 합성된 2-(N-t-부톡시카르보닐아미노-1-프로필옥시)-9H-카르바졸 597 mg에 30%의 아세트산 중 브롬화수소 용액 10 ㎖을 첨가하고 실시예 32의 합성 방법에 따라 반응 및 후처리를 수행하여 표기 화합물 258 mg을 수득하였다. Rf = 0.47 (메탄올/클로로포름 1/9). 30℃에서 고속 액체 크로마토그래피가 수행된다는 것을 제외하고는 실시예 32와 동일한 조건하에서 분석을 한 결과 생성물의 광학적 순도가 거의 100%인 (R,R)체이었다. 체류 시간은 27.3분이었다. 6 N 염산을 사용하여 생성물을 염산염(280 mg)으로 전환시켰다.

실시예 36

(±)-2-[N-[2-[(9H-3-아미노카르바졸)-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올 · 2HCl
A. N-[2-(9H-카르바졸)-2-일옥시)에틸]아세트아미드 (중간체 34)의 합성
빙냉교반하에서 디클로로메탄 5 ㎖ 중 중간체 2 1g 및 트리에틸아민 (Wako Pure Chem. Ind. Co., Ltd.사 제품) 0.93 ㎖의 용액에 디클로로메탄 2 ㎖ 중 아세틸클로라이드 (Wako Pure Chemical Ind.사 제품) 0.4 ㎖의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 빙냉하에서 2.5 시간 동안 교반시킨 후 이어서 실온까지 가온시켰다. 그에 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고 유기층을 분리하고 포화 식염수로 세척하고 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 잔류 생성물을 감압하, 실온에서 건조시켜 표기 화합물 1.16 g을 수득하였다. Rf = 0.47 (메탄올/클로로포름 1/9).
B. N-[2-[(9H-3-니트로카르바졸)-2-일옥시]에틸]아세트아미드 (중간체 35)의 합성
60℃, 교반하에서 아세트산 20 ㎖ 중 중간체 34 500 mg의 용액에 20% 질산 0.4 ㎖을 첨가하였다. 1분 후 빙수 20 ㎖을 첨가하고 혼합물을 교반시키고 물을 더 첨가한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 5 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH 8로 조절하고 포화 식염수로 세척하였다. 건조 후 감압하에서 용매를 증류 제거시키고 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/50)로 생성 잔류물을 정제하여 표기 화합물 271.2 mg을 수득하

였다. Rf = 0.50 (메탄올/클로로포름 1/9, 2회 전개).
C. N-2-[(9H-3-니트로카르바졸)-2-일옥시]에틸]아민 (중간체 36)의 합성
중간체 35 100 mg을 2.5 N 염산에 현탁시키고 혼합물을 실온에서 10일 동안 교반시킨 후 이어서 100°C에서 4 시간 동안 더 교반시켰다. 이 혼합물에 에틸 아세테이트를 첨가하고 5 N 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH를 10으로 조절하여 추출을 수행하였다. 건조 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 표기 화합물 71.2 mg을 수득하였다. Rf = 0.11 (메탄올/클로로포름 1/10, 3회 전개).
D. (±)-2-[N-[2-[(9H-3-니트로카르바졸)-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올 염산염 (중간체 37)의 합성
중간체 36 71.2 mg, 페닐글리옥살 (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.사 제품) 52.8 mg 및 트리에틸아민 54.8 ㎕를 메탄올 5 ㎖에 용해시키고 혼합물을 70°C에서 4분 동안 가열 교반시켰다. 이어서 혼합물을 얼음으로 냉각시키고 교반하에서 수소화붕소나트륨 79 mg을 첨가하였다. 실온까지 온도가 서서히 상승하도록 하면서 21 시간 더 교반을 계속 하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고 혼합물을 15분 동안 교반시키고 유기층을 분리 및 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/25)로 생성 잔류물 (112.1 mg)을 정제하여 표기 화합물 17.1 mg을 수득하였다. Rf = 0.34 (메탄올/클로로포름 1/10).
E. (±)-2-[N-[2-[(9H-3-아미노카르바졸)-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올 · 2HCl
메탄올 3.7 ㎖ 중 중간체 37의 화합물 71.8 mg의 용액에 진한 염산 0.16 ㎖ 및 철 분말 (Kanto Chemical Co., Inc.사 제품) 68.6 mg을 순차적으로 첨가하고 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반시킨 후 이어서 40°C에서 5분 더 교반을 계속 하였다. 물 및 5 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 혼합물을 pH 9로 조절한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물에 0.1 N 염화수소/에탄올 4 ㎖을 첨가하고 감압하에서 용매를 증류 제거시키고 에탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켰다. 여과시켜 결정을 분리하고 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 순차적으로 세척한 후 감압하에서 건조시켜 표기 화합물 29 mg을 수득하였다. Rf = 0.14 (유리 화합물, 메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 37

(±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. 3-(2-벤질옥시카르보닐아미노에톡시)디벤조티오펜 (중간체 38)의 합성
디메틸포름아미드 4 ㎖ 중 3-히드록시디벤조티오펜 (쿠도 (H. Kudo)의 문헌 [J. Heterocycl. Chem., 22 (1), 215-218 (1985)]에 보고된 방법으로 제조) 370.6 mg 및 탄산칼륨 768 mg의 용액에 중간체 0 720 mg을 첨가하고 혼합물을 60°C에서 30시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하여 추출을 수행하고 물로 세척시키고 유기층을 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시키고 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/100)로 정제한 후 표기 화합물 637 mg을 수득하였다. Rf = 0.17 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/5).
B. 2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아민 (중간체 39)의 합성
중간체 38 637 mg에 아세트산 중 30% 브롬화수소 용액 12 ㎖을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반시켰다. 빙냉하에서 디에틸 에테르를 첨가하고 석출된 침전물을 여과 제거시켰다. 물 및 NaOH를 첨가하여 잔류물의 pH를 10으로 조절하고 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 건조시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 표기 화합물 334.2 mg을 수득하였다. Rf = 0.10 (메탄올/클로로포름 1/10).
C. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]- 2-벤질옥시페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
무수 아세토니트릴 14 ㎖ 중 중간체 39 334.2 mg의 용액에 무수 아세토니트릴 7 ㎖ 중 중간체 3 (70% 순도) 780 mg의 용액 및 트리에틸아민 210 ㎕를 아르곤 분위기하 0°C에서 첨가하고 반응 혼합물을 빙조로부터 옮겨 83분 동안 교반시켰다. 이어서 이 혼합물에 무수 에탄올 14 ㎖ 중 수소화붕소나트륨 270 mg의 용액을 실온에서 첨가하였다. 6.5 시간 동안 교반시킨 후 1.0 N 염산 (pH 4)을 사용하여 반응을 정지시키고 에탄올아민 0.7 g을 첨가하였다. 10분 동안 교반시킨 후 에틸 아세테이트로 혼합물을 희석시키고 포화 식염수로 유기층을 헹구고 건조시키고 감압하에서 용매를 농축시켜 조생성물 1.09 g을 수득하였다. 이것을 컬럼 크로마토그래피(메탄올/클로로포름 3/100)로 정제하여 표기 화합물의 유리 아민 생성물 240.6 mg을 수득하였다. Rf = 0.38 (메탄올/클로로포름 1/10), 수득된 생성물 일부 (46 mg)에 0.1 N 염화수소/에탄올의 1.1 등량을 첨가하여 염산염 (표기 화합물)으로 전환시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가함으로써 석출된 침전물을 여과 제거시키고 디에틸 에테르로 세척시켜 50°C, 감압하에서 건조시켜 표기 화합물 48.5 mg을 수득하였다.

실시예 38

(±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
1 기압 수소 기체하에서 실시예 37의 화합물 43 mg을 10% 팔라듐/카본 블랙(Merck사 제품) 30 mg 및 메탄올 5 ㎖을 사용하여 수소화분해시켰다 (실온, 4 시간). 촉매를 여과시키고 클로로포름, 메탄올, 뜨거운 메탄올로 순차적으로 세척하였다. 여과액 및 세정액을 합하고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 백색 분말성 고체로서 표기 화합물 32.5 mg을 수득하였다. Rf = 0.08 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 39

(±)-N'-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염
A. 2-브로모-1-[4-벤질옥시-3-[(디메틸술파모일)아미노]페닐]에탄온 (중간체 40)의 합성

중간체 3의 경우와 동일한 방법으로 (라센 (A.A. Larsen) 등의 문헌 [J. Med. Chem., 10 , 462-472 (1967)]에 보고된 방법) 4-히드록시아세토페논으로부터 4단계의 공정으로 표기 화합물을 제조하되 실시예 29의 공정 A에 기재된 것과 동일한 방법으로 브롬화를 수행하였다. Rf = 0.37 (클로로포름).

B. (±)-N'-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염의 합성

무수 아세토니트릴 20 ㎖ 중 중간체 39 462 mg의 용액에 0℃에서 무수 아세토니트릴 10 ㎖ 중 중간체 40 470 mg의 용액을 아르곤 분위기하에서 첨가하고 반응 혼합물을 빙조로부터 옮겨 110분 동안 교반시켰다. 이어서 이 혼합물에 무수 에탄올 20 ㎖ 중 수소화붕소나트륨 215 mg의 용액을 실온에서 첨가하였다. 70분 동안 교반시킨 후 1 N 염산 (pH 4)을 사용하여 반응을 정지시키고 에탄올아민 0.54 g을 첨가하였다. 10분 동안 교반시킨 후 에틸 아세테이트로 혼합물을 희석시키고 포화 식염수로 유기층을 헹구고 건조시키고 감압하에서 농축시켜 조생성물을 수득하였다. 이것을 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 3/100으로 용출)로 정제하여 표기 화합물의 유리 아민 생성물 200.2 mg을 수득하였다. Rf = 0.37 (메탄올/클로로포름 1/10). 여기에 0.1 N 염화수소/에탄올의 1.1 등량을 첨가하여 염산염 (표기 화합물)으로 전환시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시키고, 생성 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가함으로써 석출된 침전물을 제거하는 것을 2회 반복한 후 감압하에서 건조시켜 표기 화합물 210.8 mg을 수득하였다.

실시예 40

(±)-N'-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염

1 기압 수소 기체하에서 실시예 39의 화합물 210.8 mg을 10% 팔라듐/카본 블랙 107 mg 및 메탄올 22.5 ㎖을 사용하여 수소화분해시켰다 (실온, 4시간). 촉매를 여과시키고 뜨거운 메탄올로 순차적으로 세척하였다. 여과액 및 세정액을 합하고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 표기 화합물 137.9 mg을 수득하였다. Rf = 0.26 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 41

(±)-N-[3-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드 염산염

무수 아세토니트릴 20 ㎖ 중 중간체 39 462 mg의 용액에 무수 아세토니트릴 10 ㎖ 중 중간체 14 320.2 mg의 용액을 아르곤 분위기하 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 빙조로부터 옮겨 115분 동안 교반시켰다. 이어서 이 혼합물에 무수 에탄올 20 ㎖ 중 수소화붕소나트륨 215 mg의 용액을 실온에서 첨가하였다. 75분 동안 교반시킨 후 1 N 염산 (pH 4)을 사용하여 반응을 정지시키고 에탄올아민 0.54 g을 첨가하였다. 10분 동안 교반시킨 후 에틸 아세테이트로 혼합물을 희석시키고 포화 식염수로 유기층을 세척시키고 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 이것을 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 1/7)로 정제하여 표기 화합물의 유리 아민 생성물을 포함하는 분획 251.3 mg을 수득하였다. 이것을 PTLC (메탄올/에틸 아세테이트 1/7로 용출)로 더 정제하여 표기 화합물의 유리 아민 134.7 mg을 수득하였다. Rf = 0.50 (메탄올/에틸 아세테이트 1/7). 여기에 0.1 N 염화수소/에탄올의 1.1 등량을 첨가하여 석출된 염산염 (표기 화합물)을 여과시켜 분리하고 에탄올, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 순차적으로 세척시킨 후 50℃에서 감압하에서 건조시켜 표기 화합물 93.9 mg을 수득하였다.

실시예 42

(±)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드

A. (±)-N-[5-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 41)의 합성

빙냉하에서 아르곤 하에서 무수 테트라히드로푸란 197 ㎖ 중 중간체 40 15.1 g의 용액에 테트라히드로푸란 중 1 M 보란/테트라히드로푸란 착체 61.9 ㎖의 용액(Aldrich사 제품)을 한 번에 첨가하고 이 온도에서 75분 동안 혼합물을 교반시켰다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트 500 ㎖로 희석시키고 포화 염화암모니아수 소량을 적가하여 유기층을 2회 세척하였다. 유기층을 분리하고 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 진공 펌프를 이용하여 감압하에서 밤새 잔류물을 더 건조시켜 표기 화합물 14.91 g을 수득하였다. Rf = 0.27 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

B. (±)-N-[5-(2-요오도-1-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 42)의 합성

아세톤 212.9 ㎖ 중 중간체 41 14.9 g의 용액에 요오드화나트륨 58.09 g을 첨가하고 환류하에서 105분 동안 혼합물을 가열하였다. 이어서 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물을 디클로로메탄 240 ㎖ 및 물 240 ㎖로 상 분배시키고, 유기층을 23.5% (w/w)의 아황산수소나트륨 수용액으로 2회, 물 및 포화 식염수로 세척시킨 후 건조시키고 용매를 감압하에서 증류 제거시켰다. 이것을 진공 펌프로 감압하에서 2 시간 동안 더 건조시키고 갈색 타르상 생성물 (요오도-이성질체) 15.51 g을 수득하였다. 이것을 디메틸포름아미드 75.6 ㎖에 용해시키고, 실온에서 이미다졸 6.1 g 및 4-디메틸아미노피리딘 346 mg에 이어서 클로로트리에틸실란 5.83 ㎖을 더 첨가하였다. 35분 동안 교반시킨 후 에틸 아세테이트 250 ㎖ 및 n-헵탄 100 ㎖로 희석시킨 후 이어서 물 (125 ㎖), 포화 황산구리 용액 (2회, 125 ㎖), 물 (125 ㎖) 및 마지막으로 포화 식염수 (125 ㎖)으로 순차적으로 세척시키고 건조시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제 거시켰다. 생성 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 n-헥산으로 용출된 분획으로부터 미갈색 고체로서 목적 화합물 (15.41 g)을 수득하였다. Rf = 0.86 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).

C. (±)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 43)의 합성

중간체 42 150 mg, 중간체 5 71.6 mg 및 휘니그 (Hunig) 염기 (Aldrich사 제품) 0.44 ㎖의 디메틸아세트아미드 (0.5 ㎖) 용액을 60℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 40 ㎖ 및 물 40 ㎖을 첨가하여 추출

을 수행하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 더 추출하였다. 합해진 유기층을 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름-메탄올/클로로포름 = 1/49)로 정제하여 표기 화합물 173 mg을 수득하였다. Rf = 0.74 (메탄올/클로로포름 1/10).

D. (±)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드의 합성

무수 테트라히드로푸란 2.9 ㎖ 중 중간체 43 60.1 mg의 용액에 테트라히드로푸란 중 아세트산 36.8 ㎕ 및 1 M 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 용액 574 ㎕를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 중탄산나트륨 수용액에 이어서 포화 식염수로 세척시킨 후 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메탄올/클로로포름 (7/100)을 사용하여 용출된 분획으로 부터 표기 화합물 (50.0 mg)을 수득하였다. Rf = 0.39 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 43

(±)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염

실시예 42의 화합물을 메탄올 5.9 ㎖에 용해시키고 0.1 N 염화수소/에탄올 0.92 ㎖ 및 10% 팔라듐/카본 블랙 27.6 mg을 첨가하고, 혼합물을 1 기압 수소 기체하에서 2.5 시간 동안 교반시켰다. 촉매를 여과시키고 뜨거운 메탄올로 세척하여 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄시키고 여과시켜 수집하였다. 50℃ 감압하에서 2 시간 동안 건조시켜 미갈색의 무정형 생성물로서 표기 화합물 (24.7 mg)을 수득하였다. Rf = 0.25 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 44

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드

A. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 44)의 합성

실시예 42의 공정 C의 중간체 43의 경우와 동일한 방법으로 디메틸아세트아미드 1.3 ㎖ 중 중간체 42 486 mg, 중간체 17 290.4 mg 및 휘니그 염기 (Aldrich사 제품) 1.44 ㎖의 용액을 60℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하여 추출을 수행하고 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 더 추출하였다. 합해진 유기층을 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생 성 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름-메탄올/클로로포름 = 1/49)로 정제하여 표기 화합물 75.3 mg을 수득하였다. Rf = 0.51 (메탄올/클로로포름 1/10).

B. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드의 합성

무수 테트라히드로푸란 3.3 ㎖ 중 중간체 44 75.3 mg의 용액에 아세트산 (43 ㎕) 및 테트라부틸 암모니아의 1 M 용액 667 ㎕를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 중탄산나트륨 수용액에 이어서 염화나트륨 포화 수용액으로 세척시킨 후 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물을 에탄올로 분쇄시켜 백색 분말로서 표기 화합물 (47.1 mg)을 수득하였다. Rf = 0.25 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 45

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염

실시예 44의 화합물을 메탄올 4.8 ㎖에 용해시키고 0.1 N 염화수소/에탄올 0.78 ㎖ 및 10% 팔라듐/카본 블랙 25 mg을 첨가하고, 1 기압 수소 기체하에서 2.2시간 동안 혼합물을 교반시켰다. 촉매를 여과시키고 뜨거운 메탄올로 세척하고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄시키고 여과시켜 수집하였다. 50℃ 감압하에서 2 시간 동안 건조시켜 미갈색의 분말로서 표기 화합물 (40.6 mg)을 수득하였다. Rf = 0.05 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 46

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(3-니트로페닐)]에탄올 염산염

무수 아세토니트릴 45 ㎖ 및 무수 디메틸포름아미드 4.5 ㎖ 중 중간체 2의 HBr 부가염 678.6 mg 및 트리에틸아민 371 ㎕의 혼합 용액에 무수 아세토니트릴 20 ㎖ 중2-브로모-1-[3-(니트로페닐)]에탄온 (라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 9 , 88-97(1966)]에 보고된 방법으로 제조됨) 539 mg의 용액을 0℃ 아르곤 분위기하에서 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 실온 (약 22℃)까지 가온시키고 2 시간 더 교반을 계속하였다. 이 혼합물에 무수 에탄올 20 ㎖ 중 수소화붕소나트륨 434 mg의 용액을 실온에서 첨가하였다. 1 시간 동안 교반시킨 후 1.0 N 염산(pH 4)으로 반응을 정지시키고 에탄올아민 1.1 ㎖을 첨가하였다. 10분 동안 교반시킨 후 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 유기층을 포화 식염수로 3회 세척하고 건조시키고 용매를 감압하에서 농축시켜 조생성물 0.93 g을 수득하였다. 에틸 이것을 아세테이트/에탄올로부터 재결정화시켜 미반응된 원료 아민 화합물을 제거하고 여과액을 농축시켜 얻어진 생성 잔류물을 PTLC (메탄올/클로로포름 1/10으로 전개)으로 정제하여 유리 아민 77.4 mg을 수득하였다. Rf = 0.32 (메탄올/클로로포름 1/10).

0.1 N 염화수소/에탄올 (1.1 등량)을 첨가함으로써 염산염 (표기 화합물)으로 전환시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고 석출된 침전물을 에탄올로부터 재결정화시킨 후 50℃ 감압하에서 건조 시켜 분말로서 표기 화합물을 수득하였다.

실시예 47

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(3-아미노페닐)]에탄올 염산염
메탄올 2 ㎖ 중 실시예 46의 화합물 43.9 mg의 용액에 철 분말 38.3 mg 및 진한 염산 90 ㎕를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 혼합물을 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 5 N NaOH로 pH를 10으로 조절하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시킨 후 감압하에서 농축시켜 조생성물 50 mg을 수득하였다. 이것을 PTLC (메탄올/에틸 아세테이트 1/4로 전개)로 정제하여 유리 아민 화합물 16 mg을 수득하였다. Rf = 0.30 (메탄올/에틸 아세테이트 1/4).
0.1 N 염화수소/에탄올 (1.1 등량)을 첨가함으로써 염산염 (표기 화합물)으로 전환시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고 석출된 침전물을 에탄올로부터 재결정화시킨 후 50℃ 감압하에서 건조시켜 분말로서 표기 화합물을 수득하였다.

실시예 48

(±)-N'-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염
2-브로모-1-[3-[(디메틸술파모일)아미노]페닐]에탄온 (라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 9 , 88-97 (1966)]에 기재된 방법으로 제조) 710 mg을 사용하는 것을 제외하고는 반응 및 후처리를 실시예 46과 같이 수행하고 생성 잔류물을 PTLC (메 탄올/에틸 아세테이트 1/4로 전개)로 정제하여 유리 아민 화합물 111.2 mg을 수득하였다. Rf = 0.52 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).
0.1 N 염화수소/에탄올 (1.1 등량)을 첨가함으로써 염산염 (표기 화합물)으로 전환시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고 석출된 침전물을 에탄올로부터 재결정화시킨 후 50℃ 감압하에서 건조시켜 분말로서 표기 화합물 (93.2 mg)을 수득하였다.

실시예 49

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]메탄술폰아미드 염산염
실시예 1에 기재된 방법에 따라 중간체 17 500 mg 및 중간체 3 (70% 순도) 1.06 g을 커플링 반응시킨 후 이어서 생성물을 수소화붕소나트륨 350 mg을 사용하여 환원시키고 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/9)로 정제하여 표기 화합물의 유리 아민 생성물 245 mg을 수득하였다. Rf = 0.24 (메탄올/클로로포름 1/10). 일부 (97 mg)를 0.1 N 염화수소/에탄올을 사용하여 염산염(100 mg)으로 전환시켰다.

실시예 50

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
실시예 2에 기재된 방법에 따라 실시예 49의 화합물 (100 mg)을 메탄올 10.5 ㎖에 용해시키고 10% 팔라듐/카본 블랙 49.5 mg을 사용하여 수소화분해시켰다. 실 온에서 2.5시간 동안 교반시킨 후 촉매를 셀라이트 상에서 여과시키고 뜨거운 메탄올로 세척하였다. 여과액 및 세정액을 합한 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 표기 화합물 (77.5 mg)을 수득하였다. Rf = 0.03 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 51

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]메탄술폰아미드 염산염
실시예 49의 유리 아민 화합물 72.1 mg을 10% 염화수소/메탄올(10 ㎖)에 용해시키고 실온에서 41 시간 동안 교반시켰다. 석출된 침전물을 여과 수집하고 디에틸 에테르로 세척한 후 50℃ 감압하에서 건조 (40분)시켜 표기 화합물 (49 mg)을 수득하였다. Rf = 0.27 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 52

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-7-아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
실시예 2에 기재된 방법에 따라 실시예 51의 화합물 (49 mg)을 메탄올 5.4 ㎖에 용해시키고 10% Pd-C (25.9) mg으로 수소화분해시켰다. 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후 촉매를 셀라이트 상에서 여과시키고 뜨거운 메탄올로 세척하였다. 여과액 및 세정액을 합한 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 표기 화합물 (43.1 mg)을 수득하였다. Rf = 0.22 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).

실시예 53

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤 질옥시페닐]-2-프로판술폰아미드 염산염
A. 2-브로모-1-[4-벤질옥시-3-[(이소프로필술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 45)의 합성
메탄술포닐 클로라이드 대신에 이소프로필술포닐 클로라이드를 사용한다는 것을 제외하고는 중간체 3의 경우와 동일한 방법 (단, 브롬화는 실시예 29의 공정 A에 기재된 방법에 따라 수행)으로 1-(3-아미노-4-벤질옥시페닐)에탄온 (2 g)으로부터 두 공정으로 상기 중간체 (2.03 g, 약 70% 순도)를 제조하였다. Rf = 0.19 (클로로포름).
B. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]-2-프로판술폰아미드 염산염의 합성
실시예 1에 기재된 방법에 따라 중간체 45 (70% 순도) 1.43 g 및 중간체 2 686 mg을 커플링 반응시킨 후 수소화붕소나트륨 650 mg을 사용하여 환원시키고 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 (11/89)의 혼합 용매로 용출)로 정제하여 표기 화합물 369 mg을 수득하였다. Rf = 0.49 (메탄올/클로로포름 1/5). 이것을 0.1 N 염화수소/에탄올을 사용하여 염산염으로 전환시켰다.

실시예 54

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-2-프로판술폰아미드 염산염
실시예 2에 기재된 방법에 따라, 실시예 53의 화합물 (369 mg)을 메탄올 39.9 ㎖ 에 용해시키고 10% Pd-C (190 mg)을 사용하여 수소화분해시켰다. 실온에서 5시간 동안 교반시킨 후 촉매를 셀라이트 상에서 여과시키고 뜨거운 메탄올로 세척하였다. 여과액 및 세정액을 합한 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 표기 화합물(267 mg)을 수득하였다. Rf = 0.27 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).
실시예 55
(±)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (±)-N-[5-[2-요오도-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 46)의 합성
실시예 42의 공정 A 및 B에 기재된 방법에 따라 반응 및 후처리를 수행하여 중간체 9 (7.48 g)로부터 표기 화합물 (10.22 g)을 수득하였다 Rf = 0.36 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/3).
B. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 47)의 합성
실시예 42의 공정 C에 기재된 방법에 따라 반응 및 후처리를 수행하여 중간체 46 (819 mg) 및 중간체 5 (500 mg)로부터 표기 화합물 (648 mg)을 수득하였다. Rf = 0.44 (메탄올/클로로포름 1/10).
C. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염
테트라히드로푸란 30 ㎖ 중 중간체 47 648 mg의 용액에 4 N 염화수소/디옥산 용액 2.15 ㎖을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고 디에틸 에테 르 30 ㎖을 첨가하고 결정을 여과시켜 감압하에서 건조시켜 표기 화합물 408.8 mg을 수득하였다. Rf = 0.61 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).
실시예 56
(±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 48)의 합성
실시예 42의 공정 C에 기재된 방법에 따라 반응 및 후처리를 수행하여 중간체 46 (811 mg) 및 중간체 39 (500 mg)로부터 표기 화합물 (581.8 mg)을 수득하였다. Rf = 0.52 (메탄올/클로로포름 1/10).
B. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
테트라히드로푸란 30 ㎖ 중 중간체 48 581.8 mg의 용액에 4N 염화수소/디옥산 용액 1.88 ㎖을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고 디에틸 에테르 30 ㎖을 첨가하고 결정을 여과하고 감압하에서 건조시켜 표기 화합물 412 mg을 수득하였다. Rf = 0.50 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).
실시예 57
(±)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (±)-N-[5-[2-요오도-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰 아미드 (중간체 49)의 합성
실시예 42의 공정 A 및 B에 기재된 방법에 따라 반응 및 후처리를 수행하여 중간체 13 (1.72 g)로부터 표기 화합물 (1.24 g)을 수득하였다. Rf = 0.65 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).
B. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 50)의 합성
실시예 42의 공정 C에 기재된 방법에 따라 반응 및 후처리를 수행하여 중간체 49 (873 mg) 및 중간체 5 (500 mg)로부터 표기 화합물 (544 mg)을 수득하였다. Rf = 0.49 (메탄올/에틸 아세테이트 1/10).
C. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
테트라히드로푸란 30 ㎖ 중 중간체 50 544 mg의 용액에 4 N 염화수소/디옥산 용액 1.75 ㎖을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시킨 후 디에틸 에테르 30 ㎖을 첨가하고 결정을 여과시켜 감압하에서 건조시켜 표기 화합물 296.8 mg을 수득하였다. Rf = 0.67 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).
실시예 58
(±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 51)의 합성
실시예 42의 공정 C에 기재된 방법에 따라 반응 및 후처리를 수행하여 중간체 49 (480 mg) 및 중간체 39 (294.8 mg)로부터 표기 화합물 (122 mg)을 수득하였다. Rf = 0.45 (에틸 아세테이트/헥산 2/1).
B. (±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
테트라히드로푸란 6 ㎖ 중 중간체 51 122 mg의 용액에 4 N 염화수소/디옥산 용액 0.38 ㎖을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고 디에틸 에테르를 첨가하고 결정을 여과시켜 수집하고 감압하에서 건조시켜 표기 화합물 86.7 mg을 수득하였다. Rf = 0.76 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).
실시예 59

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염

A. 1-[4-플루오로-3-[(디메틸술파모일)아미노]페닐]에탄온 (중간체 52)의 합성

피리딘 7.2 ㎖ 중 중간체 7 1 g의 용액에 디메틸아미노술포닐 클로라이드 708 ㎕를 실온에서 첨가하였다. 3일 동안 교반시킨 후 혼합물을 물 50 ㎖에 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고 건조시킨 후 감압하에서 농축시켜 조생성물을 수득하였다. 이어서 동일한 조건 하에서 상기 반응 및 후처리를 한번 더 수행하고 생성된 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (2/1의 n-헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표기 화합물 1.1 g을 수득하였다. Rf = 0.21 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

B. 2-브로모-1-[4-플루오로-3-[(디메틸술파모일)아미노]페닐]에탄온 (중간체 53)의 합성

1,4-디옥산 10 ㎖ 중 중간체 52 1.1 g의 용액에 브롬 229 ㎕를 교반하에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃까지 가온시키고 2.5 시간 동안 교반시켰다. 실온까지 냉각시킨 후 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하고 포화 식염수로 유기층을 세척하고 건조시킨 후 감압하에서 농축시켜 조생성물로서 표기 화합물 (1.588 g)을 수득하였다. Rf = 0.52 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).

C. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염의 합성

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법을 변경시킨 방법으로 무수 아세토니트릴 15 ㎖ 중 중간체 53 1.58 g의 용액을 무수 아세토니트릴 30 ㎖ 및 무수 디메틸포름아미드 15 ㎖의 혼합 용매 중 중간체 2 632 mg의 용액에 첨가하고 트리에틸아민 824 ㎕를 0℃ 아르곤 분위기하에서 첨가하고 혼합물을 실온 (약 22℃)까지 가온시켜 50분 동안 교반시켰다. 이어서 이 혼합물에 무수 에탄올 30 ㎖ 중 수소화붕소나트륨 903 mg의 용액을 실온에서 첨가하였다. 70분 동안 교반시킨 후 1 N 염산 (pH 4)으로 반응을 정지시키고 에탄올아민 1.35 ㎖을 첨가하였다. 10분 동안 교반시킨 후 혼합물을 에틸 아세테이트 200 ㎖로 희석시키고 포화 식염수로 유기층을 3회 세척한 후 이어서 건조시키고 감압하에서 농축시켜 조생성물을 수득하였다. 이것을 컬럼 크로마토그래 피 (메탄올/클로로포름 1/20)로 정제하여 표기 화합물의 유리 아민 276 mg을 수득하였다. Rf = 0.66 (진한 암모니아수를 10% 함유하는 1:4의 메탄올/아세테이트).

여기에 0.1 N 염화수소/에탄올 (1.1 등량)을 첨가하여 염산염 (표기 화합물)으로 전환시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물에 에탄올/에틸 아세테이트를 첨가함으로써 석출된 침전물을 여과시켜 분리하고 50℃ 감압하에서 건조시켜 분말로서 표기 화합물 188.2 mg을 수득하였다.

실시예 60

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염

A. 1-[4-클로로-3-[(디메틸술파모일)아미노]페닐]에탄온 (중간체 54)의 합성

피리딘 6.5 ㎖ 중 중간체 11 1 g의 용액에 디메틸술파모일 클로라이드 640 ㎕를 실온에서 첨가하고 혼합물을 28 시간 동안 교반시켰다. 40℃에서 65 시간 동안 혼합물을 가열시킨 후 이것을 물에 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고 건조시킨 후 감압하에서 농축시켜 조생성물을 수득하였다. 이것을 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산/에틸 아세테이트 4/1)로 정제하여 표가 화합물 865 mg을 수득하였다. Rf = 0.24 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

B. 2-브로모-1-[4-클로로-3-[(디메틸술파모일)아미노]페닐]에탄온 (중간체 55)의 합성

1,4-디옥산 9 ㎖ 중 중간체 54 860 mg의 용액에 브롬 168 ㎕를 교반하에서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃까지 가온시키고 1.5 시간 동안 교반시켰다. 실온까 지 냉각시킨 후 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하고 포화 식염수로 유기층을 세척하고 건조시킨 후 감압하에서 농축시켜 조생성물로서 표기 화합물 (1.05 g)을 수득하였다. Rf = 0.55 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).

C. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염의 합성

실시예 59의 공정 C에 기재된 방법에 따라 중간체 2 (447 mg)를 중간체 55(1.05 g)와 반응시킨 후 후처리하고, 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/20)로 정제하고 PTLC (진한 암모니아수를 10% 함유하는 1:4의 메탄올/아세테이트)로 더 정제하여 표기 화합물의 유리 아민 생성물 251.1 mg을 수득하였다. Rf = 0.67(진한 암모니아수를 10% 함유하는 1:4의 메탄올/아세테이트).

여기에 0.1 N 염화수소/에탄올 1.1 등량을 첨가하여 염산염 (표기 화합물)으로 전환시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가함으로써 석출된 침전물을 여과시켜 수집하고 50℃ 감압하에서 건조시켜 분말로서 표기 화합물 253.9 mg을 수득하였다.

실시예 61

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-3-벤질옥시페닐]메탄술폰아미드

A. 1-(3,5-디니트로페닐)에탄온 (중간체 56)의 합성

무수 테트라히드로푸란 70 ㎖ 중 디메틸 말로네이트 8 ㎖의 용액에 0.92 M 메틸 마그네슘 브로마이드/테트라히드로푸란 (Aldrich사 제품) 78 ㎖을 -10℃ 이하 의 온도에서 아르곤 분위기 하에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 교반을 15분 더 계속한 후 이어서 디클로로포름 35 ㎖ 중 3,5-디니트로벤조일 클로라이드 (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. 사 제품) 8.0 g의 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물의 온도를 실온까지 상승시키고 59 시간 더 교반을 계속하였다. 감압하에서 반응 혼합물로부터 용매를 증발 제거시키고 생성된 무정형 황색 잔류물 (36.72 g)을 아세트산 42 ㎖/물 35 ㎖의 혼합물에 용해시키고 진한 황산 5 ㎖을 첨가하고 환류하에서 5 시간 동안 가열시키면서 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙수 300 ㎖에 붓고 석출된 침전물을 여과시켜 분리하였다. 감압하 실온에서 이것을 물로 세척하

고 건조시킨 후 (6.35 g) 에탄올 (5 ㎖)로부터 재결정화시켜 표기 화합물 2.1 g을 수득하였다. Rf = 0.79 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

B. 1-(3-아미노-5-니트로페닐)에탄온 (중간체 57)의 합성

아세트산 10 ㎖ 중 중간체 56 503 mg의 교반 용액에 진한 염산 5 ㎖ 중 염화 제1주석 (무수) 1.43 g의 용액을 5분에 걸쳐 얼음/염 냉각제를 사용하는 냉각하에서 교반시키면서 적가하였다. 혼합물을 빙조로부터 옮겨 온도가 실온까지 서서히 상승하도록 하면서 3 시간 동안 더 교반시켰다. 이 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 100 ㎖에 붓고 포화 중탄산나트륨 수용액을 추가로 첨가하여 pH를 8로 조절하고 에틸 아세테이트 (각각 50 ㎖로 3회)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고 건조시킨 후 감압하에서 용매를 증발 제거시켜 표기 화합물 160 mg을 수득하였다. Rf = 0.51 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

C. 1-(3-히드록시-5-니트로페닐)에탄온 (중간체 58)의 합성

중간체 57 350 mg을 황산 용액 (진한 황산 용액 5 ㎖에 물 5 ㎖을 첨가하여 제조) 10 ㎖에 용해시키고 빙냉하에서 혼합물을 교반시키고 아질산나트륨 (140 mg)의 수용액 5 ㎖을 5분에 걸쳐 적가하였다. 25분 더 교반시킨 후 상기 황산 용액 10 ㎖을 첨가하고 120°C 환류하에서 30분 동안 가열시키면서 혼합물을 교반시켰다. 실온까지 냉각시킨 후 에틸 아세테이트 (각각 40 ㎖로 2회)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 조생성물 293 mg을 수득하였다. 이것을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름-메탄올/클로로포름 3/97 - 5/95로 용출)로 정제하여 표기 화합물 154 mg을 수득하였다. Rf = 0.40 (메탄올/클로로포름 1/9)

D. 1-(3-벤질옥시-5-니트로페닐)에탄온 (중간체 59)의 합성

중간체 58 154 mg을 무수 디메틸포름아미드 5 ㎖에 용해시키고 실온에서 무수 탄산칼륨 360 mg, 벤질 브로마이드 0.22 ㎖ 및 요오드화나트륨 130 mg을 순차적으로 첨가하고 혼합물을 11.5 시간 동안 교반시켰다. 이어서 물 10 ㎖을 반응 혼합물에 첨가하여 반응을 정지시키고 물 50 ㎖을 더 첨가하고 에틸 아세테이트 (각각 50 ㎖로 2회)로 추출하였다. 유기층을 물 100 ㎖, 포화 식염수로 순차적으로 세척한후 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 조생성물 277 mg을 수득하였다. 이것을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/9로 용출)로 정제하여 표기 화합물 140 mg을 수득하였다. Rf = 0.91 (메탄올/클로로포름 1/9).

E. 1-(3-아미노-5-벤질옥시페닐)에탄온 (중간체 60)의 합성

중간체 59 140 mg을 메탄올 20 ㎖에 용해시키고 산화백금 5 mg을 아르곤 분 위기 하에서 첨가하고 반응계를 빙냉하에서 수소 기체로 치환하였다. 혼합물을 빙냉하에서 11.5 시간 동안 교반시키고 반응계를 아르곤으로 치환시키고 클로로포름 20 ㎖을 첨가하였다. 촉매를 여과시켜 제거한 후 감압하에서 여과액으로부터 용매를 증류 제거시키고 표기 화합물 116 mg을 수득하였다. Rf = 0.82 (메탄올/클로로포름 1/9).

F. 1-[3-벤질옥시-5-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 61)의 합성

라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 10 , 462-472 (1967)]에 기재된 방법에 따라 반응 및 후처리를 수행하여 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 (5/95)로 용출)로 정제하여 중간체 60 116 mg 및 메탄술포닐 클로라이드 40 μℓ로부터 표기 화합물 142 mg을 수득하였다. Rf = 0.47 (메탄올/클로로포름 1/9).

G. 2-브로모-1-[3-벤질옥시-5-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 62)의 합성

실시예 29의 공정 A에 기재된 것과 동일한 방법으로 중간체 61 140 mg 및 브롬화제2구리 223 mg으로부터 표기 화합물 172 mg을 수득하였다. Rf = 0.78 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).

H. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-3-벤질옥시페닐]메탄술폰아미드의 합성

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 중간체 62 170 mg 및 중간체 2 95 mg으로부터 표기 화합물 55 mg을 수득하였다. Rf = 0.28 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 62

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-3-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염

실시예 2에 기재된 방법에 따라, 실시예 61의 화합물 55 mg을 10% 팔라듐/카본 블랙 (27.5 mg)을 사용하여 수소화분해시켜 표기 화합물 30.6 mg을 수득하되, 통상적인 방법으로 조생성물을 염산염으로 전환시킨 후 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켰다. Rf = 0.05 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 63

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염

A. 1-(2-히드록시-3-니트로페닐)에탄온 (중간체 63) 및 1-(2-히드록시-5-니트로페닐)-에탄온 (중간체 64)의 합성

2-히드록시아세토페논 (Aldrich사 제품) 13.2 g을 진한 황산 140 ㎖에 빙냉하에서 용해시키고 질산칼륨 9.66 g를 첨가하였다. 혼합물을 10 - 15°C에서 105분 동안 교반시키고 원료가 없어질 때까지 8 시간에 걸쳐 3회로 나누어 질산칼륨 (합계 2.8 g)을 첨가하였다. 다시 빙냉하에서 14시간 동안 교반시킨 후 반응 혼합물을 얼음과 물의 혼합물 2 리터에 부은 후 에틸 아세테이트 (각각 500 ㎖로 2회)로 추출하고 포화 식염수로 유기층을 세척하고 건조시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 조생성물 19.23 g을 수득하였다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에틸 아세테이트/n-헥산 (1/9) 혼합 용매를 사용한 용출 분획으로부터 중간체 64 6.0 g을 수득하고, 에틸 아세테이트/n-헥산 (1/4)을 사용한 용출 분획으로부터 중간체 63 9.5 g을 수득하였다.

중간체 63 : Rf = 0.19 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/4)

중간체 64 : Rf = 0.49 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/4)

B. 1-(2-메톡시-3-니트로페닐)에탄온 (중간체 65)의 합성
중간체 63 2.29 g을 무수 디메틸포름아미드 20 ㎖에 용해시키고 무수 탄산칼륨 5.2 g 및 요오드화 메틸 1.56 ㎖을 실온에서 순차적으로 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 교반시켰다. 이어서 물 50 ㎖을 반응 혼합물에 첨가하여 반응을 정지시키고 에틸 아세테이트 (각각 50 ㎖로 6회)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척시킨 후 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 조생성물 2.29 g을 수득하였다. 이것을 감압하에서 진공 펌프로 더 건조시켜 표기 화합물 1.87 g을 수득하였다. Rf = 0.58 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).
C. 1-(3-아미노-2-메톡시페닐)에탄온 (중간체 66)의 합성
중간체 65 1.87 g을 메탄올 150 ㎖에 용해시키고 산화백금 90 mg을 아르곤 분위기 하에서 첨가하고 반응계를 빙냉하에서 수소 기체로 치환하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반시키고 반응계를 아르곤으로 치환시킨 후 클로로포름 50 ㎖을 첨가하였다. 촉매를 여과 제거한 후 감압하에서 여과액으로부터 용매를 증류 제거시키고 표기 화합물 1.59 g을 수득하였다. Rf = 0.74 (메탄올/클로로포름 1/9).
D. 1-[2-메톡시-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 67)의 합성
라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 10 , 462-472 (1967)]에 보고된 방법에 따라 제조된 중간체 66 (1.59 g) 및 메탄술포닐 클로라이드 (750 ㎕)로부터 상기 화합물을 제조하였다. 단 반응 혼합물로부터의 정제를 하기와 같이 변경시켰다. 물 (50 ㎖)로 반응을 정지시키고 혼합물을 12 시간 동안 교반시킨 후 에틸 아세테이트 (50 ㎖로 1회, 각각 30 ㎖로 2회)로 추출한 후, 유기층을 1 N 염산 (각각 25 ㎖로 2회)에 이어서 포화 식염수로 순차적으로 세척한 후 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 표기 화합물 (1.93 g)을 수득하였다. Rf = 0.55 (메탄올/클로로포름 1/19).
E. 1-[2-메톡시-3-[N-벤질-N-(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 68)의 합성
중간체 67 1.93 g을 무수 디메틸포름아미드 15 ㎖에 용해시키고 무수 탄산카륨 3.32 g, 벤질 브로마이드 1.9 ㎖ 및 요오드화나트륨 1.2 g을 순차적으로 실온에서 첨가하고 혼합물을 14 시간 동안 교반시켰다. 이어서 물 50 ㎖을 반응 혼합물에 첨가하여 반응을 정지시키고 에틸 아세테이트 (각각 40 ㎖로 3회)로 추출하였다. 유기층을 물 (각각 50 ㎖로 2회), 포화 식염수로 순차적으로 세척한 후 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜 조생성물 3.04 g을 수득하였다. 이것을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/4로 - 1/2로 용출)로 정제하고 목적 화합물을 포함하는 분획을 농축시키고 에틸 아세테이트/n-헥산으로분타 재결정화시켜 표기 화합물 (2.00 g)을 수득하였다. Rf = 0.75 (메탄올/클로로포름 1/19).
F. 2-브로모-1-[2-메톡시-3-[N-벤질-N-(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중 간체 69)의 합성
실시예 29의 공정 A에 기재된 방법과 동일한 방법으로 중간체 68 333 mg 및 브롬화제2구리 491 mg으로부터 표기 화합물 438 mg을 수득하였다. Rf = 0.36 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).
G. (±)-N-벤질-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-메톡시페닐]메탄술폰아미드 (중간체 70)의 합성
실시예 1의 공정 D에 기재된 방법과 동일한 방법으로 중간체 69 (438 mg) 및 중간체 2 (215 mg)으로부터 표기 화합물 (150 mg)을 수득하였다. Rf = 0.74 (메탄올/클로로포름 1/9).
H. (±)-N-벤질-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염 (중간체 71)의 합성
무수 디클로로메탄 10 ㎖ 중 중간체 70 100 mg의 용액에 삼브롬화붕소의 1M 디클로로메탄 (Aldrich사 제품) 용액 0.60 ㎖을 드라이 아이스/아세톤 냉매를 사용하는 냉각하에서 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반시킨 후 이어서 빙냉하에서 30분 더 교반을 계속하였다. 반응 혼합물에 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 반응을 정지시키고 에틸 아세테이트로의 추출을 수행하였다 (각각 30 ㎖로 4회). 유기층을 포화 식염수로 세척한 후 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켰다. 생성 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름/에틸 아세테이트/진한 암모니아수 10%를 함유하는 메탄올 (16/3/1 - 6/3/1)로 용출)로 정제하여 표기 화합물의 유리 아민 생성물 69 mg을 수득하였다. Rf = 0.47 (메탄올/클로로포름 1/9).
이것을 0.1 N HCl/에탄올을 사용하여 염산염으로 전환시키고 메탄올/에틸 아세이트로부터 재결정화시켜 표기 화합물 28 mg을 수득하되, 또한 여과액으로부터 표기 화합물 38 mg을 수득하였다.
I. (±)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
실시예 2에 기재된 방법에 따라 중간체 71 및 여과액 회수물 (총계 55 mg)으로부터 표기 화합물 (17.3 mg)을 수득하고 이것을 13 시간 동안 10% 팔라듐/카본 블랙 (55 mg)을 사용하여 수소화분해시키고 이어서 조생성물(25 mg)을 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켰다. Rf= 0.41 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 64

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-4-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. 1-(2-메톡시-5-니트로페닐)에탄온 (중간체 72)의 합성
실시예 63의 공정 A로부터 생성된 중간체 64 (2.36 g)를 실시예 63의 공정 B의 방법에 따른 반응 및 후처리를 통해 처리하여 표기 화합물 (2.50 g)을 수득하였다. Rf = 0.37 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).
B. 1-(5-아미노-2-메톡시페닐)에탄온 (중간체 73)의 합성
중간체 72 (2.50 g)를 실시예 63의 공정 C의 방법에 따른 반응 및 후처리를 통해 처리하여 표기 화합물 (2.13 g)을 수득하였다. Rf = 0.38 (메탄올/클로로포름 1/19).
C. 1-[2-메톡시-5-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 74)의 합성

중간체 73 (2.13 g)을 실시예 63의 공정 D의 방법에 따른 반응 및 후처리를 통해 처리하여 표기 화합물 (2.656 g)을 수득하였다. Rf = 0.35 (메탄올/클로로포름 1/19).
D. 1-[2-메톡시-5-[N-벤질-N-(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 75)의 합성
중간체 74 (2.65 g)를 실시예 63의 공정 E의 방법에 따른 반응 및 후처리를 통해 처리하여 조생성물 (4.29 g)을 수득하였다. 이 조생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/4 - 1/2 - 2/3으로 용출)으로 정제하고 목표 화합물을 함유하는 분획물을 농축시켜 에틸 아세테이트/n-헥산으로부터 증발 및 재결정화함으로써 표기 화합물 (2.553 g)을 수득하였다. Rf = 0.68 (메탄올/클로로포름 1/19).
E. 2-브로모-1-[2-메톡시-5-[N-벤질-N-(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 76)의 합성
실시예 29의 공정 A에 기재된 것과 동일한 방법으로, 중간체 75 (333 mg) 및 브롬화제2구리 (491 mg)으로부터 표기 화합물 (436 mg)을 수득하였다. Rf = 0.28 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).
F. (±)-N-벤질-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-4-메톡시페닐]메탄술폰아미드 (중간체 77)의 합성
실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 중간체 76 (436 mg) 및 중간체 2 (215 mg)로부터 표기 화합물 (70 mg)을 수득하였다. Rf = 0.52 (메탄올/클로로포름 1/9).
G. (±)-N-벤질-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-4-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염 (중간체 78)의 합성
실시예 63의 공정 H의 방법에 따른 반응 및 후처리를 통해 중간체 77 (70 mg)을 처리하고 실리카 겔 크로마토그래피 (클로로포름/에틸 아세테이트/진한 암모니아수를 10% 함유하는 메탄올 16/3/1 - 6/3/1로 용출)로 정제하여 표기 화합물의 유리 염기 생성물 (39 mg)을 수득하였다. Rf = 0.50 (메탄올/클로로포름 1/9).
0.1 N의 염화수소/에탄올을 사용하여 이 생성물을 염산염으로 전환시킨 다음 메탄올/에틸 아세테이트로부터의 재결정화하여, 표기 화합물 (17 mg)을 수득하였다. 이 때 여과액으로부터 표기 화합물을 함유하는 16 mg의 조생성물을 얻었다.
H. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-4-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
실시예 2에 기재된 방법에 따라, 중간체 78 및 여과액 회수물 (총합 30 mg)을 10% 팔라듐/카본 블랙 (30 mg)을 사용하여 13시간 동안 수소화분해시킨 다음 메탄올/에틸 아세테이트로부터 생성되는 조생성물을 분쇄하여, 표기 화합물 (9 mg)을 수득하였다. Rf = 0.34 (메틸/클로로포름 1/9).

실시예 65

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤 질옥시]벤젠술폰아미드 염산염
A. N-메틸-(2-벤질옥시-4-아세틸벤젠)술폰아미드 (중간체 80)의 합성
2.41 g의 1-(3-아미노-4-벤질옥시페닐)에탄온 (라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)]에 기재된 방법으로 제조)을 5 ml의 아세트산에 용해시키고 여기에 5 ml의 진한 염산을 첨가하였다. 이 혼합물에 7 ml의 아질산나트륨 (1.0 g) 수용액을 -10℃에서 교반하면서 50분에 걸쳐 첨가하였다. 얼음 냉각하에서 추가로 28분간 교반을 계속하고 이 용액에 6.5 ml의 아세트산 중의 3.5 ml의 티오닐 클로라이드 용액 및 염화제2구리 이수화물 (720 mg)의 수용액 3 ml를 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 교반하면서, 온도는 실온으로 되돌아 가도록 하였다. 석출물을 여과 분리하고 클로로포름에 용해시킨 다음, 물로 세척하고 감압하에서 부피를 50 ml 이하로 증발 건조시킴으로써, 클로로포름 중의 2-벤질옥시-5-아세틸벤젠술포닐클로라이드 (중간체 79) 용액을 제조하였다.
이 용액에 40% 메틸아민 수용액 1.0 ml를 첨가하고 혼합물을 16.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 50 ml의 물을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 수성층을 클로로포름 (50 ml)으로 일회 추출하고 추출물을 상기 유기층과 함께 모아서 포화 식염수로 헹군 다음 감압하에서 용매를 증류 제거하여 건조시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (클로로포름-메탄올/클로로포름 1/19)로 정제하여, 표기 화합물 200 mg을 수득하였다. Rf = 0.05 (클로로포름).
B. N-메틸-[2-벤질옥시-4-(2-브로모아세틸)]벤젠술폰아미드 (중간체 81)의 합성
실시예 29의 공정 A에 기재된 방법과 같은 방법으로, 중간체 80 (200 mg) 및 브롬화제2구리 (310 mg)으로부터 표기 화합물 (248 mg)을 수득하였다. Rf = 0.83 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).
C. (±)-N-메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시]벤젠술폰아미드의 합성
조생성물의 정제에 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 1/19 - 1/9)를 사용한 것을 제외하고 실시예 1의 공정 D에 기재된 방법과 동일한 방법으로, 중간체 81 (248 mg) 및 중간체 2 (136 mg)로부터 표기 화합물 (118 mg)을 수득하였다. Rf = 0.55 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 66

(±)-N-메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드 염산염
실시예 2에 기재된 방법에 따라, 10% 팔라듐/카본 블랙 (55 mg)을 사용하여 1시간 동안 실시예 65의 화합물 (110 mg)을 수소화분해시켜, 염산염화시킨 후 메탄올-에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 표기 화합물 (39 mg)을 수득하였다. Rf = 0.08 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 67

(±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[4-히드록시-3-(히드록시메틸)페닐]에탄올 염산염
A. 2-벤질옥시-5-아세틸벤조산 메틸 에스테르 (중간체 82)의 합성

1.94 g의 5-아세틸살리실산 메틸 에스테르 (아보카도 (AVOCADO)사로부터 구입)를 15 ml의 무수 디메틸포름아미드에 용해시키고 실온에서 4.2 g의 무수 탄산칼륨, 2.5 ml의 벤질 브로마이드 및 3.3 g의 요오드화나트륨을 순차적으로 첨가한 다음, 혼합물을 60시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 50 ml의 물을 첨가하여 반응을 정지하고 혼합물을 얼음으로 냉각시키면서 교반하였다. 석출된 침전물을 여과분리하고, 물로 세척하고 50℃의 감압하에서 건조시켰다 (2.83 g). 이를 톨루엔/n-헥산으로부터 재결정화시켜 표기 화합물 2.54 g을 수득하였다. Rf = 0.32 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

B. 2-벤질옥시-5-(2-브로모아세틸)벤조산 메틸 에스테르 (중간체 83)의 합성

실시예 29의 공정 A에 기재된 방법과 같은 방법으로, 중간체 82 (1.42 g) 및 브롬화제2구리 (2.46 g)으로부터 표기 화합물 (566 mg)을 수득하였다. Rf = 0.71(메탄올/클로로포름 1/19).

C. (±)-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시]벤조산 메틸 에스테르 (중간체 84)의 합성

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 중간체 2 (154 mg), 트리에틸아민 (150 ㎕), 중간체 83 (191 mg) 및 수소화 붕소 나트륨 (151 mg)으로부터 표기 화합물 (80 mg)을 수득하였다. Rf = 0.24 (메탄올/클로로포름이 1/9).

D. (±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[4-벤질옥시-3-(히드록시메틸)페닐]에탄올 (중간체 85)의 합성

빙냉 하에서 무수 테트라히드로푸란 5 ml 중의 수소화 리튬 알루미늄 2 mg의 현탁액에, 5 ml의 무수 테트라히드로푸란 중의 34 mg의 중간체 84의 용액을 첨가하였다. 30분간 교반한 후, 1 ml의 에틸 아세테이트 및 1 ml의 1N HCl을 첨가하여 반응을 정지하고 수성층을 pH 10으로 조정한 다음, 에틸 아세테이트로 추출 (각각 20 ml로 2회)을 수행하였다. 유기층을 건조시키고 용매를 감압하에서 증류 제거한 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/9 - 1/7)로 생성 잔류물(28 mg)을 정제하여 표기 화합물 24 mg을 수득하였다. Rf = 0.05 (메탄올/클로로포름 1/9).

E. (±)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[4-히드록시-3-(히드록시메틸)페닐]에탄올 염산염의 합성

실시예 2에 기재된 방법에 따라, 중간체 85 (24 mg)를 메탄올 (5 ml)에 첨가하고 10%의 팔라듐/카본 블랙 (12 mg)을 사용하여 2.5시간 동안 수소화분해시켜 통상적인 방법에 따라 염산염화시킨 표기 화합물 (8.9 mg)을 아세트산에틸로부터 미분화시켜 수득하였다. Rf = 0.21 (메탄올/클로로포름 1/7).

실시예 68

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-6-(아세틸아미노)카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드 염산염

A. (±)-N-[3-(2-브로모-1-히드록시에틸)페닐]메탄술폰아미드 (중간체 86)의 합성

중간체 14 (45 g)를 중간체 41의 합성 방법에 따른 반응 및 후처리를 통해 처리하여 표기 화합물 (50.76 g)을 수득하였다. Rf = 0.27 (메탄올/클로로포름 1/10).

B. (±)-N-[3-[2-(요오도-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]페닐]메탄술폰아미드 (중간체 87)의 합성

중간체 42의 합성 방법에 따라, 중간체 86 (50.1 g)을 건조 아세톤 (944 ml)에 용해시키고 요오드화나트륨 (257.57 g)을 첨가하고, 이 혼합물을 환류하에서 가열하면서 2.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과한 다음, 여과액을 감압하에서 농축시켜 건조하였다. 생성되는 잔류물을 720 ml의 디클로로메탄 및 720 ml의 물로 추출한 다음 유기층을 23.5 중량%의 아황산수소나트륨 수용액 (2회), 물 및 포화 식염수로 순차적으로 세척하고, 건조시킨 다음 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 진공 펌프를 사용하여 감압하에서 잔류물을 더 건조시켜서, 51.61 g의 점성 유체 생성물을 수득하였다. 이것을 실온에서 351 ml의 무수 디메틸포름아미드에 용해시키고, 28.3 g의 이미다졸 및 1.61 g와 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 15분간 교반하였다. 이 혼합물에 27.04 ml의 클로로트리메틸실란을 일시에 첨가하고 혼합물을 실온에서 40분간 교반하였다. 그 다음 생성 혼합물을 840 ml의 에틸 아세테이트 및 336 ml의 n-헵탄으로 희석시킨 다음 물 (420 ml), 2% 황산구리 수용액(각 420 ml로 2회), 물 (420 ml) 및 끝으로 포화 식염수 (420 ml)로 순차적으로 세척하고, 건조시켜 용매를 감압하에서 증류 제거하여 68.25 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.48 (메탄올/클로로포름 1/10).

C. 4-아세틸아미노시클로헥사논 (중간체 88)의 합성

얼음 냉각하에서 21.6 ml의 물 중의 20.85 g의 트랜스-4-아세트아미드시클로헥산올의 현탁액에, 9.28 g의 삼산화크롬, 8.1 ml의 진한 황산 및 33.4 ml의 물로부터 제조된 존스 시약 (Jone's Reagent)을 얼음 냉각하에서 8분에 걸쳐 첨가하였다. 생성 혼합물을 얼음 냉각하에서 추가로 5시간 동안 교반하고, 이를 2일간 냉장고에 방치하였다. 이를 클로로포름 (각 70 ml로 10회)으로 추출한 다음, 중탄산 나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 건조시킨 다음 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 감압하의 실온에서 더 건조시켜서, 8.45 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.40 (메탄올/클로로포름 1/10).

D. (±)-3-아세틸아미노-7-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로카르바졸 (중간체 89)의 합성

9.77 g의 3-메톡시페닐히드라진 염산염 (아크로스 (ACROS)사로부터 구입) 및 8.58 g의 중간체 88을 83 ml의 에탄올에 용해시키고, 여기에 35 ml의 4N 염화수소/1,4-디옥산 (알드리히사로부터 구입)을 첨가하고 이 혼합물을 환류하에서 3시간 동안 가열하였다. 생성 혼합물을 실온으로 냉각시키고 석출물을 여과제거하고 여과액 중의 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물에 에탄올/n-헵탄을 첨가하고 생성 혼합물을 농축 건조시킨 다음, 잔류물을 적은 양의 에탄올에 용해시키고, 여기에 물을 첨가하고 석출된 침전물을 분쇄한 다음 여과로 단리하고, 물로 세척한 다음 감압하의 42℃에서 건조시켰다. 그 다음 이를 적은 양의 에탄올로 분쇄하고, 에틸 아세테이트 (200 ml)로부터 결정화하고, 결정을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 감압하의 실온에서 건조시켜 일차 결정으로서 표기 화합물 5.188 g을 수득하였다. Rf = 0.45 (메탄올/클로로포름 1/10)

E. 9H-6-아세틸아미노-2-메톡시카르바졸 (중간체 90)의 합성
5.188 g의 중간체 89 및 9.459 g의 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(97%)을 아르곤 분위기하에서 벤젠 중에 7.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 가열하면서 여과하고, 여과 케이크를 고온 벤젠으로 세척하였다. 여과액과 세척액을 모아 감압 하에서 용매를 증류 제거하였다. 생성 잔류물에 에탄올을 첨가하고 석출물을 여과 단리하여, 269 mg의 표기 화합물 (일차 결정)을 수득하였다. Rf = 0.39 (메탄올/클로로포름 1/10).
F. 9H-6-아세틸아미노-2-히드록시카르바졸 (중간체 91)의 합성
269 mg의 중간체 90을 180℃에서 융해된 피리딘 염산염 (5 ml의 피리딘 및 5 ml의 진한 염산을 180℃에서 1.5시간 동안 가열 탈수시켜 제조)에 첨가하고 이 혼합물을 환류하에서 4시간 동안 가열하면서 교반하였다. 생성 혼합물을 100 ml의 얼음에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성층을 pH 7로 조정하고 에틸 아세테이트로 더 추출하였다. 유기층을 모으고 포화 식염수로 세척한 다음, 건조시키고, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물 (182.1 mg)을 피리딘 (5 ml)에 용해시키고, 여기에 1 ml의 무수 아세트산을 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성 혼합물을 50 ml의 물로 희석시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 포화 식염수로 세척한 다음, 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 4 ml의 메탄올 (MS3A품)에 용해시키고, 여기에 1 ml의 물 및 0.5 ml의 5N 수산화나트륨 수용액을 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 45분 간 교반하였다. 그 다음, 이 혼합물을 40 ml의 물로 희석하고 1N 염산으로 pH 3으로 조정한 다음, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 생성 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 건조한 다음, 감압하에서 용매를 증류 제거하여, 163.8 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.10 (메탄올/클로로포름이 1/10).
G. 9H-6-아세틸아미노-2-(2-벤질옥시카르보닐아미노에톡시)카르바졸 (중간체 92)의 합성
실시예 1의 공정 B에 기재된 방법에 따라, 520 mg의 중간체 0을 디메틸포름아미드 (1.7 ml) 중의 161 mg의 중간체 91 및 470 mg의 탄산칼륨으로된 용액에 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 11.5시간 동안 교반한 다음 50℃에서 8시간 동안 더 가열 교반하였다. 여기에 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출한 후 물 및 포화된 식염수로 순차적으로 세척하고, 건조시킨 후 용매를 감압하에서 증류 제거한 다음, 생성 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 3/100 - 6/100)로 정제하여, 105.8 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.37(메탄올/클로로포름 1/10).
H. 2-(9H-6-아세틸아미노카르바졸-2-일옥시) 에틸아민 (중간체 93)의 합성
105.8 mg의 중간체 92에 아세트산 중의 30% 브롬화수소 용액 2.1 ml를 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 여기에 50 ml의 디에틸 에테르를 첨가하고 석출된 침전물을 여과시켜 단리하였다. 이것을 물에 용해시키고 수성 NaOH를 사용하여 pH를 10으로 조정한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시킨 후, 이의 용매를 감압하에서 증류 제거하여, 80.1 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.05 (메탄올/클로로포름 1/5).
I. (±)-N-[3-[2-[2-(9H-6-(아세틸아미노)카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
117.5 mg의 중간체 87 및 80.1 mg의 중간체 93을 0.5 ml의 무수 디메틸아세트아미드에 용해시키고, 여기에 493 ㎕의 휘니그 (Hunig) 염기를 첨가하고, 혼합물을 아르곤 분위기하의 60℃에서 27시간 동안 교반하였다. 그 다음, 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석한 다음 물로 2회, 이어서 포화 식염수로 순차적으로 세척하고 건조시킨 후 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 불용해성 물질을 여과 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름이 5/100 - 1/10)로 일차 정제하였다.
닌히드린 착색 반응에 양성인 생성물을 함유하는 분획물을 합하고 상기의 합한 분획물을 감압 하에서 농축시켜 건조하였다. 얻어진 생성물 (49.6 mg)을 2.7 ml의 무수 테트라히드로푸란에 용해시키고 여기에 35 ㎕의 아세트산 및 535 ㎕의 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드/테트라히드로푸란을 첨가하고 생성되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 밀폐된 용기내에서 교반하였다. 생성 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산 나트륨 수용액에 이어, 포화 식염수로 세척하고 건조시키고 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(메탄올/클로로포름 1/10)을 사용하여 저극성 불순물을 용출 제거하고 진한 암모니아수/메탄올/클로로포름 (1/9/50)으로 용출)로 정제하여서, 30.5 mg의 상기 화 합물의 유리 아민 생성물을 얻었다. 이것을 통상적인 방법에 의해 염산염으로 전환시킨 다음, 적은 양의 메탄올에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 결정화한 다음 여과로 수집하여 29.5 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.14 (메탄올/클로로포름이 1/5).

실시예 69

(R)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
실시예 12에 기재된 방법에 따라, 표기 화합물 (37.6 mg)을 중간체 19 (220 mg) 및 중간체 5 (121.7 mg)으로부터 수득하였다.
잔류 시간 : R 체에 대해 36.3분 (S 체에 대해 41.7분); 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID× 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀사로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (7/3); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 70

(R)-N-[3-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드 염산염
실시예 14에 기재된 방법에 따라, 중간체 26 (815 mg) 및 중간체 5 (455 mg)로부터 표기 화합물 (167.0 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : R 체에 대해 28.7분 (S 체에 대해 25.4분); 분석 조건: 칼럼: 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀사로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (7/3); 유속: 0.5 ml/분; 검

출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 71

(R)-N-[3-[2-[2-(9H-7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드 염산염

실시예 14에 기재된 방법에 따라, 중간체 26 (815 mg) 및 중간체 17 (564.6 mg)로부터 표기 화합물 (55.5 mg)을 수득하였다.

잔류 시간 : R 체에 대해 77.6분 (S 체에 대해 64.7분); 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀사로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (8/2); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 72

(R)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염

실시예 12에 기재된 방법에 따라, 중간체 19 (642 mg) 및 중간체 39 (380 mg)로부터 표기 화합물 (223.2 mg)을 수득하였다.

잔류 시간 : R 체에 대해 36.3분 (S 체에 대해 38.6분); 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이 동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (7/3); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 73

(R)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염

A. (R)-N'-[5-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드의 합성

중간체 19의 합성에서 기재된 방법에 따라, 중간체 40 (1.058 g)으로부터 표기 화합물 (925.7 mg)을 수득하였다.

잔류 시간 : R 체에 대해 19.6분 (S 체에 대해 17.4분); 분석 조건: 칼럼: 4.6 mm ID × 250 mm, CHIRALCEL OJ (다이셀사로부터 구입); 이동상: 에탄올/n-헥산 (1/1); 유속: 0.7 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 실온.

B. (R)-N'-[5-[2-요오도-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 94)의 합성

중간체 42 (라세미)의 합성에서 기재된 것과 동일한 방법에 따라, 상기 중간체 (925 mg)으로부터 2공정 공정으로 표기 화합물 (1.27 g)을 수득하였다.

C. (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 95)의 합성

중간체 43의 합성과 동일한 방법에 따라, 중간체 94 (590 mg) 및 중간체 2 (294 mg)로부터 표기 화합물 (262.2 mg)을 합성하였다. Rf = 0.54 (메탄올/클로로포름 1/10).

D. (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 96)의 합성

실시예 42에 기재된 방법에 따라, 중간체 95 (120 mg)으로부터 표기 화합물(83.7 mg)을 수득하였다.

E. (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염의 합성

실시예 25에 기재된 방법에 따라 중간체 96 (82 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (75.6 mg)을 수득하였다.

잔류 시간 : R 체에 대해 38.0분 (S 체에 대해 47.7분); 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀사로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/HClO4 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (7/3); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 74

(S)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염

A. (S)-N'-[5-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드의 합성

중간체 19의 합성에 기재된 방법에 따라, 부제 촉매로서 (S)체를 사용하여 중간체 40 (1.05 g)으로부터 표기 화합물 (928.1 mg)을 수득하였다.

잔류 시간 : S 체에 대해 17.4분 (R 체에 대해 19.6분); 분석 조건: 칼럼: 4.6 mm ID × 250 mm, CHIRALCEL OJ (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 에탄올/n-헥산 (1/1); 유속: 0.7 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 실온.

B. (S)-N'-[5-[2-요오도-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 97)의 합성

중간체 42 (라세미)의 합성에서와 동일한 방법에 따라, 상기 중간체 (868.1 mg)으로부터 2공정 공정으로 표기 화합물 (1.18 g)을 수득하였다.

C. (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-(트리에틸실릴옥시)에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 98)의 합성

중간체 43의 합성과 동일한 방법에 따라, 중간체 97 (300 mg) 및 중간체 2 (144 mg)로부터 표기 화합물 (120.8 mg)을 수득하였다.

D. (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시페닐]-N,N-디메틸술파미드 (중간체 99)의 합성

실시예 42의 화합물의 합성에서 기재된 방법에 따라, 중간체 98 (120.8 mg)으로부터 표기 화합물 (65.8 mg)을 수득하였다.

E. (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염의 합성
실시예 25에 기재된 방법에 따라 중간체 99 (65.8 mg)를 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (42.3 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : S 체에 대해 47.7분 (R 체에 대해 38.5분); 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 0.5 m $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (7/3); 유속: · 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 75
(R)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염
실시예 73에 기재된 방법에 따라, 중간체 94 (240 mg) 및 중간체 5 (115.4 mg)로부터 표기 화합물 (32.9 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : R 체에 대해 18.3분 (S 체에 대해 21.5분); 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (6/4); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 76
(S)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드 염산염
실시예 74에 기재된 방법에 따라, 중간체 97 (240 mg) 및 중간체 5 (114.4 mg)로부터 표기 화합물 (39.6 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : (R 체에 대해 18.3분) S 체에 대해 21.5분; 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (6/4); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 77
(R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (R)-N-[5-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 100)의 합성
중간체 19의 합성에서 기재된 방법에 따라, 중간체 9 (1.53 g)를 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (1.79 g)을 수득하였다.
잔류 시간 : R 체에 대해 31.1분 (S 체에 대해 33.3분); 분석 조건: 칼럼: 4.6 mm ID × 250 mm, CHIRALPAK AD (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 에탄올/n-헥산 (1/1); 유속: 0.3 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 실온.
B. (R)-N-[5-[2-요오도-1-[(트리에틸실릴)옥시]-에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 101)의 합성
중간체 20의 합성을 위한 방법에 따라, 중간체 100 (1.78 g)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (2.29 g)을 수득하였다.
C. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-[(트리에틸실릴)옥 시]에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 102)의 합성
중간체 21의 합성을 위한 방법에 따라, 중간체 101 (445 mg) 및 중간체 2 (294 mg)를 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (243.0 mg)을 수득하였다. Rf = 0.50 (메탄올/클로로포름 1/10).
D, (R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
중간체 102 (243 mg)을 무수 테트라히드로푸란 (15 ml)에 용해시키고, 여기에 4N 염화수소/1,4-디옥산 (1 ml)를 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 석출물을 꺼내고 테트라히드로푸란으로 세척하고, 감압하의 40℃에서 건조시켜, 표기 화합물 (96.8 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : R 체에 대해 42.1분 (S 체에 대해 38.5분); 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (7/3); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 78
(S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (S)-N-[5-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 103)의 합성
중간체 19의 합성 방법에 따라, 부제 촉매로서 (S)체를 사용하여 중간체 9 (1.53 g)를 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (1.36 g)을 수득하였다.
잔류 시간 : (R 체에 대해 31.1분) S 체에 대해 33.3분; 분석 조건: 칼럼: 4.6 mm ID × 250 mm, CHIRALPAK AD (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 에탄올/n-헥산 (1/1); 유속: 0.3 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 실온.
B. (S)-N-[5-[2-요오도-1-[(트리에틸실릴)옥시]-에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 104)의 합성
중간체 20의 합성을 위한 방법에 따라, 중간체 103 (1.36 g)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (1.85 g)을 수득하였다.
C. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-[(트리에틸실릴)옥시]에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 105)의 합성

중간체 21의 합성을 위한 방법에 따라, 중간체 104 (445 mg) 및 중간체 2 (294 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (198.2 mg)을 수득하였다.
D. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
중간체 105 (154.8 mg)을 무수 테트라히드로푸란 (6.8 ml)에 용해시키고, 여기에 4N 염화수소/1,4-디옥산 (430 ㎕)을 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 석출된 침전물을 꺼내고 테트라히드로푸란으로 세척하고, 감압하의 40℃에서 건조시켜, 표기 화합물 (109.0 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : (R 체에 대해 42.1분) S 체에 대해 38.5분; 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (7/3); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 79

(R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (R)-N-[5-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-클로로페닐]메탄술폰마미드 (중간체 106)의 합성
중간체 19의 합성 방법에 따라, 중간체 13 (800 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (880 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : R 체에 대해 14.1분 (S 체에 대해 16.8분); 분석 조건: 칼럼: 4.6 mm ID × 250 mm, CHIRALPAK AD (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 에탄올/n-헥산 (41); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 실온.
B. (R)-N-[5-[2-요오도-1-[(트리에틸실릴)옥시]-에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 107)의 합성
중간체 20의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 106 (880 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (1.24 g)을 수득하였다.
C. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-[(트리에틸실릴)옥시]에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 108)의 합성
중간체 21의 합성을 위한 방법에 따라, 중간체 107 (489.4 mg) 및 중간체 2 (294 mg)를 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (135.9 mg)을 수득하였다. Rf = 0.57 (메탄올/클로로포름 1/10).
D. (R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
중간체 108 (73.2 mg)을 무수 테트라히드로푸란 (4.2 ml)에 용해시키고, 여기에 4N 염화수소/1,4-디옥산 (240 ㎕)을 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 석출된 침전물을 꺼내고 테트라히드로푸란으로 세척하고, 감압하의 40℃에서 건조시켜, 표기 화합물 (36.3 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : R 체에 대해 61.7분 (S 체에 대해 58.4분); 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (7/3); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 80

(S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (S)-N-[5-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 109)의 합성
중간체 19의 합성 방법에 따라, 부제 촉매로서 (S)체를 사용하여 중간체 13 (780 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (753.4 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : (R 체에 대해 14.1분) S 체에 대해 16.8분; 분석 조건: 칼럼: 4.6 mm ID × 250 mm, CHIRALPAK AD (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 에탄올/n-헥산 (4/1); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 실온.
B. (S)-N-[5-[2-요오도-1-[(트리에틸실릴)옥시]-에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 110)의 합성
중간체 20의 합성을 위한 방법에 따라, 중간체 109 (753 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (1.06 g)을 수득하였다.
C. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-[(트리에틸실릴)옥시]에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 (중간체 111)의 합성
중간체 21의 합성을 위한 방법에 따라, 중간체 110 (490 mg) 및 중간체 2 (294 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (111.2 mg)을 수득하였다.
D. (S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
중간체 111 (111.2 mg)을 무수 테트라히드로푸란 (6.3 ml)에 용해시키고, 여기에 4N 염화수소/1,4-디옥산 (360 ㎕)을 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 석출된 침전물을 꺼내고 테트라히드로푸란으로 세척하고, 감압하의 40℃에서 건조시켜, 표기 화합물 (70.4 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : (R 체에 대해 61.7분) S 체에 대해 58.4분; 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRALCEL OJ-R (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이 동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/ 아세토니트릴 (7/3); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 81

(R)-N-메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드 염산염
A. (R)-N-메틸-[5-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-벤질옥시]벤젠술폰아미드 (중간체 112)의 합성
중간체 19의 합성 방법에 따라, 중간체 81 (800 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (752.2 mg)을 수득하였다. Rf = 0.15 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

B. (R)-N-메틸-[5-[2-요오도-1-[(트리에틸실릴)옥시]에틸]-2-벤질옥시]벤젠술폰아미드 (중간체 113)의 합성
중간체 20의 합성 방법에 따라, 중간체 112 (462.8 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (587.9 mg)을 수득하였다. Rf = 0.53 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).
C. (R)-N-메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-[(트리에틸실릴)옥시]에틸]-2-벤질옥시]벤젠술폰아미드 (중간체 114)의 합성
중간체 21의 합성을 위한 방법에 따라, 중간체 113 (587.9 mg) 및 중간체 2 (295 mg)를 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (265.3 mg)을 수득하였다. Rf = 0.45 (메탄올/클로로포름 1/10).
D. (R)-N-메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시]벤젠술폰아미드 (중간체 115)의 합성
13.3 ml의 무수 테트라히드로푸란 중 중간체 114 (265.3 mg)의 용액에 아세트산 (169.6 ㎕) 및 테트라히드로푸란 중의 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(2.65 ml)를 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 중탄산나트륨 수용액에 이어 포화 식염수로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 에탄올 중에서 분쇄하여, 표기 화합물 (111.3 mg)을 수득하였다. 한편, 여과액을 농축시킨 후에 남은 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 7/100)로 정제하여, 표기 화합물 (59 mg)을 수득하였다.
E. (R)-N-메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드 염산염의 합성
실시예 2에 기재된 방법에 따라, 중간체 115 (166.3 mg)을 반응 및 후처리하여 표기 화합물 (136.3 mg)을 수득하였다.
잔류 시간 : R 체에 대해 117.8분 (S 체에 대해 132.6분); 분석 조건: 칼럼: 2 세트, 4.6 mm ID × 150 mm, CHIRAL CEL OJ-R (다이셀 Chem. Ind.로부터 구입); 이동상: 0.5 M $NaClO_4$/$HClO_4$ 완충액 (pH 2.0)/아세토니트릴 (78/22); 유속: 0.5 ml/분; 검출: 254 nm; 온도: 40℃.

실시예 82

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-아미노페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. 1-(4-아세틸아미노-3-니트로페닐)에탄온 (중간체 116)의 합성
얼음 냉각된 무수 아세트산 4.5 ml에 0.5 ml의 발연 질산을 5회로 나누어서 교반하면서 첨가하였다. 온도를 12℃ 이하로 유지하면서, 여기에 아세트산 (1.8 ml)중의 350 mg의 4-아세트아미드-아세토페논 (란캐스터 (Lancaster)사로부터 구입) 용액을 7분간 적가하였다. 5℃에서 38분간 교반한 후, 여기에 10 ml의 물 및 10 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고 유기층을 분리하였다. 수성층을 10 ml의 에틸 아세테이트로 다시 추출하고 유기층을 합하고 합한 유기층을 200 ml의 포화 중탄산나트륨 수용액에 붓고 이 혼합물을 30분간 교반하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 50 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 모아서 합한 유기층을 건조시킨 다음 용매를 감압 하에서 증류 제거하여, 0.41 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.67 (메탄올/클로로포름 1/19).
B. 1-(3-아미노-4-아세틸아미노페닐)에탄온 (중간체 117)의 합성
40 ml의 메탄올 중의 410 mg의 중간체 116의 용액에 20 mg의 산화백금을 아르곤 분위기하에서 첨가하고 반응계를 얼음 냉각하면서 수소 가스로 대체하였다. 이 혼합물을 실온에서 12.5시간 동안 교반하고, 반응계를 아르곤 가스로 대체하고 20 ml의 클로로포름을 반응 혼합물에 첨가하였다. 촉매를 여과제거하고 여과액 중의 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/n-헥산 3/7 내지 에틸 아세테이트 단독으로 용출)로 정제하여, 0.29 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.06 (메탄올/클로로포름 1/19).
C. 1-[4-아세틸아미노-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 118)의 합성
라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)]에 보고된 방법에 따라, 중간체 117 (290 mg) 및 메탄술포닐 클로라이드 (118.5 ㎕)로부터 표기 화합물을 제조하였다. 그러나, 여기서 반응 혼합물의 정제는, 10 ml의 물을 첨가하여 반응을 정지시키고 1N의 염산으로 pH 4로 조정하면서 에틸 아세테이트 (각 30 ml로 4회)로 추출하는 것과 같이 변경시켰다. 유기층을 포화 식염수로 세척시킨 후, 건조시키고, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 3/97)로 정제하여, 315 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.37 (메탄올/클로로포름 1/19).
D. 2-브로모-1-[4-아세틸아미노-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 119)의 합성
반응 혼합물로부터의 화합물의 정제에 있어서 단지 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 7/13 내지 에틸 아세테이트 단독으로 용출)를 수행하는 것을 제외하고 실시예 29의 공정 A에 기재된 방법과 동일한 방법으로, 310 mg의 중간체 118 및 570 mg의 브롬화제2구리로부터 267 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.68 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).
E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-아세틸아미노페닐]메탄술폰아미드 (중간체 120)의 합성
조생성물의 정제에 단지 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 5/95 내지 15/85)만을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1의 공정 D에 기재된 방법과 같은 방법으로 중간체 119 (147 mg) 및 중간체 2 (90.5 mg)으로부터 표기 화합물 (53 mg)을 합성하였다. Rf = 0.17 (메탄올/클로로포름 1/9).
F. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-아미노페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
70 mg의 중간체 120을 8 ml의 1,4-디옥산에 첨가하고 여기에 2 ml의 진한 염산을 첨가한 다음, 이 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류하에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켜 건조시키고 얻어진 잔류물 (60 mg)을 메탄올

/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 13 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.05 (물/메탄올/클로로포름 1/15/25).

실시예 83

(±)-N-메틸-N-벤질-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드 염산염

A. N-메틸-N-벤질-(2-벤질옥시-5-아세틸)벤젠술폰아미드 (중간체 121)의 합성

실시예 65의 공정 A에 기재된 방법과 같은 방법으로, 1-(3-아미노-4-벤질옥시-페닐)에탄온으로부터 표기 화합물을 제조하였다. 그러나, 여기서 40% 메틸아민 수용액을 첨가하는 대신에, 0.2 ml의 N-메틸-벤질아민 및 0.7 ml의 트리에틸아민을 10 ml의 디클로로메탄 용매 중에서 31.5시간 동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물에, 10 ml의 물을 첨가하고 유기층을 모았다. 유기층을 1N의 염산 및 포화 식염수로 세척시킨 후 건조시키고, 용매를 감압하에서 증류 제거하여, 398 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.36 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

B. N-메틸-N-벤질-[2-벤질옥시-5-(2-브로모아세틸)]벤젠술폰아미드 (중간체 122)의 합성

실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/9 내지 1/4)로 정제를 수행하는 것을 제외하고, 실시예 29의 공정 A에 기재된 방법과 동일한 방법으로, 중간체 121 (205 mg) 및 브롬화제2구리 (246 mg)로부터 표기 화합물 (228 mg)을 수득하였다. Rf = 0.50 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

C. (±)-N-메틸-N-벤질-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시]벤젠술폰아미드 (중간체 123)의 합성

조생성물의 정제에 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 5/95로 일차 용출시키고 메탄올/에틸 아세테이트 1/19로 이차 용출시킴)를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 중간체 122 (228 mg) 및 중간체 2 (102 mg)로부터 표기 화합물 (0.20 g)을 수득하였다. Rf = 0.25 (메탄올/클로로포름 1/19).

D. (±)-N-메틸-N-벤질-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드 염산염의 합성

실시예 2에 기재된 방법에 따라, 0.20 g의 중간체 123을 1시간 동안 100 mg의 10% 팔라듐/카본 블랙을 사용하여 수소화분해한 다음, 염산염으로 전환시킨 후 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 62 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.31 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 84

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(히드록시메틸)페닐]메탄술폰아미드 염산염

A. 1-[4-(에톡시카르보닐)페닐]에탄온에틸렌아세탈 (중간체 124)의 합성

9.61 g의 4-아세틸벤조산 에틸 에스테르 (와코 퓨어 케미칼 인더스트리사로부터 구입)을 200 ml의 톨루엔에 용해시키고 여기에 20 ml의 에틸렌 글리콜 및 200 mg의 p-톨루엔술폰산 수화물을 아르곤 분위기하에서 첨가하고, 이 혼합물을 딘-스타크 (Dean-Stark) 장치에서 탈수시키면서 환류하에서 24시간 동안 가열하였다. 그 다음 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 톨루엔층을 물 (각 100 ml씩 2회)에 이어 포화 식염수 (100 ml)으로 순차적으로 세척하고, 건조한 다음 감압하에서 농축시켜 건조함으로써, 표기 화합물 (12.76 g)을 수득하였다. Rf = 0.58 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

B. 1-[4-(히드록시메틸)페닐]에탄온 (중간체 125)의 합성

1.90 g의 수소화 리튬 알루미늄을 아르곤 분위기하에서 120 ml의 무수 테트라히드로푸란에 현탁시키고, 여기에 빙냉하에서 40 ml의 무수 테트라히드로푸란 중의 12.76 g의 중간체 124의 용액을 15분에 걸쳐 적가한 다음 다시 90분간 교반하였다. 여기에 100 ml의 에틸 아세테이트를 25분에 걸쳐 조금씩 첨가하여 반응을 정지하고, 100 ml의 1N 황산을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 45분간 더 교반하고, 100 ml의 물을 첨가하고 유기층을 분취하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (100 ml씩 2회)로 추출하고 유기층을 모으고 합하여 물 (100 ml)에 이어 포화 식염수 (100 ml)으로 순차적으로 세척한 다음, 건조시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 생성 잔류물 (12.25 g)을 아세톤 (200 ml)에 용해시키고, 여기에 p-톨루엔술폰산 수화물 (200 mg)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. ^{1}H-NMR로 반응이 정지되었음을 확인한 후, 아세톤 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 잔류물을 50 ml의 에틸 아세테이트 및 50 ml의 물로 분배하여 유기층을 분취하고, 이를 포화 식염수로 세척시킨 후 건조시키고, 용매를 감압하에서 증류 제거하여, 6.688 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.19 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

C. 1-[4-(아세톡시메틸)페닐]에탄온 (중간체 126)의 합성

6.67 g의 중간체 125를 7.3 ml의 피리딘에 용해시키고 여기에 6.3 ml의 무수 아세트산을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 12.5시간 동안 교반하였다. 여기에 300 ml의 물을 첨가하여 반응을 정지시키고 이 혼합물을 50 ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (각 50 ml씩 2회)로 추출하고 유기층을 모으고, 합한 유기층을 100 ml의 물, 50 ml의 1N 염산 및 끝으로 50 ml의 포화 식염수로 순차적으로 세척한 다음, 건조시키고 감압하에서 용매를 증류 제거시켜, 8.27 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.56 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).

D. 1-[3-니트로-4-(아세톡시메틸)페닐]에탄온 (중간체 127)의 합성

얼음/염 냉각제에 의한 냉각하에서 80 ml 발연 질산에 8.09 g의 중간체 126을 한번에 모두 첨가하였다. 이 온도를 유지하면서, 이 혼합물을 10분간 교반시킨후 300 ml의 얼음/물 혼합물에 부었다. 이것을 에틸 아세테이트 (각 80 ml씩 3회)로 추출하고 유기층을 순차적으로 물 (각 100 ml씩 3회), 포화 중탄산나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척한 다음 건조시킨 후 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 생성 잔류물 (9.70 g)을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2)로 정제하여, 8.41 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.36 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

E. 1-[3-아미노-4-(아세톡시메틸)페닐]에탄온 (중간체 128)의 합성
1.97 g의 중간체 127을 358 ml의 메탄올에 용해시키고, 아르곤 분위기하에서 여기에 10.55 g의 염화제1주석 및 7.5 ml의 진한 염산을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 여기에 200 ml의 포화 중탄산나트륨을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 75분 동안 교반시킨 후 석출된 무기염을 셀라이트 상에서 여과 제거하고 여과액을 감압하에서 약 200 ml의 부피로 농축시켰다. 이를 에틸 아세테이트 (300 ml)로 추출하고 추출물을 포화 식염수로 세척한 다음 건조시키고, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물 (1.32 g)을 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/n-헥산 1/2)로 정제하여, 0.56 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.31 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).
F. 1-[3-(메틸술포닐)아미노-4-(아세톡시메틸)페닐]에탄온 (중간체 129)의 합성
0.56 g의 중간체 128을 3.6 ml의 피리딘에 용해시키고 아르곤 분위기하에서 여기에 215 μℓ의 메탄술포닐 클로라이드를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 26시간 동안 교반하였다. 여기에 5 ml의 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (각 20 ml씩 3회)로 추출하고 유기층을 1N 염산 (각 50 ml씩 2회) 및 포화 식염수로 순차적으로 세척한 다음, 건조시킨 후 용매를 감압하에서 증류 제거하여, 0.58 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.39 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).
G. 2-브로모-1-[3-(메틸술포닐)아미노-4-(아세톡시메틸)페닐]에탄온 (중간체 130)의 합성
실시예 29의 공정 A에 기재된 방법과 동일한 방법으로, 중간체 129 (285 mg) 및 브롬화제2구리 (491 mg, 간토 (Kanto) 화학 (주)로부터 구입)로부터 표기 화합물 (430 mg)을 제조하였다. Rf = 0.44 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).
H. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르마졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히르록시에틸]-2-(아세톡시메틸)페닐]-메탄술폰아미드 (중간체 131)의 합성
실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 1/9 내지 1/4를 사용하여 일차 용출시키고 진한 암모니아수 10%를 함유하는 메탄올/클로로포름 2/25를 사용하여 이차 용출시킴)를 사용하여 조생성물을 정제하는 것을 제외하고, 실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 중간체 130 (405 mg) 및 중간체 2 (226 mg)로부터 표기 화합물 (68 mg)을 수득하였다. Rf = 0.18 (10% 농도. 진한 암모니아수를 10% 함유하는 메탄올/클로로포름 1/9).
I. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2- (히드록시메틸)페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
68 mg의 중간체 131에 10 ml의 2N 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이것을 30 ml의 물로 희석하고, 여기에 50 ml의 포화 식염수를 첨가하고, 에틸 아세테이트 (50 ml씩 3회)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 용매를 감압하에서 증류 제거하고, 생성 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (진한 암모니아수 10%를 함유하는 메탄올/에틸 아세테이트 1/9)로 정제하여, 표기 화합물의 유리 염기 생성물을 얻었다. 이것을 통상적인 방법으로 염산 염으로 전환시킨 다음, 메탄올/에틸 아세테이트로부터 결정화하여 22 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.11 (진한 암모니아수를 10% 함유하는 메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 85

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-브로모페닐]메탄술폰아미드 염산염
중간체 13의 합성을 위한 방법에 따라, 실시예 6의 공정 B, C 및 D에서와 같은 방법으로 2-브로모-1-[4-브로모-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온을 제조하였다.
A. 1-(3-아미노-4-브로모페닐)에탄온의 합성
890 ml의 메탄올 중의 5.0 g의 4-브로모-3-니트로아세토페논 (란캐스터사로부터 구입)의 용액에 19.4 g의 염화주석(II) 및 17 ml의 진한 염산을 첨가하고, 이 혼합물을 3.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 여기에 470 ml의 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고 석출된 침전물을 여과 제거한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시킨 후 감압하에서 농축시켜, 3.97 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.43 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).
B. 1-[4-브로모-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 132)의 합성
21 ml의 피리딘 중의 3.97 g의 표기 화합물로된 용액에 1.8 ml의 메탄술포닐 클로라이드를 실온에서 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서 이 혼합물을 142 ml의 물에 부었다. 밤새 교반한 후, 석출된 침전물을 여과 단리하고 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 건조시킨 후 감압하에서 농축시켜 조생성물 (4.08 g)을 수득하였다. Rf = 0.41 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).
C. 2-브로모-1-[4-브로모-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 133)의 합성
40 ml의 1,4-디옥산 중의 4.08 g의 중간체 132의 용액에 아르곤 분위기하에서 교반하면서 0.75 ml의 브롬을 첨가하였다. 생성 혼합물을 60℃로 승온시키고, 1.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 포화 식염수로 세척하고 건조시켰다. 이어서 이 혼합물을 감압하에서 농축시켜 조생성물 (6.28 g)을 수득하였다. 이 조생성물에 에틸 아세테이트/n-헥산이 1/1인 혼합 용액을 첨가하고 승온시키고 냉각시킨 다음 석출물을 여과 단리하여, 4.0 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.54 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).
D. (±)-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-브로모페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 중간체 2의 HBr 부가염 (452.5 mg) 및 중간체 133 (742.1 mg)을 반응 및 후처리하고, PTLC (메탄올/클로로포름 1/10으로 전개)로 정제하여, 표기 화합물의 유리 아민 생성물 (191.6 mg)을 수득하였다. Rf = 0.58 (메탄올/에틸 아세테이트 1/3).
여기에 1.1 등량의 0.1N 염화수소/에탄올을 첨가하여, 이것을 그의 염산염(표기 화합물)으로 전환시키고, 이로부터 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 생성 잔류물에 디에틸 에테르를 첨가하고, 석출된 침전물을 여과로 수집하고 에탄올로부터 재결정화한 다음, 감압하의 50℃에서 건조시켜, 분말로된 표기 화합물 (112.6 mg)을 수득하였다.

실시예 86

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-요오도페닐]메탄술폰아미드 염산염

실시예 6의 공정 A, B, C 및 D에서와 같은 방법으로 2-브로모-1-[4-요오도-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온을 제조하였다.

A. 1-(4-요오도-3-니트로페닐]에탄온 (중간체 134)의 합성

20 g의 4'-요오도아세토페논 (도쿄 케미칼 인더스트리사로부터 구입)을 얼음/염으로 냉각시킨 발연질산 130 ml에 2 부분으로 나눠 첨가하였다. 15분간 교반한후, 생성 혼합물을 1 리터의 얼음물에 붓고 1 리터의 에틸 아세테이트로 추출하 였다. 유기층을 분리하고 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켜 20.7 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.19 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/5).

B. 1-(3-아미노-4-요오도페닐)에탄온 (중간체 135)의 합성

2134 ml의 메탄올 중의 14.3 g의 중간체 134의 용액에 46.5 g의 염화주석(II) 및 40.8 ml의 진한 염산을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 4.75시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 1100 ml의 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고 석출된 침전물을 여과 분리하였다. 여과액을 일부 농축시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 감압하에서 농축시켜, 11.87 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.67 (메탄올/클로로포름 1/10).

C. 1-[4-요오도-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 136)의 합성

50 ml의 피리딘 중의 11.87 g의 중간체 135의 용액에 3.55 ml의 메탄술포닐 클로라이드를 실온에서 첨가하였다. 2.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(250 ml)에 부었다. 석출된 침전물을 여과 분리하고 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 포화 식염수로 세척시키고 건조시킨 후 감압하에서 농축시켜 조생성물을 수득하였다. 이것에 에틸 아세테이트/n-핵산 (1/1) 용매를 첨가하고 석출된 결정을 여과시켜 회수하고 건조시켜, 10.44 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.14 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/3).

D. 2-브로모-1-[4-요오도-3-[(메틸술포닐)아미노]페닐]에탄온 (중간체 137)의 합성

102 ml의 1,4-디옥산 중의 10.4 g의 중간체 136의 용액에 1.66 ml의 브롬을 아르곤 분위기하에서 교반하면서 첨가하였다. 생성 혼합물을 60℃로 승온시키고 1.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물 및 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 건조시킨 후 감압하에서 농축시켜, 11.77 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.25 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

E. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-요오도페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 중간체 2 (500 mg) 및 중간체 137 (1.385 g)을 반응 및 후처리한 다음, 생성 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (6.3% 메탄올/클로로포름)상에서 조정제하고 다시 PTLC (진한 암모니아수를 10% 함유하는 메탄올/에틸 아세테이트 (1/4)로 전개)에 의해 미세 정제함으로써, 표기 화합물의 유리 아민 생성물 (211.5 mg)을 얻었다. Rf = 0.49 (진한 암모니아수를 10% 함유하는 메탄올/에틸아세테이트 1/4).

이 생성물에 0.1N 염화수소/에탄올을 1.1 등량 첨가하여 염산염 (표기 화합물)으로 전환시키고, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 감압하의 50℃에서 건조시킨 후, 분말로된 218 mg의 표기 화합물을 수득하였다.

실시예 87

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N-메틸-N-벤질술파미드 염산염

A. N-메틸-N-벤질술파모일 클로라이드의 합성

아르곤 분위기하에서 얼음냉각시킨 50 ml의 디클로로메탄 중의 3.0 ml의 술 푸릴클로라이드 용액에 6.45 ml의 N-메틸-N-벤질아민 및 7.0 ml의 트리에틸아민을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 50 ml의 물을 여기에 첨가하여 반응을 정지하였다. 유기층을 분리하고 50 ml의 1N 염산으로 세척한 다음, 건조하고, 용매를 감압하에서 증류 제거하였다. 100 ml의 n-헥산을 생성 잔류물 (8.35 g)에 첨가하고 혼합물을 냉각시키고, 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켜 건조시킴으로써, 5.30 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.64 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/4).

B. 1-[4-벤질옥시-3-[(N-메틸-N-벤질술파모일)아미노]페닐]에탄온 (중간체 138)의 합성

상기 중간체 (880 mg) 및 1-(3-아미노-4-벤질옥시페닐)에탄온 (482 mg)으로부터 표기 화합물 (671 mg)을 제조하였다 (라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)]에 보고된 방법으로 수행). 그러나, 여기서 피리딘/디클로로메탄의 혼합 용매 (7 ml, 2/5)를 사용하였고, 작용 혼합물을 실온에서 66시간 동안 일차로 교반한 다음, 환류하에서 가열하면서 2시간 더 교반하였다. 20 ml의 물 및 50 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고 30 ml의 1N 염산으로 유기층을 세척하여 정제를 수행하였다. 합한 수성층을 에틸 아세테이트 (각 30 ml씩 2회)로 더 추출하고, 합한 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 건조시키고, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/3)로 정제하였다. Rf = 0.47 (메탄올/클로로포름 1/19).

C. 2-브로모-1-[4-벤질옥시-3-[(N-메틸-N-밴질술파모일)아미노]페닐]에탄온 (중간체 139)의 합성

실시예 29의 공정 A에 기재된 방법과 같은 방법으로 중간체 138 (670 mg) 및 브롬화제2구리 (780 mg)으로부터 표기 화합물 (810 mg, 약 80% 순도)을 제조하였다. Rf = 0.41 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

D. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]-N-메틸-N-벤질술파미드 (중간체 140)의 합성

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 중간체 2 (400 mg), 트리에틸아민 (280 ㎕) 및 중간체 139 (805 mg)를 반응시키고 후처리한 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트 1/9로 용출)로 정제하여 표기 화합물 (251 mg)을 수득하였다. Rf = 0.47 (메탄올/클로로포름 1/9).

E. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N-메틸-N-벤질술파미드 염산염의 합성

실시예 2에 기재된 방법에 따라, 250 mg의 중간체 140을 50 ml의 메탄올에 첨가하고 122 mg의 10% 팔라듐/카본 블랙을 사용하여 수소화분해시킨 다음 통상적인 방법으로 염산염으로 전환시키고 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 표기 화합물 (46 mg)을 수득하였다. Rf = 0.33 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 88

(±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디에틸술파미드 염산염

A. N,N-디에틸술파모일 클로라이드의 합성

실시예 87의 공정 A에 기재된 방법에 따라, 아르곤 분위기 하에서 얼음 냉각된 20 ml의 디클로로메탄 중 1.6 ml의 술푸릴 클로라이드 용액에 2시간에 걸쳐 2.07 ml의 N,N-디에틸아민 및 2.8 ml의 트리에틸아민을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한후, 여기에 20 ml의 물을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 유기층을 분리하고 20 ml의 1N 염산으로 세척하고 건조시키고, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 30 ml의 n-헥산을 생성 잔류물에 첨가하고 이 혼합물을 냉각시키고, 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켜 건조함으로써, 2.19 g의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.59 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/4).

B. 1-[4-벤질옥시-3-[(N,N-디에틸술파모일)아미노]페닐]에탄온 (중간체 141)의 합성

상기 중간체 (686 mg) 및 1-(3-아미노-4-벤질옥시페닐)에탄온 (482 mg)으로부터 표기 화합물 (513 mg)을 제조하였다 (라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)]에 보고된 방법으로 수행). 그러나, 여기서 피리딘/디클로로메탄 (7 ml, 2/5)의 혼합 용매를 사용하였고, 반응 혼합물을 실온에서 66시간 동안 일차로 교반한 다음, 환류하에서 가열하면서 2시간 더 교반하였다. 20 ml의 물 및 20 ml의 에틸 아세테이트로 추출하고 30 ml의 1N 염산으로 유기층을 세척하여 정제를 수행하였다. 합한 수성층을 에틸 아세테이트 (각 30 ml씩 2회)로 더 추출하고, 합한 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 건조시키고, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 생성 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/3)로 정제하였다. Rf = 0.42 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

C. 2-브로모-1-[4-벤질옥시-3-[(N,N-디에틸술파모일)아미노]페닐]에탄온 (중간체 142)의 합성

실시예 29의 공정 A에 기재된 방법과 같은 방법으로 중간체 141 (500 mg) 및 브롬화제2구리 (670 mg)으로부터 표기 화합물 (693 mg, 약 70% 순도)을 제조하였다. Rf = 0.64 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

D. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]-N,N-디에틸술파미드 (중간체 143)의 합성

실시예 1의 공정 D에 기재된 방법에 따라, 중간체 2 (390 mg), 트리에틸아민 (280 ㎕) 및 중간체 142 (673 mg)을 반응 및 후처리하고, 실리카 겔 크로마토그래피(메탄올/에틸 아세테이트 1/9로 용출)로 정제하여, 표기 화합물 (256 mg)을 수득하였다. Rf = 0.46 (메탄올/클로로포름 1/9).

E. (±)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디에틸술파미드 염산염의 합성

실시예 2에 기재된 방법에 따라, 250 mg의 중간체 143을 50 ml의 메탄올에 첨가하고 120 mg의 10% 팔라듐/카본 블랙을 사용하여 수소화분해를 수행한 다음, 통상적인 방법으로 염산염으로 전환시키고 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 표기 화합물 (85 mg)을 수득하였다. Rf = 0.32 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 89

(±)-N,N-디메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드 염산염

A. N,N-디메틸-[2-벤질옥시-5-(2-브로모아세틸)벤젠]술폰아미드 (중간체 144)의 합성

실시예 83의 공정 A 및 B에 기재된 방법과 같은 방법에 따라, 1-(3-아미노-4-벤질옥시페닐)에탄온으로부터 표기 화합물 (705 mg)을 제조하였다 (라센 등의 문헌 [J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967)]에 보고된 방법으로 수행). 그러나, 여기서 N-메틸벤질아민을 첨가하는 대신, N,N-디메틸아민을 반응시켰다. Rf = 0.33 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/2).

B. N,N-디메틸-[2-벤질옥시-5-[2-요오도-1-[(트리에틸실릴)옥시]에틸]]벤젠술폰아미드 (중간체 145)의 합성

중간체 42의 합성을 위한 방법과 같은 방법으로, 700 mg의 중간체 144를 반응시키고 후처리하여, 407 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.74 (에틸 아세테이트/n-헥산 1/1).

C. (±)-N,N-디메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-[(트리에틸실릴)옥시]에틸]-2-벤질옥시]벤젠술폰아미드 (중간체 146)의 합성

실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/25로 용출)를 사용하여 조생성물을 정제하는 것을 제외하고, 중간체 43의 합성을 위한 방법에 따라, 중간체 145(398 mg) 및 중간체 2 (193 mg)으로부터 표기 화합물 (138 mg)을 수득하였다. Rf = 0.43 (메탄올/클로로포름 1/10).

D. (±)-N,N-디메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-벤질옥시]벤젠술폰아미드 (중간체 147)의 합성

7 ml의 무수 테트라히드로푸란에 135 mg의 중간체 146을 용해시키고, 여기에 38.2 ㎕의 아세트산 및 314 ㎕의 1M의 테트라부틸암모늄 플루오라이드/테트라히드로푸란 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 14.5시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 식염수로 헹군 다음, 건조시키고, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 PTLC (메탄올/클로로포름 1/10으로 전개)로 정제하여, 4.9 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.23 (메탄올/클로로포름 1/10). 통상적인 방법을 사용하여, 염산염 (7.7 mg)으로 전환시켰다.

E. (±)-N,N-디메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드 염산염의 합성
실시예 2에 기재된 방법에 따라, 10% 팔라듐/카본 블랙 (4 mg)을 사용하여 2시간 동안 중간체 147 (7.7 mg)을 수소화분해시키고, 촉매를 여과 제거하고 용매를 감압하에서 증류 제거하여 표기 화합물 (5.0 mg)을 수득하였다. Rf = 0.31 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 90

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
A. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-벤질옥시페닐]메탄술폰아미드 (중간체 148)의 합성
실시예 1의 화합물 120 mg을 10 ml의 10% 염화수소/메탄올 중에서 24시간 동안 환류하에서 가열하면서 교반하였다. 그 다음, 이 혼합물을 실온에서 3일간 더 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축 건조시키고, 여기에 포화 중탄산나트륨을 첨가하고 에틸 아세테이트 (각 20 ml씩 2회)로 추출하였다. 건조시킨 후, 감압 농축시켜 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (메탄올/클로로포름 1/19)로 정제하여, 72 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.55 (메탄올/클로로포름 1/9).
B. (±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염의 합성
실시예 2에 기재된 방법에 따라, 30 mg의 10% 팔라듐/카본 블랙을 사용하여 1시간 동안 70 mg의 중간체 148을 수소화분해하고, 염산염으로 전환시킨 다음 증발시켜 건조하고 디에틸 에테르로부터 분쇄하여, 60 mg의 표기 화합물을 수득하였다. Rf = 0.40 (메탄올/클로로포름 1/9).

실시예 91

(±)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드 염산염
28 mg의 실시예 38의 화합물을 3 ml의 10% 염화수소/메탄올에 현탁시키고, 혼합물을 3일간 환류하에서 가열하면서 교반하였다. 그 다음, 10 ml의 10% 염화수소/메탄올을 여기에 다시 채우고, 이 혼합물을 2일간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 건조하고, 잔류물을 메탄올에 용해시키고 PTLC (메탄올/클로로포름 1/10으로 전개)로 정제하였다. 이것을 디에틸 에테르 중에서 분쇄하고 여과하여, 11.8 mg의 표기 화합물을 수득하열다. Rf = 0.38 (메탄올/클로로포름 1/10).

실시예 92

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-아미노페닐]메탄술폰아미드 염산염
중간체 120 (35 mg)을 10% 염화수소/메탄올 (5 ml)에 첨가하고 이 혼합물을 2시간 동안 환류하에서 가열하면서 교반하였다. 감압 하에서 농축 건조시킴으로써, 표기 화합물 (37 mg)을 수득하였다. Rf = 0.29 (메탄올/클로로포름 1/9).

<시험 실시예 1>

사람 β3-작동 활성:
사람 β3 유전자가 삽입된 pcDNA3 (in vitrogen)으로 형질 감염시킨 CHO(중국 햄스터 난소) 세포를 사용하여 사람 β3-작동 활성을 시험하였다. β3 프라이머 (문헌 [Krief et al, J.Clin. Invest., Vol. 91, p344-349 (1993)]을 참조)를 사용하여 사람 지방 조직 cDNA (클론테크 (Clontech)사로부터 구입)를 사용하는 PCR로 사람 β3 절편을 얻었다. 그 다음, 이 절편을 프로브로 사용하여 전체 길이의 사람 β3 유전자를 얻었다.
이 세포들을 10% 소 태아 혈청, 400 μg/ml의 제네티신 (깁코 (Gibco) BRL사로부터 구입), 100 U/ml 페니실린 및 100 μg/ml의 스트렙토마이신을 함유하는 HAM F-12 배지에서 배양하였다. 5×10^{5} 의 세포를 6-웰의 플레이트에 놓고 24시간 동안 배양한 후, 배지를 무혈청 HAM F-12 배지로 변화시키고 2시간 동안 방치하였다. 각각의 시험 화합물을 우선 DMSO에 용해시킨 다음, 1 mM의 이소부틸메틸 크산틴 및 1 mM의 아스코르브산을 함유하는 HAM F-12 배지로 희석하였다. 10^{-5} 내지 10^{-12} M 범위의 10배 희석액을 세포에 첨가하였다.
30분간 배양한 후, 배양 배지를 회수하고, 0.5 ml의 1N NaOH를 첨가하고 20분간 두었다. 그 다음 0.5 ml의 1N 아세트산을 첨가하고, 교반하고 원심분리하였다. 끝으로 cAMP EIA KIT (카이만 (Cayman)사로부터 구입)를 사용하여 cAMP의 농도를 정량하였다. 실시예 1 내지 92에서의 65종의 화합물에 대한 고유 활성 및 ED_{50} 을 표 2a 내지 표 2c에 나타내었다. 문헌 ['Drugs of the future', Vol. 16, p797-800 (1991)]에 기재된 방법에 따라 BRL37344를 합성하였다. 문헌 [J. Med. Chem., Vol. 35, p3081-3084 (1992)]에 기재된 방법에 의해 CL316,243을 합성하였다. 리서치 바이오케미칼스 인터내셔널 (Research Biochemicals International, RBI)사로부터 이소프로텔레놀을 구입하였다. 표 2a 내지 표 2c에서 보는 것과 같이, 상기 화합물의 활성이 BRL37344 및 CL316,243보다 높다는 것이 밝혀졌다.

<시험 실시예 2>

심장에 대한 작용:
체중이 180 내지 250 g의 범위인 수컷 몰모트(guinea pig)의 심장을 적출하고, 우심방 표본을 제작하여 크렙스 (Krebs) 용액으로 채운 기관 욕조에 세팅하였다. 폴리그래프 (니폰 고덴 (Nippon Koden)사의 MR-6000)에 접속된 등척성 변화기(isometric transducer) (니폰 고덴사의 TB-611T)를 사용하여 자동능 (automaticity)을 측정하였다. 실시예중의 본 발명의 화합물에 대한 ED_{50} 값은 β3 의 값보다 더 높았고 이들 화합물들은 선택적이고 심박수를 상승시키는 것이 지극히 적으므로 부작용이 적을 것으로 기대된다.

<시험 실시예 3>

개 지방 세포에서의 지방 분해 활성:

개로부터 장간막 지방 조직을 수집하고 잘게 자른 다음 세척하였다. 1 mg/ml의 콜라게나제 (시그마사로부터 구입) 및 1%의 소 혈청 알부민을 함유하는 크렙스-링거 완충액을 조직 1 g 당 3 ml의 양으로 첨가하였다. 그 다음 이들 세포들을 진동하면서 37℃에서 30분간 보온한 다음 소화되지 않은 조직을 나일론 여과기로 제거하였다. 생성된 지방 세포를 크렙스-링거 완충액으로 4회 세척한 다음, 세포의 농도를 4% 소 혈청 알부민을 함유하는 크렙스-링거 완충액으로 2×10^{5} 세포/ml로 희석하였다. 이들 세포들을 각각 300 ㎕의 양으로 에펜도르프 (Eppendorf) 튜브에 분주하였다.

시험 화합물을 함유하는 각 300 ㎕의 배양 배지를 이들 튜브에 첨가하고 진동하면서 37℃에서 1시간 동안 보온하였다. 얼음으로 냉각하여 촉진을 정지시켰다. 원심분리 후, 지방 세포를 흡인기를 사용하여 제거하고, F-키트 글리세롤 (베링거-만하임사 제품)을 사용하여 글리세롤을 정량하였다. 표 3에서 나타낸 것과 같이, 본 발명의 실시예의 화합물들은 시험관내에서 지방 분해 활성을 나타내며, 따라서 그들이 생체내에서도 또한 지방 분해에 효과적일 것으로 기대된다.

<시험 실시예 4>

혈당 저하 작용 및 지방 분해 작용:

6주령의 수컷 ddy 생쥐 (니폰 찰스 리버 (Nippon Charles Liver)사로부터 구입)에 2 g/kg의 투여량으로 글루코스를 피하 투여하였다. 시험 화합물중 하나를 또한 동물의 체중 10 g 당 0.1 ml의 용량으로 경구 또는 복강내 투여하였다. 1시간후, 복부 대동맥으로부터 채혈하고, 혈청을 분리하여 시료로 사용하였다.

혈당 저하 작용:

자동 분석기 (M.C. 메디칼사의 SUPER Z)를 사용하여 위와 같이 제조한 시료의 혈청 글루코스 농도를 측정하였다. 측정 키트로는 글루코스 II 하 테스트 와코(Glucose II HA TEST WAKO) (와코 퓨어 케미칼 (Wako Pure Chemical) 사로부터 구입)를 사용하였다.

혈당 저하율 (%) = [(A - B) / (A - C)] × 100

여기서, A는 글루코스를 부가한 상태의 글루코스 농도이고,

B는 약물을 투여한 후의 글루코스 농도를 나타내고,

C는 정상일 때의 글루코스 농도이다.

실시예 31의 화합물은 경구 투여시 34.5%의 높은 혈당 저하율을 나타내었고, 실시예 2의 화합물은 복강내 투여로 77.1%의 혈당 저하율을 나타내었다. 그러므로, 본 발명에 따른 화합물이 당뇨병의 예방 및 치료약으로서 유용하다는 것이 증명되었다.

지방 분해 작용:

네파 하 테스트 와코 (NEFA HA TEST WAKO) (와코 퓨어 케미칼사의 제품)을 사용하여 시료 중의 유리 지방산의 양을 측정하였다. 실시예 31 및 7의 화합물들을 각각 30 및 100 mg/kg씩 경구 투여할 경우 유리 지방산의 양이 각각 32.4% 및 47.7% 증가함이 나타났다. 또한 실시예 2의 화합물을 10 mg/kg으로 복강내 투여함으로써 유리 지방산의 농도가 67.2% 상승하였다. 이는 이들 화합물들이 지방 분해 활성을 가짐을 나타낸다. 그러므로, 그들이 각각 고지혈증의 예방 및 치료약, 및 비만의 치료약으로서 유용함을 나타낸다.

<시험 실시예 5>

독성 시험:

실시예 7 및 31의 각 화합물들을 6주령의 수컷 ddy 생쥐 (니폰 찰스 리버사로부터 구입)에게 100 mg/kg의 투여량으로 경구 투여하였다. 8마리 생쥐 모두에서, 다른 화합물에서의 경우와 동일하게, 사망예가 발견되지 않아 본 발명에 따른 화합물의 독성이 낮은 것으로 나타났다.

본 발명의 효과

본 발명에 따른 화합물은 신규한 화합물이며, β3-관련 질환, 예컨대 당뇨병, 비만 및 고지혈증의 치료 및 예방용 의약 조성물로 유용하다.

[표 1a]

화합물 번호	1H-NMR (CDCl$_3$) : δ (ppm), J (Hz)	MS m/z
중간체 0	3.47 (2H, t, J=6.0), 3.61 (2H, q, J=6.0), 5.11 (1H, s), 5.29 (1H, brs), 7.30~7.38 (5H, m)	
중간체 1	(DMSO-d6) : 3.44 (2H, bt), 4.08 (2H, t, J=5.7), 5.05 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J=2.1, 8.7), 6.96 (1H, bd, J=2.1), 7.10 (1H, dd, J=7.3), 7.24~7.38 (6H, m), 7.41 (1H, d, J=8.1), 7.52 (1H, bt), 7.95 (1H, d, J=8.7), 7.97 (1H, d, J=7.5), 11.08 (1H, s)	361 (MH+)
중간체 2	(DMSO-d6) : 1.8~2.1 (2H, brs), 2.93 (2H, t, J=5.8), 4.00 (2H, t, J=5.8), 6.74 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.96 (1H, d, J=2.2), 7.10 (1H, dd), 7.27 (1H, dd), 7.41 (1H, d, J=8.0), 7.95 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=7.7), 11.08 (1H, s)	227 (MH+)

[표 1b]

실시예 1	(DMSO-d6) : 2. 69 (d, 2H, J=5. 7) 2. 89 (s. 3H), 2. 96 (t, 2H, J=5. 2), 4. 09 (t, 2H, J=5. 2), 4. 59 (m, 1H), 5. 15 (s, 2H), 5. 31 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (d, 1H, J=1. 9), 7. 05~7. 17 (m, 3H), 7. 25~7. 42 (m, 6H), 7. 54 (d, 2H, J=6. 6), 7. 96 (t, 2H, J=8. 5), 11. 08 (s, 1H)	546 (MH+)
실시예 2	(DMSO-d6) : 2. 75 (m, 2H), 2. 93 (s, 3H), 3. 04 (m, 2H), 4. 14 (t, 2H, J=5. 2), 4. 60 (m, 1H), 6. 77 (dd, 1H, J=8. 8, 2. 2), 6. 85 (d, 1H, J=8. 2), 6. 97 (d, 1H, J=1. 9), 7. 04 (dd, 1H, J=8. 2, 1. 9), 7. 10 (m, 1H), 7. 21 (d, 1H, J=1. 9), 7. 28 (dt, 1H, J=8. 0, 1. 1), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 97 (m, 2H), 11. 10 (s, 1H)	456 (MH+)
중간체 4	3. 66 (q, 2H, J=5. 2), 4. 12 (t, 2H, J=5. 2), 5. 13 (s, 2H), 5. 27 (bs, 1H), 6. 91 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 06 (d, 1H, J=2. 2), 7. 26~7. 41 (m, 7H), 7. 52 (dd, 1H, J=8. 2, 0. 8), 7. 80 (d, 1H, J=8. 5), 7. 85 (m, 1H)	362 (MH+)
중간체 5	3. 14 (t, 2H, J=5. 2), 4. 09 (t, 2H, J=5. 2), 6. 96 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 10 (d, 1H, J=2. 2), 7. 28~7. 41 (m, 2H), 7. 52 (m, 1H), 7. 81 (d, 1H, J=8. 5), 7. 86 (m, 1H)	228 (MH+)

[표 1c]

실시예 3	(DMSO-d6) : 2.71 (d, 2H, J=5.5), 2.94 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.13 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.31 (bs, 1H), 7.00 (dd, 1H, J=8.5, 2.4), 7.07 (d, 1H, J=8.5), 7.15 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 7.26~7.48 (m, 7H), 7.54 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H, J=7.4, 0.8), 8.00 (d, 1H, J=8.5), 8.04 (m, 1H)	547 (MH+)
실시예 4	(DMSO-d6) : 2.68 (d, 2H, J=6.3), 2.92 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J=5.5), 4.13 (t, 2H, J=5.5), 4.54 (m, 1H), 6.83 (d, 1H, J=8.2), 7.01 (septet, 2H), 7.19 (d, 1H, J=2.2), 7.30 (d, 1H, J=2.2), 7.35 (dt, 1H, J=7.4, 1.1), 7.42 (dt, 1H, J=7.4, 1.4), 7.64 (d, 1H, J=8.0), 8.00 (d, 1H, J=8.8), 8.03 (d, 1H, J=7.4)	457 (MH+)
중간체 6	2.68 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H, J=10.2, 8.4), 8.26 (ddd, 1H, J=8.4, 4.2, 2.1), 8.65 (dd, 1H, J=7.2, 2.1)	
중간체 7	2.55 (s, 3H), 3.88 (bs, 2H), 7.04 (ddd, 1H, J=10.5, 8.4, 0.6), 7.28~7.35 (m, 1H), 7.41 (ddd, 1H, J=8.7, 2.1, 0.6)	

[표 1d]

중간체 8	2.61(s, 3H), 3.09(s, 3H), 6.69(bs, 1H), 7.25(dd, 1H, J=9.9, 9.6), 7.82(ddd, 1H, J=8.4, 4.8, 2.1), 8.17(dd, 1H, J=7.5, 2.1)	
중간체 9	3.16(s, 3H), 4.41(s, 2H), 6.62(bs, 1H), 7.28(t, 1H, J=9.0), 7.86(ddd, 1H, J=8.7, 4.8, 2.1), 8.21(dd, 1H, J=7.5, 2.1)	
실시예 5	(DMSO-d6;HCl):3.05(s, 3H), 3.13(m, 1H), 3.31(m, 1H), 3.49(m, 2H), 4.38(m, 2H), 4.99(m, 2H), 6.31(d, 1H, J=4.2), 6.84(dd, 1H, J=8.4, 2.4), 7.03(d, 1H, J=1.8), 7.12(m, 1H), 7.26~7.38(m, 3H), 7.42~7.50(m, 2H), 8.01(m, 2H), 8.97(bs, 2H), 9.71(m, 1H), 11.19(s, 1H)	458 (MH+)
중간체 10	2.65(s, 3H), 7.68(d, 1H, J=8.4), 8.09(dd, 1H, J=8.7, 2.1), 8.43(d, 1H, J=2.1)	
중간체 11	2.55(s, 3H), 4.19(bs, 2H), 7.23~7.37(m, 3H)	
중간체 12	2.61(s, 3H), 3.07(s, 3H), 6.86(bs, 1H), 7.54(d, 1H, J=8.4), 7.75(dd, 1H, J=8.4, 2.1), 8.21(d, 1H, J=2.1)	

[표 1e]

중간체 13	3.10(s, 3H), 4.41(s, 2H), 6.90(bs, 1H), 7.58(d, 1H, J=8.4), 7.78(dd, 1H, J=8.4, 2.1), 8.24(d, 1H, J=2.1)	
실시예 6	(DMSO-d6;HCl) : 3.06(s, 3H), 3.17(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.48(m, 2H), 4.38(m, 2H), 5.00(m, 1H), 6.35(d, 1H, J=4.2), 6.84(dd, 1H, J=8.4, 2.7), 7.02(d, 1H, J=2.1), 7.12(m, 1H), 7.27~7.34(m, 2H), 7.44(d, 1H, J=7.8), 7.52~7.59(m, 2H), 8.01(m, 2H), 8.91(bs, 2H), 9.55(m, 1H), 11.17(s, 1H)	474 (NH+)
실시예 7	(DMSO-d6) : 2.72(m, 2H), 2.96(s, 3H), 2.98(m, 2H), 4.11(t, 2H, J=5.7), 4.35(bs, 1H), 4.65(m, 1H), 5.40(bs, 1H), 6.76(dd, 1H, J=8.5, 2.2), 6.96(d, 1H, J=1.9), 7.07~7.13(m, 3H), 7.24~7.32(m, 3H), 7.41(d, 1H, J=8.2), 7.96(m, 2H), 11.09(s, 1H)	440 (NH+)
중간체 15	2.58(s, 3H), 4.36(s, 2H), 7.15(bs, 1H), 7.22~7.48(m, 6H), 7.62~7.75(m, 2H), 8.57(m, 1H)	

[표 1f]

실시예 8	(DMSO-d6) : 2. 73 (m, 2H), 2. 98 (m, 2H), 4. 11 (m, 2H), 4. 42 (s, 2H), 4. 64 (m, 1H), 5. 38 (m, 1H), 6. 76 (d, 1H, J=8. 8), 6. 96 (s, 1H), 7. 06~7. 13 (m, 3H), 7. 20~7. 46 (m, 9H), 7. 96 (m, 2H), 11. 09 (s, 1H)	516 (NH+)
실시예 9	(DMSO-d6) : 2. 71 (m, 2H), 2. 96 (s, 3H), 2. 97 (m, 2H), 4. 14 (m, 2H), 4. 63 (m, 1H), 5. 39 (bs, 1H), 7. 00 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 09 (m, 2H), 7. 23~7. 46 (m, 5H), 7. 64 (d, 1H, J=7. 4), 8. 02 (m, 2H)	441 (NH+)
중간체 17	2. 20 (s, 3H), 3. 11 (t, 2H, J=5. 2), 3. 84 (s, 2H), 4. 04 (t, 2H, J=5. 2), 6. 92 (m, 1H), 7. 08 (m, 1H), 7. 24~7. 38 (m, 3H), 7. 58 (d, 1H, J=2. 2), 7. 61 (d, 1H, J=2. 5), 7. 83 (s, 1H)	
실시예 10	(DMSO-d6) : 2. 05 (s, 3H), 2. 71 (m, 2H), 2. 94 (s, 2H), 2. 96 (m, 3H), 3. 84 (s, 2H), 4. 07 (m, 2H), 4. 63 (m, 1H), 5. 39 (bs, 1H), 6. 92 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 7. 06~7. 15 (m, 3H), 7. 24 (s, 1H), 7. 27 (t, 1H, J=8. 2), 7. 46 (d, 1H, J=8. 2), 7. 65 (d, 1H, J=2. 7), 7. 68 (d, 1H, J=2. 7), 7. 86 (s, 1H), 9. 95 (s, 1H)	496 (NH+)

[표 1g]

중간체 18	(DMSO-d6) : 1.10 (d, 3H, J=6.3), 1.74 (bs, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 6.97 (d, 1H, J=1.9), 7.10 (t, 1H, J=7.4), 7.28 (t, 1H, J=7.4), 7.42 (d, 1H, J=8.0), 7.94 (d, 1H, J=8.5), 7.97 (d, 1H, J=8.5), 11.16 (s, 1H)	
실시예 11	(DMSO-d6) : 1.10 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.93 (s, 3/2H), 2.94 (s, 3/2H), 3.06 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H, J=8.2, 1.9), 7.08 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J=8.0), 7.96 (m, 2H), 11.19 (s, 1H)	454 (MH+)
중간체 19	2.70 (d, 1H, J=3.3), 3.50 (dd, 1H, J=10.4, 8.5), 3.63 (dd, 1H, J=10.4, 3.3), 4.92 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=8.5), 7.30~7.48 (m, 5H), 7.53 (dd, 1H, J=8.8, 2.5), 7.91 (d, 1H, J=2.5)	
중간체 20	0.53~0.62 (m, 6H), 0.91 (t, 9H, J=7.7), 3.31 (m, 2H), 4.75 (t, 1H, J=5.8), 5.24 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=8.8), 7.31~7.52 (m, 6H), 7.87 (d, 1H, J=2.2)	

[표 1h]

중간체 21	0.51~0.60 (m, 6H), 0.89 (t, 9H, J=7.7), 2.78 (dd, 1H, J=11.8, 4.4), 2.89 (dd, 1H, J=11.8, 7.7), 3.04 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.84 (dd, 1H, J=7.7, 4.4), 5.19 (s, 2H), 6.80~6.86 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, J=8.5), 7.20 (m, 1H), 7.30~7.52 (m, 7H), 7.86~8.09 (m, 5H)	
중간체 22	0.39~0.57 (m, 6H), 0.77~0.91 (m, 9H), 3.40~3.52 (m, 1H), 3.49 (d, 2H, J=5.2), 3.55~3.68 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.88~4.17 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.14 (d, 2H, J=10.2), 6.70~6.83 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H, J=18.1, 8.8), 7.20 (dd, 1H, J=8.0, 4.7), 7.27~7.50 (m, 12H), 7.80~8.00 (m, 4H)	745 (M+)
중간체 23	0.40~0.58 (m, 6H), 0.79~0.92 (m, 9H), 3.42~3.50 (m, 3H), 3.49 (d, 2H, J=7.7), 3.55~3.66 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.86~4.16 (m, 2H), 5.03 (d, 2H, J=2.5), 5.18 (d, 2H, J=16.5), 6.71~6.85 (m, 2H), 7.16~7.45 (m, 16H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, J=7.1)	

[표 1i]

중간체 24	0.40~0.58 (m, 6H), 0.79~0.92 (m, 9H), 2.98 (s, 3H), 3.42~3.50 (m, 1H), 3.49 (d, 2H, J=7.7), 3.55~3.66 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.86~4.16 (m, 2H), 5.03 (d, 2H, J=2.5), 5.18 (d, 2H, J=16.5), 6.71~6.85 (m, 2H), 7.16~7.45 (m, 16H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, J=7.1)	
중간체 25	2.86 (d, 1H, J=3.6), 3.56 (dd, 1H, J=10.7, 8.5), 3.70 (dd, 1H, J=10.7, 3.6), 5.06 (dt, 1H, J=8.5, 3.6), 7.58 (t, 1H, J=7.7), 7.75 (ddd, 1H, J=7.7, 1.1, 0.5), 8.20 (m, 1H), 8.30 (dd, 1H, J=2.2, 1.6)	
중간체 28	(DMSO-d6) : 0.50 (m, 6H), 0.83 (m, 9H), 2.72 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H, J=8.8, 2.2), 6.96 (d, 1H, J=1.9), 7.07~7.13 (m, 3H), 7.24~7.32 (m, 3H), 7.41 (d, 1H, J=8.2), 7.96 (m, 2H), 11.09 (s, 1H)	
중간체 29	2.72 (s, 3/2H), 2.73 (s, 3/2H), 4.46 (s, 2H), 7.70 (dd, 1H, J=7.8, 7.8), 8.11 (ddd, 1H, J=7.8, 1.8), 8.21 (ddd, 1H, J=7.8, 1.8), 8.45 (dd, 1H, J=1.8, 1.8)	

[표 1j]

실시예 16	(DMSO-d6;HCl) : 2.41 (d, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 5.21 (d, 1H, J=10.4), 6.48 (bs, 1H), 6.84 (d, 1H, J=8.2), 7.04 (d, 1H, J=1.9), 7.11 (t, 1H, J=7.4), 7.29 (m, 1H), 7.44 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.50~7.78 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, J=8.0), 9.22 (bs, 1H), 9.56 (bs, 1H), 11.29 (s, 1H)	440 (MH+)
실시예 17	(DMSO-d6;HCl) : 3.16 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H, J=8.2, 2.2), 7.03 (d, 1H, J=1.9), 7.11 (t, 1H, J=7.4), 7.15~7.55 (m, 7H), 7.74 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 9.09 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H), 11.25 (s, 1H)	390 (MH+)
실시예 18	(DMSO-d6) : 2.77 (m, 2H), 3.00 (t, 2H, J=5.5), 4.12 (t, 2H, J=5.5), 4.68 (m, 1H), 5.17 (br. s, 1H), 6.76 (dd, 1H, J=8.5, 2.2), 6.96 (d, 1H, J=2.2), 7.09 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=8.0), 7.53 (dd, 1H, J=8.8, 2.2), 7.87 (d, 1H, J=2.2), 7.97 (m, 2H), 11.10 (s, 1H)	408 (MH+)

[표 1k]

실시예 19	(DMSO-d6 ; 2HCl) : 3. 06 (1H, m), 3. 20 (1H, m), 3. 49 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 4. 95 (1H, m), 6. 19 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 00 (1H, d, J=8. 5), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (2H, m), 7. 30 (2H, m), 8. 01 (2H, m), 8. 96 (1H, br. s), 9. 19 (1H, br. s), 10. 60 (1H, br. s), 11. 21 (1H, s)	378 (MH+)
실시예 20	(CD3 OD) : 3. 20~3. 29 (2H, m), 3. 53 (2H, t, J=4. 7), 4. 38 (2H, t, J=4. 7), 4. 90 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 82 (1H, d, J=8. 2), 6. 87 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 95 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 05 (1H, d, J=1. 1), 7. 12 (1H, dd, J=7. 1, 1. 1), 7. 18~7. 46 (7H, m), 7. 86 (1H, d, J=1. 9), 7. 94 (2H, d, J=8. 5)	505 (MH+)
실시예 21	(DMSO-d6) : 3. 00 (1H, m), 3. 11 (1H, m), 3. 39 (2H, m), 4. 33 (2H, m), 4. 80 (1H, m), 5. 86 (1H, m), 6. 25 (2H, s), 6. 79 (2H, s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 02 (1H, d, J=2. 5), 7. 12 (1H, m) 7. 30 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 2), 7. 90~8. 02 (3H, m), 8. 08 (1H, s), 8. 60 (1H, br. s), 10. 02 (1H, s), 11. 17 (1H, s)	415 (MH+)

[표 1l]

실시예 22	(CD3 OD) : 2. 92 (1H, m), 3. 04 (1H, m), 3. 63 (2H, m), 4. 18 (2H, m), 4. 82 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 73 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 80 (1H, d, J=8. 2), 6. 88 (1H, m), 6. 93 (1H, d, J=1. 9), 7. 10 (1H, dd, J=8. 2), 7. 24~7. 52 (8H, m), 7. 86~7. 95 (2H, m)	490 (MH+)
실시예 23	(DMSO-d6;HCl) : 2. 82~3. 00 (2H, m), 3. 44 (2H, m), 4. 34 (2H, m), 4. 46 (1H, m), 6. 83 (2H, s), 6. 86 (1H, m), 7. 04 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0), 7. 30 (1H, dd, J=6. 6, 7. 7), 7. 44 (1H, d, J=8. 5), 7. 72 (1H, m), 8. 02 (2H, d, J=8. 2), 8. 91 (1H, br. s), 9. 28 (1H, br. s), 9. 76 (1H, s), 11. 18 (1H, s)	400 (MH+)
실시예 24	(DMSO-d6) : 2. 61 (6H, s), 2. 73 (2H, m), 3. 00 (2H, m), 4. 11 (2H, m), 4. 61 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 5. 38 (1H, m), 6. 76 (1H, m), 6. 96 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 8), 7. 10 (2H, m), 7. 24~7. 46 (6H, m), 7. 56 (2H, m), 7. 97 (2H, m), 11. 09 (1H, m)	575 (MH+)

[표 1m]

실시예 25	(DMSO-d6;HCl) : 2.67 (6H, s), 3.04 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.45 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.93 (1H, m), 6.11 (1H, br. s), 6.83 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 6.91 (1H, m), 7.03 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=2.2), 7.44 (1H, d, J=7.7), 8.00 (2H, m), 8.72 (1H, s), 8.99 (1H, br. s), 9.28 (1H, br. s), 10.07 (1H, s), 11.25 (1H, s)	485 (MH+)
실시예 26	(DMSO-d6;2HCl) : 2.81 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 6.35 (d, 1H, J=4.2), 6.84 (dd, 1H, J=8.4, 2.7), 7.02 (d, 1H, J=2.1), 7.12 (m, 1H), 7.27~7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J=7.8), 7.52~7.59 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 8.91 (bs. 2H), 10.21 (bs. 2H), 11.17 (s, 1H)	482 (MH+)

[표 1n]

실시예 27	(DMSO-d6;2HCl) : 2.80 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 6.35 (d, 1H, J=4.2), 6.84 (dd, 1H, J=8.4, 2.7), 7.02 (d, 1H, J=2.1), 7.12 (m, 1H), 7.27~7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J=7.8), 7.52~7.59 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 8.91 (bs, 2H), 9.55 (m, 1H), 10.21 (bs, 2H), 11.17 (s, 1H)	392 (MH+)
중간체 30	2.79 (dd, 1H, J=5.7, 2.7), 3.17 (dd, 1H, J=5.7, 4.2), 4.15 (m, 1H), 7.01~7.31 (m, 4H)	
실시예 28	(DMSO-d6;HCl) : 3.19 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 4.40 (t, 2H, J=5.1), 5.32 (m, 1H), 6.34 (d, 1H, J=3.9), 6.84 (dd, 1H, J=8.7, 2.4), 7.03 (d, 1H, J=2.2), 7.12 (m, 1H), 7.19~7.34 (m, 3H), 7.36~7.46 (m, 2H), 7.59 (dt, 2H, J=7.5, 1.8), 8.01 (d, 2H, J=8.4)	365 (MH+)
중간체 31	4.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.32~7.46 (m, 5H), 7.97 (m, 2H)	

[표 1o]

중간체 32	(DMSO-d6) : 2. 72 (m, 2H), 2. 97 (t, 2H, J=5. 4), 4. 10 (t, 2H, J=5. 4), 4. 61 (m, 1H), 5. 26 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 7, 2. 1), 6. 93~6. 98 (m, 3H), 7. 09 (m, 1H), 7. 24~7. 46 (m, 9H), 7. 95 (t, 2H, J=8. 4), 11. 07 (s, 1H)	
실시예 29	(DMSO-d6) : 2. 69 (m, 2H), 2. 96 (m, 2H), 4. 10 (m, 2H), 4. 58 (m, 1H), 5. 12 (bs, 1H), 6. 67~6. 78 (m, 3H), 6. 96 (d, 1H, J=1. 2), 7. 06~7. 18 (m, 3H), 7. 27 (m, 1H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 1), 7. 95 (m, 2H), 9. 21 (bs, 1H), 11. 06 (s, 1H)	363 (MH+)
중간체 33	(DMSO-d6) : 2. 62 (dd, 1H, J=12. 1, 8. 5), 2. 83 (m, 1H), 2. 94 (m, 2H), 4. 07 (m, 2H), 5. 10 (m, 1H), 5. 23 (bs, 1H), 6. 76 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (m, 2H), 7. 03 (d, 1H, J=8. 2), 7. 11 (m, 1H), 7. 20 (m, 1H), 7. 25~7. 33 (m, 2H), 7. 34~7. 42 (m, 3H), 7. 94~7. 97 (m, 3H), 7. 97 (m, 2H), 11. 11 (s, 1H)	
실시예 30	(DMSO-d6;AcOH) : 1. 89 (s, 3H), 2. 69 (m, 1H), 2. 85 (m, 1H), 2. 99 (m, 2H), 4. 13 (t, 2H, J=5. 2), 4. 91 (m, 1H), 6. 77 (m, 3H), 6. 96~7. 14 (m, 3H), 7. 24~7. 33 (m, 2H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 97 (m, 2H), 11. 10 (s, 1H)	363 (MH+)

[표 1p]

실시예 31	(DMSO-d6) : 2. 6~2. 67 (2H, m), 2. 97 (2H, bt), 4. 11 (2H, bt), 4. 66 (1H, bt), 5. 33 (1H, brs), 6. 76 (1H, dd, J=2. 1, 8. 4), 6. 96 (1H, d, J=2. 1), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0), 7. 2~7. 38 (6H, m), 7. 41 (1H, d, J=7. 8), 7. 95 (1H, d, J=8. 7), 7. 97 (1H, d, J=7. 5), 11. 08 (1H, s)	347 (MH+)
실시예 34	2. 83 (1H, dd, J=9, 12. 3), 3. 04 (1H, dd, J=3. 6, 12. 3), 3. 1~3. 16 (2H, m), 4. 19 (2H, t, J=5. 1), 4. 78 (1H, dd, J=3. 6, 9), 7. 04 (1H, dd, J=2. 7, 9. 0), 7. 26~7. 48 (9H, m), 7. 55 (1H, bd, J=8. 4), 7. 90 (1H, bd)	348 (MH+)
실시예 35	(DMSO-d6) : 1. 12 (3H, d, J=6. 3), 2. 77 (2H, d, J=6. 0), 3. 07 (1H, q, J=6. 3), 3. 42 (2H, t, J=6. 0), 4. 49~4. 56 (1H, m), 4. 60~4. 66 (1H, m), 4. 71 (1H, t, J=5. 8), 5. 32 (1H, bd), 6. 73 (1H, dd, J=2. 2, 6. 3), 6. 94 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd), 7. 20~7. 39 (6H, m), 7. 42 (1H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, d, J=8. 8), 7. 98 (1H, d, J=9. 0), 11. 08 (1H, s)	361 (MH+)

[표 1q]

중간체 34	(DMSO-d6) : 1. 85 (s, 3H), 3. 45 (q, 2H, J=5. 8), 4. 06 (t, 2H, J=5. 8), 6. 77 (dd, 1H, J=8. 5, 2. 2), 6. 97 (d, 1H, J=2. 2), 7. 10 (m, 1H), 7. 28 (m, 1H), 7. 41 (d, 1H, J=8. 0), 7. 97 (m, 2H), 8. 15 (m, 1H), 11. 11 (s, 1H)	
중간체 35	1. 85 (s, 3H), 3. 49 (q, 2H, J=5. 8), 4. 23 (t, 2H, J=5. 8), 7. 22 (m, 2H), 7. 41 (m, 1H), 7. 52 (d, 1H, J=8. 0), 8. 10 (m, 1H), 8. 18 (d, 1H, J=8. 2), 8. 81 (s, 1H), 11. 74 (bs, 1H)	
중간체 37	(DMSO-d6) : 2. 75 (m, 2H), 3. 02 (t, 2H, J=5. 5), 4. 27 (t, 2H, J=4. 7), 4. 66 (m, 1H), 5. 31 (d, 1H, J=4. 1), 7. 18~7. 26 (m, 3H), 7. 27~7. 45 (m, 5H), 7. 52 (d, 1H, J=8. 0), 8. 19 (d, 1H, J=8. 0), 8. 83 (s, 1H), 11. 71 (s, 1H)	392 (MH+)
실시예 36	(DMSO-d6) : 2. 73 (m, 2H), 3. 03 (t, 2H, J=5. 6), 4. 27 (t, 2H, J=4. 8), 4. 65 (m, 1H), 5. 31 (d, 1H, J=4. 1), 7. 16~7. 25 (m, 3H), 7. 27~7. 46 (m, 5H), 7. 52 (d, 1H, J= 8. 0), 8. 18 (d, 1H, J=8. 0), 8. 83 (s, 1H), 11. 71 (s, 1H)	378 (MH+)

[표 1r]

중간체 38	(CDC13) : 3. 66 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 5. 12 (2H, s), 5. 26 (1H, br. s), 7. 01 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 23~7. 50 (8H, m), 7. 80 (1H, m), 7. 99~8. 60 (2H, m)	378 (MH+)
중간체 39	(DMSO-d6) : 2. 93 (2H, t, J=5. 8), 4. 04 (2H, t, J=8. 8, 2. 5), 7. 39~7. 49 (2H, m), 7. 61 (1H, d, J=2. 5), 7. 95 (1H, dd, J=6. 9, 1. 9), 8. 23 (2H, m)	244 (MH+)
실시예 37	(CDC13) : 2. 82~2. 95 (2H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 09 (2H, m), 3. 95 (3H, br. s), 4. 18 (2H, t, J=5. 2), 4. 75 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 99 (1H, d, J=8. 5), 7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 18 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 34 (1H, d, J=2. 5), 7. 35~7. 46 (7H, m), 7. 51 (1H, d, J=1. 9), 7. 80 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J=8. 8), 8. 05 (1H, dd, J=6. 3, 1. 4)	563 (MH+)
실시예 38	(DMSO-d6;HCl) : 2. 95 (3H, s), 3. 08 (1H, m), 3. 22 (1H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 44 (2H, m), 4. 92 (1H, m), 6. 12 (1H, d, J=3. 8), 6. 94 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 17 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 27 (1H, d, J=1. 9), 7. 46 (2H, m), 7. 69 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 8. 82 (1H, br. s), 9. 06 (2H, br. s), 10. 06 (1H, s)	473 (MH+)

[표 1s]

중간체 40	(CDC13) : 2. 87 (6H, s), 4. 39 (2H, s), 5. 20 (2H, s), 6. 89 (1H, br. s), 7. 03 (1H, dd, J=8. 5, 2. 7), 7. 35~7. 46 (5H, m), 7. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 10 (1H, d, J=2.2)	427 (M+)
실시예 39	(DMSO-d6) : 2. 61 (6H, m), 2. 67 (2H, d, J=6. 6), 2. 95 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 4. 56 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 5. 28 (1H, d, J=4. 1), 7. 01 (1H, d, J=8. 5), 7. 09 (2H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 33 (1H, d, J=7. 4), 7. 35~7. 40 (3H, m), 7. 44 (2H, m), 7. 55 (2H, m), 7. 60 (1H, d, J=2. 5), 7. 96 (1H, m), 8. 23 (2H, m)	592 (MH+)
실시예 40	(DMSO-d6;HCl) : 2. 67 (6H, s), 2. 99 (1H, m), 3. 12 (1H, m), 3. 12 (1H, m), 3. 35 (1H, s), 3. 39 (2H, m), 4. 84 (1H, m), 5. 98 (1H, br. s), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 02 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 15 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 34 (1H, d, J=1. 9), 7. 46 (2H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 98 (1H, m), 8. 27 (2H, m), 8. 61 (2H, br. s), 10. 01 (1H, br. s)	502 (MH+)

[표 1t]

실시예 41	(DMSO-d6;HCl) : 3.00 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.47 (2H, m), 4.43 (2H, m), 5.00 (1H, m), 6.25 (1H, m), 7.12~7.20 (3H, m), 7.30~7.40 (2H, m), 7.40~7.51 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=2.2), 7.98 (1H, m), 8.27 (2H, m), 9.05 (2H, br), 9.87 (1H, br)	457 (MH+)
중간체 41	(CDCl3) : 2.71 (1H, br. s), 2.79 (6H, s), 3.51 (1H, dd, J=10.2, 8.5), 3.59 (1H, dd, J=10.4, 3.6), 4.48 (1H, dd, J=8.5, 3.6), 5.12 (2H, s), 6.89 (1H, br. s), 6.95 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.5, 1.6), 7.33~7.45 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=1.9)	430 (MH+)
중간체 42	(CDCl3) : 0.52~0.63 (6H, m), 0.87~0.94 (9H, m), 2.77 (6H, s), 3.28~3.33 (2H, m), 4.71 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.83 (1H, br. s), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 5.2), 7.05 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.37~7.43 (5H, m), 7.50 (1H, d, J=2.2)	

[표 1u]

중간체 43	(CDC13) : 0. 50~0. 59 (6H, m), 0. 89 (9H, m), 2. 76 (6H, s), 2. 71~2. 79 (1H, m), 2. 89 (1H, dd, J=11. 8, 8. 2), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 15 (2H, t, J=5. 2), 4. 80 (1H, dd, J=8. 2, 4. 1), 5. 09 (2H, s), 6. 90 (1H, d, J=8. 2), 6. 93 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 07 (1H, d, J=2. 2), 7. 29 (1H, dd, J=7. 4, 1. 1), 7. 34 (1H, dd, J=5. 2, 1. 6), 7. 36~7. 45 (5H, m), 7. 49~7. 54 (2H, m), 7. 80 (1H, d, J=8. 5), 7. 85 (1H, m)	690 (MH+)
실시예 42	(CDC13) : 2. 78 (6H, s), 2. 72~2. 78 (1H, m), 2. 99 (1H, dd, J=11. 8, 3. 6), 3. 11 (2H, m), 4. 17 (2H, m), 4. 68 (1H, m), 5. 11 (2H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 5), 6. 94 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 08~7. 12 (2H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 34 (1H, m), 7. 36~7. 42 (5H, m), 7. 52 (2H, m), 7. 81 (1H, d, J=8. 5), 7. 86 (1H, m)	576 (MH+)
실시예 43	(DMSO-d6;HCl) : 2. 67 (6H, s), 3. 06 (1H, m), 3. 19 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 4. 88 (1H, m), 6. 11 (1H, d, J=3. 3), 6. 88 (1H, d, J=8. 2), 7. 03 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 07 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 41~7. 50 (4H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 2), 8. 06 (2H, m), 8. 71 (1H, s), 8. 88 (1H, br. s), 9. 04 (1H, br. s), 10. 01 (1H, s)	486 (MH+)

[표 1v]

중간체 44	(CDC13) : 0. 50~0. 59 (6H, m), 0. 88 (9H, m), 2. 17 (3H, s), 2. 74 (1H, m), 2. 76 (6H, s), 2. 87 (1H, dd, J=11. 8, 8. 2), 3. 02 (2H, t, J=4. 9), 3. 77 (2H, s), 4. 08 (2H, t, J=4. 9), 4. 80 (1H, dd, J=8. 0, 3. 8), 5. 08 (2H, s), 6. 86 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 90 (1H, d, J=8. 5), 7. 01 (1H, d, J=1. 9), 7. 04 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 31 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6), 7. 35~7. 44 (5H, m), 7. 51~7. 58 (3H, m), 7. 78 (2H, m)	745 (MH+)
실시예 44	(CDC13) : 2. 18 (3H, s), 2. 78 (6H, s), 2. 72~2. 78 (1H, m), 2. 97 (1H, dd, J=11. 8, 3. 6), 3. 07 (2H, m), 3. 77 (2H, s), 4. 10 (2H, m), 4. 68 (1H, m), 5. 10 (2H, s), 6. 89 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=8. 5), 7. 02 (1H, d, J=1. 9), 7. 04 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 32 (1H, dd, J=8. 2, 1. 7), 7. 35~7. 41 (5H, m), 7. 51~7. 57 (3H, m), 7. 79 (2H, m)	631 (MH+)

[표 1w]

실시예 45	(DMSO-d6:HCl) : 2.06 (3H, s), 2.67 (6H, s), 2.86~3.10 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.24 (2H, m), 4.76 (1H, m) 5.80 (1H, br. s), 6.85 (1H, d, J=8.2), 6.99 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=2.1), 7.32 (1H, d, J=2.1), 7.48 (1H, d, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s), 10.01 (1H, s)	541 (MH+)
실시예 46	(DMSO-d6) : 2.7~2.86 (2H, m), 2.95~3.11 (2H, m), 4.07~4.13 (2H, m), 4.84 (1H, br. s), 5.69 (1H, br. s), 6.76 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.96 (1H, d, J=2.2), 7.10 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.41 (1H, d, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=8.0, 8.0), 7.84 (1H, d, J=8.0), 7.95 (1H, d, J=8.5), 7.98 (1H, d, J=8.0), 8.10 (1H, m), 8.25 (1H, br. s), 11.09 (1H, s)	392 (MH+)

[표 1x]

실시예 47	(DMSO-d6) : 2. 68 (2H, d, J=6. 3), 2. 96 (2H, br. t, J=5. 5), 4. 10 (2H, br. t, J=5. 5), 4. 50 (1H, br. t), 4. 96 (2H, s), 5. 14 (1H, br. s), 6. 42 (1H, d, J=7. 7), 6. 48 (1H, d, J=7. 7), 6. 59 (1H, br. s), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 94 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, J=8. 0), 7. 27 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 41 (1H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 97 (1H, d, J=8. 0), 11. 08 (1H, s)	362 (MH+)
실시예 48	(DMSO-d6) : 2. 89 (6H, s), 2. 94~3. 02 (2H, m), 3. 29~3. 36 (2H, m), 4. 10 (2H, br. t), 4. 63 (1H, br. s), 5. 41 (1H, br. s), 6. 76 (1H, d, J=8. 8), 6. 95 (1H, s), 7. 0~7. 13 (3H, m), 7. 2~7. 3 (3H, m), 7. 92~8. 0 (2H, m), 11. 09 (1H, s)	469 (MH+)
실시예 49	(DMSO-d6) : 2. 06 (3H, s), 2. 68 (2H, d, J=6. 0), 2. &9 (3H, s), 2. 93 (2H, m), 3. 83 (2H, s), 4. 06 (2H, m), 4. 58 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 5. 30 (1H, br. s), 6. 92 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 07 (1H, d, J=8. 5), 7. 15 (2H, m), 7. 26~7. 50 (5H, m), 7. 53 (2H, m), 7. 67 (2H, m), 7. 85 (1H, s), 9. 95 (1H, s)	602 (MH+)

[표 1y]

실시예 50	(DMSO-d6;HCl) : 2.06 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.5), 6.99 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6), 7.20 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.5), 7.70 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.86 (2H, br. s), 10.03 (2H, br)	512 (MH+)
실시예 51	(DMSO-d6) : 2.73 (1H, dd, J=12.1, 9.6), 2.90 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=12.1, 3.6), 3.07 (2H, q, J=4.9), 3.49 (1H, s), 3.77 (2H, s), 4.11 (2H, t, J=4.9), 4.67 (1H, dd, J=9.6, 3.6), 5.10 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 6.86 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 1.9), 7.32~7.50 (7H, m), 7.53 (1H, m)	560 (MH+)
실시예 52	(DMSO-d6;2HCl) : 2.95 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.91 (1H, m), 6.09 (1H, br. s), 6.94 (1H, d, J=8.5), 7.05 (2H, m), 7.25 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.83 (2H, m), 8.82 (1H, s), 8.94 (1H, br. s), 9.22 (1H, br. s), 9.80 (1H, br), 10.06 (1H, s), 10.03 (2H, br. s)	470 (MH+)

[표 1z]

중간체 45	(CDCl3) : 1.36 (6H, d, J=9.6), 3.29 (1H, m), 4.40 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.35~7.47 (5H, m), 7.78 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 8.21 (1H, d, J=2.2)	
실시예 53	(DMSO-d6) : 1.16 (6H, d, J=6.9), 2.69 (2H, d, J=6.3), 2.96 (2H, t, J=5.2), 3.12 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=5.2), 4.58 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.31 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J=8.8, 1.7), 6.96 (1H, d, J=1.9), 7.02~7.15 (3H, m), 7.25~7.44 (6H, m), 7.54 (2H, m), 7.97 (2H, m), 11.10 (1H, s)	574 (MH+)
실시예 54	(DMSO-d6;HCl) : 1.27 (6H, d, J=6.9), 2.95~3.28 (3H, m), 3.47 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.91 (1H, m), 6.11 (1H, br. s), 6.84 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.92 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=7.4), 7.30 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8.2), 8.00 (2H, m), 8.73 (1H, s), 8.94 (1H, m), 9.18 (1H, br. s), 10.07 (1H, s), 11.23 (1H, s)	484 (MH+)
중간체 46	(CDCl3) : 0.52~0.62 (6H, m), 0.87~0.94 (9H, m), 3.03 (3H, s), 3.3~3.34 (2H, m), 4.74 (1H, m), 6.54 (1H, br. s), 7.08~7.2 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J=7.6, 2.2)	

[표 1aa]

중간체 47	(CDC13) : 0. 51~0. 6 (6H, m), 0. 85~0. 92 (9H, m), 2. 78 (1H, dd, J=11. 8, 4. 0), 2. 87 (1H, dd, J=11. 8, 8. 0), 3. 00 (3H, s), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 16 (2H, t, J=5. 2), 4. 84 (1H, dd, J=8. 0, 4. 0), 6. 93 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 08 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, m), 7. 15~7. 21 (1H, m), 7. 31 (1H, m), 7. 38 (1H, m), 7. 52 (1H, d, J=8. 2), 7. 59 (1H, dd, J=8. 0, 2. 2), 7. 81 (1H, d, J=8. 5), 7. 86 (1H, m)	
실시예 55	(DMSO-d6;HCl) : 3. 05 (3H, s), 3. 12 (1H, m), 3. 29 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 43 (2H, m), 5. 01 (1H, m), 6. 31 (1H, d, J=4. 4), 7. 08 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 29 (1H, m), 7. 32~7. 50 (6H, m), 7. 66 (1H, d, J=8. 0), 8. 07 (2H, m), 8. 96 (2H, m), 9. 71 (1H, s)	459 (MH+)
중간체 48	(CDC13) : 0. 55~0. 61 (6H, m), 0. 85~0. 92 (9H, m), 2. 77 (1H, dd, J=11. 8, 4. 1), 2. 88 (1H, dd, J=11. 8, 7. 8), 2. 99 (3H, s), 3. 06 (2H, t, J=5. 2), 4. 16 (2H, t, J=5. 2), 4. 83 (1H, dd, J=7. 8, 4. 1), 7. 04 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 10 (1H, m), 7. 15~7. 21 (1H, m), 7. 32 (1H, d, J=2. 2), 7. 35~7. 46 (2H, m), 7. 58 (1H, dd, J=7. 7, 2. 1), 7. 80 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J=8. 8), 8. 04 (1H, m)	

[표 1ab]

실시예 56	(DMSO-d6;HCl) : 3.05 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.49 (2H, m), 4.42 (2H, m), 4.98 (1H, m), 6.31 (1H, d, J=3.3), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.5), 7.27~7.37 (2H, m), 7.43~7.52 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=2.5), 7.98 (1H, m), 8.28 (2H, m), 8.95 (2H, br. s), 9.71 (1H, s)	475 (MH+)
중간체 49	(CDCl3) : 0.54~0.63 (6H, m), 0.87~0.95 (9H, m), 3.02 (3H, s), 3.28~3.34 (2H, m), 4.74 (1H, m), 6.81 (1H, br. s), 7.16 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.40 (1H, d, J=8.2), 7.65 (1H, d, J=2.2)	
중간체 50	(CDCl3) : 0.52~0.62 (6H, m), 0.86~0.93 (9H, m), 2.80 (1H, dd, J=12.0, 4.2), 2.88 (1H, dd, J=12.0, 8.0), 2.98 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=5.2), 4.15 (2H, t, J=5.2), 4.85 (1H, dd, J=8.0, 4.2), 6.92 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.08 (1H, d, J=2.2), 7.17 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.28~7.41 (3H, m), 7.5~7.56 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.2), 7.81 (1H, d, J=8.2), 7.86 (1H, m)	

[표 1ac]

실시예 57	(DMSO-d6;HCl) : 3.06 (3H, s), 3.12 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.48 (2H, m), 4.42 (2H, m), 5.01 (1H, m), 6.34 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 7.31 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.34~7.41 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=1.9), 7.57 (1H, d, J=8.2), 7.66 (1H, m), 8.06 (2H, m), 9.02 (2H, br. s)	475 (MH+)
중간체 51	(CDCl3) : 0.52~0.62 (6H, m), 0.86~0.92 (9H, m), 2.79 (1H, dd, J=12.1, 4.1), 2.87 (1H, dd, J=12.1, 7.7), 2.97 (3H, s), 3.05 (2H, br. t), 4.15 (2H, br. t), 4.84 (1H, dd, J=7.7, 4.1), 7.03 (1H, dd, J=8.7, 2.5), 7.16 (1H, dd, J=8.7, 2.2), 7.31 (1H, d, J=2.5), 7.35~7.46 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=2.2), 7.80 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8.4), 8.04 (1H, m)	
실시예 58	(DMSO-d6;HCl) : 3.06 (3H, s), 3.08~3.15 (1H, m), 3.27~3.35 (1H, m), 3.44~3.53 (2H, m), 4.40~4.48 (2H, m), 5.0~5.09 (1H, m), 6.37 (1H, br. s), 7.17 (1H, dd, J=8.6, 2.2), 7.31 (1H, dd, J=8.2, J=1.9), 7.46~7.57 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=1.9), 7.56 (1H, d, J=8.2), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.95~7.99 (1H, m), 8.23~8.3 (2H, m), 9.02 (1H, br. s), 9.18 (1H, br. s), 9.55 (1H, s)	491 (MH+)

[표 1ad]

중간체 52	(CDC13) : 2. 60 (3H, s), 2. 90 (6H, s), 6. 53 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 5, 7. 7), 7. 73 (1H, m), 8. 14 (1H, dd, 7. 7, 2. 2)	
중간체 53	(CDC13) : 2. 90 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 69 (1H, br. s), 7. 23 (1H, dd, J=9. 9, 8. 8), 7. 77 (1H, ddd, J=7. 0, 4. 9, 2. 2), 8. 17 (1H, dd, 7. 4, 2. 2)	
실시예 59	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 71 (6H, s), 3. 0~3. 14 (1H, br. s), 3. 22~3. 34 (1H, br. s), 3. 43~3. 53 (2H, m), 4. 33~4. 46 (2H, m), 5. 02 (1H, m), 6. 34 (1H, br. s), 6. 83 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 7. 2~7. 38 (3H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, dd, J=7. 7, 2. 0), 8. 00 (2H, d, J=8. 5), 8. 94~9. 10 (1H, br. s), 9. 14~9. 30 (1H, br. s), 9. 71 (1H, s), 11. 22 (1H, s)	487 (MH+)
중간체 54	(CDC13) : 2. 60 (3H, s), 2. 89 (6H, s), 6. 85 (1H, br. s), 7. 48 (1H, d, J=8. 2), 7. 65 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 8. 17 (1H, d, 1. 9)	

[표 1ae]

중간체 55	(CDC13) : 2. 90 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 90 (1H, br. s), 7. 52 (1H, d, J=8. 5), 7. 68 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 8. 20 (1H, d, J=1. 9)	
중간체 56	(CDC13) : 2. 79 (3H, s), 9. 08 (2H, d, J=2. 2), 9. 25 (1H, dd, J=2.2)	
중간체 57	(CDC13) : 2. 63 (3H, s), 4. 19 (2H, br. s), 7. 53 (1H, dd, J=2. 2), 7. 67 (1H, dd, J=2. 2), 8. 10 (1H, dd, J=2. 2)	
중간체 58	(CDC13) : 2. 68 (3H, s), 6. 34 (1H, br. s), 7. 79 (1H, dd, J=2. 5), 7. 92 (1H, dd, J=2. 2), 8. 34 (1H, dd, J=1. 9)	
중간체 59	(CDC13) : 2. 66 (3H, s), 5. 20 (2H, s), 7. 30~7. 48 (5H, m), 7. 88 (1H, dd, J=2. 5), 8. 01 (1H, dd, J=2. 5, 1. 9), 8. 36 (1H, dd, J=1. 9)	
중간체 60	(CDC13) : 2. 53 (3H, s), 3. 80 (2H, br. s), 5. 07 (2H, s), 6. 50 (1H, dd, J=1. 9), 6. 89 (1H, dd, J=1. 9), 6. 98 (1H, dd, J=2. 2), 7. 30~7. 48 (5H, m)	

[표 1af]

실시예 60	(DMSO-d6:HCl) : 2. 73 (6H, s), 3. 0~3. 15 (1H, m), 3. 24~3. 36 (1H, m), 3. 4~3. 54 (2H, m), 4. 35~4. 46 (2H, m), 5. 05 (1H, m), 6. 38 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 23~7. 34 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 52 (1H, d, J=8. 2), 7. 61 (1H, d, J=1. 9), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 94~9. 08 (1H, br. s), 9. 15~9. 28 (1H, br. s), 9. 46 (1H, s), 11. 22 (1H, s)	503 (MH+)
중간체 61	(CDCl3) : 2. 58 (3H, s), 3. 00 (3H, s), 5. 12 (2H, s), 6. 88 (1H, bs), 7. 15 (1H, d, J=2. 2), 7. 27~7. 47 (7H, m)	
중간체 62	(CDCl3) : 3. 02 (3H, s), 4. 40 (2H, s), 5. 13 (2H, s), 6. 95 (1H, br. s), 7. 15~7. 18 (1H, m), 7. 31~7. 50 (7H, m)	
실시예 61	(CDCl3) : 2. 74 (2H, m), 2. 86 (3H, s), 2. 96 (2H, m), 4. 00 (2H, m), 4. 68 (1H, d, J=5. 5), 4. 94 (2H, s), 6. 74 (4H, m), 6. 84 (1H, s), 7. 18 (1H, m), 7. 27~7. 39 (7H, m), 7. 85 (1H, d, J=8. 5), 7. 92 (1H, d, J=7. 4), 8. 26 (1H, br. s)	546 (MH+)

[표 1ag]

실시예 62	(DMSO-d6) : 2. 98 (3H, s), 3. 23 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 39 (2H, t, J=4. 7), 4. 91 (1H, d, J=10. 4), 6. 19 (1H, d, J=3. 6), 6. 57 (1H, s), 6. 64 (1H, dd, J=1. 9), 6. 73 (1H, s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 12 (1H, dd, J=7. 4), 7. 30 (1H, dd, J=7. 1), 7. 44 (1H, d, J=8. 0)	456 (MH+)
중간체 63	(CDC13) : 2. 73 (3H, s), 7. 05 (1H, dd, J=8. 0), 8. 06 (1H, d, J=8. 0), 8. 20 (1H, d, J=8. 2)	
중간체 64	(CDC13) : 2. 75 (3H, s), 7. 10 (1H, d, J=9. 3), 8. 36 (1H, dd, J=9. 3, 2. 8), 8. 72 (1H, d, J=2. 8)	
중간체 65	(CDC13) : 2. 66 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 7. 30 (1H, d, J=8. 0), 7. 82 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9), 7. 93 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
중간체 66	(CDC13) : 2. 62 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 92 (2H, br. s), 6. 89 (1H, dd, J=7. 1, 2. 5), 6. 97 (1H, d, J=6. 9), 6. 98 (1H, d, J=2. 5)	
중간체 67	(CDC13) : 2. 63 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 7. 05 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd, J=8. 0), 7. 38 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7), 7. 71 (1H, dd, J=8. 2, 1. 7)	

[표 1ah]

중간체 68	(CDC13) : 2. 61 (3H, s), 3. 01 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 4. 82 (2H, s), 7. 06 (1H, dd, J=8. 0, 7. 8), 7. 19~7. 30 (6H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
중간체 69	(CDC13) : 3. 01 (3H, s), 3. 87 (3H, s), 4. 49 (2H, s), 4. 83 (2H, s), 7. 11 (1H, dd, J=8. 0, 7. 8), 7. 19~7. 31 (6H, m), 7. 57 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9)	
중간체 70	(CDC13) : 2. 74 (1H, d, J=8. 8), 2. 93 (3H, s), 2. 98~3. 14 (3H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 15 (2H, m), 4. 81 (2H, m), 5. 04 (1H, d, J=8. 8), 6. 84 (1H, d, J=8. 5), 6. 87 (1H, br. s), 7. 01 (1H, d, J=8. 0), 7. 06 (1H, dd, J=7. 4), 7. 17~7. 40 (8H, m), 7. 50 (1H, d, J=7. 4), 7. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 12 (1H, br. s)	
중간체 71	(DMSO-d6) : 2. 9~3. 1 (2H, m), 3. 12 (3H, s), 3. 15~3. 30 (2H, m), 4. 34~4. 44 (2H, m), 4. 76 (2H, m), 5. 30 (1H, d, J=9. 6), 6. 2~6. 4 (1H, br. s), 6. 78~6. 98 (2H, m), 7. 02~7. 38 (10H, m), 7. 44 (2H, d, J=8. 0), 7. 95 (1H, dd, J=7. 7, 8. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 2)	

[표 1ai]

실시예 63	(CD3 OD) : 2. 85 (3H, s), 2. 96~3. 20 (4H, m), 4. 21 (2H, t, J=5. 0), 4. 98 (1H, m), 6. 77 (1H, dd, J=7. 7), 6. 81 (1H, dd, J=8. 9, 2. 2), 6. 99 (1H, d, J=2. 2), 7. 07~7. 14 (2H, m), 7. 23~7. 30 (2H, m), 7. 38 (1H, d, J=8. 2), 7. 91 (2H, dd, J=8. 2)	456 (MH+)
중간체 72	(CDC13) : 2. 65 (3H, s), 4. 05 (3H, s), 7. 08 (1H, d, J=9. 1), 8. 36 (1H, dd, J=9. 1, 3. 0), 8. 63 (1H, d, J=2. 8)	
중간체 73	(CDC13) : 2. 60 (3H, s), 3. 50 (2H, br. s), 3. 84 (3H, s), 6. 82 (2H, m), 7. 08 (1H, m)	
중간체 74	(CDC13) : 2. 63 (3H, s), 2. 97 (3H, s), 3. 93 (3H, s), 6. 39 (1H, br. s), 7. 01 (1H, d, J=9. 1), 7. 51~7. 57 (2H, m)	
중간체 75	(CDC13) : 2. 59 (3H, s), 2. 95 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 4. 81 (2H, s), 6. 87 (1H, d, J=9. 1), 7. 22~7. 28 (5H, m), 7. 30 (1H, dd, J=8. 8, 2. 8), 7. 71 (1H, d, J=3. 0)	

[표 1aj]

중간체 76	(CDC13) : 2. 96 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 4. 56 (2H, s), 4. 81 (2H, s), 6. 90 (1H, d, J=8. 8), 7. 22~7. 28 (5H, m), 7. 37 (1H, dd, J=9. 1, 3. 0), 7. 77 (1H, d, J=2. 8)	
중간체 77	(CDC13) : 2. 6~3. 0 (2H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 04~3. 08 (2H, m), 3. 70 (3H, s), 4. 14 (2H, t, J=5. 8), 4. 79 (2H, d, J=9. 9), 4. 99 (1H, m), 6. 60 (1H, d), 6. 80~6. 86 (2H, m), 7. 03 (1H, dd, J=8. 5, 3. 0), 7. 18~7. 42 (8H, m), 7. 88~8. 00 (3H, m), 8. 07 (1H, m)	
중간체 78	(CD3 OD) : 3. 01 (3H, s), 3. 31 (2H, m), 3. 54 (2H, m), 4. 38 (2H, t, J=5. 0), 4. 78~4. 82 (2H, m), 5. 27 (1H, m), 6. 72~6. 95 (2H, m), 7. 05 (1H, d, J=1. 9), 7. 08~7. 48 (11H, m), 7. 95 (2H, d, J=7. 1)	
실시예 64	(CD3 OD) : 2. 88 (3H, s), 3. 19 (2H, m), 3. 62 (2H, m), 4. 22 (2H, m), 5. 24 (1H, m), 6. 72~7. 48 (9H, m), 7. 85~7. 95 (2H, m)	456 (MH+)
중간체 79	(CDC13) : 2. 61 (3H, s), 5. 45 (2H, s), 7. 22 (1H, d, J=8. 8), 7. 34~7. 55 (5H, m), 8. 26 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 55 (1H, d, J=2. 5)	

[표 1ak]

중간체 79'	(CDC13) : 2. 57 (3H, d, J=5. 2), 2. 61 (3H, s), 4. 70 (1H, q, J=5. 5), 5. 32 (2H, s), 7. 17 (1H, d, J=8. 8), 7. 24~7. 51 (5H, m), 8. 18 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 50 (1H, d, J=2. 2)	
중간체 80	(CDC13) : 2. 58 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 74 (1H, s), 5. 34 (2H, s), 7. 20 (1H, d, J=8. 8), 7. 36~7. 51 (5H, m), 8. 20 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 52 (1H, d, J=2. 2)	
실시예 65	(DMSO-d6) : 2. 42 (3H, d, J=5. 0), 2. 71 (2H, d, J=6. 0), 2. 95 (2H, t, J=5. 2), 4. 08 (2H, t, J=5. 5), 4. 64 (1H, m), 5. 33 (2H, s), 5. 42 (1H, d, J=4. 1), 6. 75 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93~7. 00 (2H, m), 7. 10 (1H, dd, J=7. 7, 7. 4), 7. 15 (1H, d, J=8. 5), 7. 24~7. 54 (8H, m), 7. 76 (1H, d, J=2. 2), 7. 92~8. 00 (2H, m), 11. 08 (1H, s)	546 (MH+)

[표 1al]

실시예 66	(DMSO-d6:HCl) : 2. 41 (3H, d, J=5. 0), 3. 03~3. 35 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 39 (2H, m), 5. 00 (1H, d, J=10. 4), 6. 21 (1H, br. s), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, d, J=5. 2), 7. 03 (1H, d, J=2. 2), 7. 08 (1H, d, J=8. 2), 7. 13 (1H, d, J=8. 0), 7. 30 (1H, ddd, J=8. 2, 1. 1), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 47 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 7. 71 (1H, d, J=2. 2), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 90~9. 05 (1H, br. s), 9. 10~9. 25 (1H, br. s), 10. 89 (1H, s), 11. 21 (1H, s)	456 (MH+)
중간체 82	(CDCl3) : 2. 58 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 5. 28 (2H, s), 7. 07 (1H, d, J=8. 8), 7. 30~7. 52 (5H, m), 8. 08 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 8. 44 (1H, d, J=2. 2)	
중간체 83	(CDCl3) : 3. 94 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 7. 10 (1H, d, J=8. 8), 7. 34~7. 50 (5H, m), 8. 11 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 8. 47 (1H, d, J=2. 2)	

[표 1am]

중간체 84	(CDCl3) : 2.77 (1H, d, J=12.3), 2.99 (1H, d, J=12.3), 3.08 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=5.1), 4.72 (1H, d, J=8.7), 5.14 (2H, s), 6.83 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.20 (1H, m), 7.30~7.48 (8H, m), 7.84 (1H, d, J=2.2), 7.91 (1H, d, J=9.3), 7.96 (1H, d, J=7.7), 8.12 (1H, br. s)	511 (MH+)
중간체 85	(CDCl3) : 2.81 (1H, d, J=11.8), 2.99 (1H, d, J=12.1), 3.10 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=5.0), 4.71 (1H, m), 4.75 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.5), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.2), 7.20~7.42 (9H, m), 7.93 (1H, d, J=8.8), 7.97 (1H, d, J=7.7), 8.20 (1H, br. s)	411 (MH+)
실시예 67	(DMSO-d6;HCl) : 3.71 (1H, br. s), 3.19 (1H, br. s), 3.48 (2H, br. s), 4.38 (2H, m), 4.49 (2H, s), 4.90 (1H, d, J=10.2), 5.04 (1H, br. s), 6.03 (1H, d, J=3.3), 6.78 (1H, d, J=8.2), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.02 (1H, d, J=2.2), 7.07 (1H, d, J=7.4), 7.12 (1H, dd, J=7.4, 7.4), 7.30 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.36 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=7.7), 8.01 (2H, d, J=8.5)	393 (MH+)

[표 1an]

중간체 86	(CDCl3) : 2. 73 (1H, br. s), 3. 03 (3H, s), 3. 53 (1H, dd, J=10. 44, 8. 8), 3. 66 (1H, dd, J=10. 44, 3. 3), 4. 94 (1H, dd, J=8. 8, 3. 6), 6. 57 (1H, br. s), 7. 17~7. 24 (2H, m), 7. 26 (1H, m), 7. 38 (1H, m)	
중간체 87	(CDCl3) : 0. 47~0. 68 (6H, m), 0. 91 (9H, t, J=7. 7), 3. 01 (3H, s), 3. 33 (2H, d, J=5. 8), 4. 75 (1H, t, J=5. 8), 6. 49 (1H, br. s), 7. 13~7. 19 (2H, m), 7. 22 (1H, m), 7. 33 (1H, t, J=7. 7)	
중간체 88	(CDCl3) : 1. 58~1. 73 (2H, m), 2. 00 (3H, s), 2. 20~2. 32 (2H, m), 2. 35~2. 55 (4H, m), 4. 25 (1H, m), 5. 48 (1H, br, s)	
중간체 89	(DMSO-d6) : 1. 75 (1H, m), 1. 82 (3H, s), 1. 94 (1H, m), 2. 42 (1H, dd, J=14. 6, 8. 5), 3. 73 (3H, s), 4. 01 (1H, m), 6. 57 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 6. 75 (1H, d, J=2. 2), 7. 18 (1H, d, J=8. 5), 7. 93 (1H, d, J=8. 0), 10. 50 (1H, s)	
중간체 90	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93 (1H, d, J=2. 2), 7. 30~7. 40 (2H, m), 7. 86 (1H, d, J=8. 8), 8. 21 (1H, d, J=1. 9), 9. 85 (1H, s), 11. 00 (1H, s)	

[표 1ao]

중간체 91	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 6. 60 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 77 (1H, d, J=1. 6), 7. 26 (1H, d, J=8. 5), 7. 34 (1H, dd, J=8. 5, 1. 6), 7. 74 (1H, d, J=8. 5), 8. 15 (1H, s), 9. 38 (1H, s), 9. 82 (1H, s), 10. 83 (1H, s)	
중간체 92	(DMSO-d6) : 2. 06 (3H, s), 3. 43 (2H, m), 4. 07 (2H, m), 5. 05 (2H, s), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 94 (1H, s), 7. 25~7. 50 (7H, m), 7. 54 (1H, t, J=5. 5), 7. 86 (1H, d, J=8. 5), 8. 22 (1H, s), 9. 86 (1H, s), 11. 02 (1H, s)	
중간체 93	(DMSO-d6) : 1. 8~2. 1 (2H, br. s), 2. 05 (3H, s), 2. 93 (2H, t, J=5. 8), 4. 00 (2H, t, J=5. 8), 6. 74 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93 (1H, d, J=2. 2), 7. 30~7. 40 (2H, m), 7. 86 (1H, d, J=8. 8), 8. 21 (1H, d, J=1. 9), 9. 85 (1H, s), 11. 00 (1H, s)	
실시예 68	(DMSO-d6 ; HCl) : 2. 06 (3H, s), 3. 00 (3H, s), 3. 17 (1H, m), 3. 27 (1H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 37 (2H, m), 4. 97 (1H, m), 6. 26 (1H, m), 6. 82 (1H, m), 6. 99 (1H, m), 7. 15 (2H, m), 7. 30~7. 40 (4H, m), 7. 92 (1H, d, J=8. 8), 8. 27 (1H, s), 8. 91 (2H, m), 9. 86 (1H, s), 9. 89 (1H, s), 11. 09 (1H, s)	497 (M+)

[표 1ap]

중간체 95	(CDC13) : 0. 49~0. 58 (6H, m), 0. 88 (9H, m), 2. 75 (6H, s), 2. 72~2. 79 (1H, m), 2. 81~2. 94 (1H, m), 3. 01 (2H, m), 4. 12 (2H, m), 4. 80 (1H, dd, J=7. 7, 4. 1), 5. 07 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 93 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 05 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 07 (1H, d, J=2. 2), 7. 29 (1H, dd, J=7. 4, 1. 1), 7. 34 (1H, dd, J=5. 2, 1. 6), 7. 36~7. 45 (5H, m), 7. 49~7. 54 (2H, m), 7. 80 (1H, d, J=8. 5), 7. 85 (1H, m)	689 (MH+)
중간체 102	(CDC13) : 0. 51~0. 60 (6H, m), 0. 88 (9H, m), 2. 78 (1H, dd, J=11. 8, 4. 1), 2. 89 (1H, dd, J=11. 8, 7. 7), 2. 99 (3H, s), 3. 05 (2H, t, J=4. 9), 4. 15 (2H, t, J=4. 9), 4. 83 (1H, dd, J=7. 7, 4. 1), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=2. 2), 7. 05~7. 28 (3H, m), 7. 31~7. 42 (2H, m), 7. 59 (1H, dd, J=8. 0, 1. 9), 7. 90~8. 00 (2H, m), 8. 12 (1H, br. s)	

[표 1aq]

중간체 108	(CDC13) : 0. 52~0. 61 (6H, m), 0. 89 (9H, m), 2. 79 (1H, dd, J=12. 1, 4. 4), 2. 89 (1H, dd, J=12. 1, 7. 7), 2. 96 (3H, s), 3. 04 (2H, m), 4. 15 (2H, m), 4. 84 (1H, m), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 92 (1H, d, J=1. 9), 7. 17 (1H, dd, J=8. 8, 1. 9), 7. 21 (1H, dd, J=8. 2, 1. 4), 7. 30~7. 42 (3H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 2), 7. 90~7. 99 (2H, m), 8. 14 (1H, br. s)	
중간체 112	(CDC13) : 2. 49 (3H, d, J=5. 2), 3. 28 (1H, d, J=3. 0), 3. 47 (1H, dd, J=10. 7, 8. 0), 3. 56 (1H, dd, J=10. 7, 4. 1), 4. 83 (1H, q, J=5. 5), 4. 88 (1H, m), 5. 22 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 8), 7. 30~7. 48 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 88 (1H, d, J=2. 2)	
중간체 113	(CDC13) : 0. 47~0. 66 (6H, m), 0. 85~0. 95 (9H, m), 2. 52 (3H, d, J=5. 5), 3. 28~3. 35 (2H, m), 4. 66 (1H, m), 4. 77 (1H, m), 5. 23 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 5), 7. 34~7. 52 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 5, 2. 5), 7. 91 (1H, d, J=2. 2)	

[표 1ar]

중간체 114	(CDC13) : 0. 48~0. 58 (6H, m), 0. 87 (9H, m), 2. 50 (3H, d, J=5. 5), 2. 80 (1H, dd, J=11. 8, 4. 4), 2. 91 (1H, dd, J=11. 8, 7. 4), 4. 07 (2H, m), 4. 69 (1H, q, J=5. 5), 4. 86 (1H, dd, J=7. 4, 4. 4), 5. 15 (2H, s), 6. 77 (1H, d, J=1. 9), 6. 82 (1H, dd, J=6. 3, 2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 30~7. 48 (7H, m), 7. 52 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 89~8. 00 (2H, m), 8. 19 (1H, s)	
중간체 116	(CDC13) : 2. 34 (3H, s), 2. 64 (3H, s), 8. 21 (1H, dd, J=9. 1, 2. 2), 8. 81 (1H, d, J=2. 2), 8. 95 (1H, d, J=9. 1)	
중간체 117	(CDC13) : 2. 25 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 7. 44 (2H, m), 7. 50 (1H, m)	
중간체 118	(CDC13) : 2. 26 (3H, s), 2. 60 (3H, s), 3. 05 (3H, s), 6. 79 (1H, s), 7. 90 (2H, m), 8. 24 (1H, dd, J=8. 1, 2. 5), 8. 55 (1H, br. s)	
중간체 119	(CDC13) : 2. 27 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 73 (1H, br. s), 7. 87~8. 09 (2H, m), 8. 31 (1H, dd, J=8. 8), 8. 58 (1H, d, J=10. 2)	

[표 1as]

중간체 120	(DMSO-d6;HCl) : 2.10 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.15 (2H, d, J=8.2), 3.48 (2H, m), 4.39 (2H, m), 5.01 (1H, m), 6.26 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=7.1, 6.9), 7.24~7.33 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.5), 7.56 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=6.9), 8.8~9.1 (2H, m), 9.62 (1H, m), 11.18 (1H, s)	497 (MH+)
실시예 82	(DMSO-d6;2HCl) : 3.02 (3H, s), 3.2~3.5 (4H, m), 4.26 (2H, m), 4.84 (1H, d, J=9.3), 6.8~7.5 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=7.7), 8.01 (1H, d, J=8.2), 9.0~9.6 (3H, br. s), 11.3 (1H, s)	455 (MH+)
중간체 121	(CDCl3) : 2.61 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.18 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.15 (3H, m), 7.35~7.44 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8.0), 8.16 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 8.57 (1H, d, J=2.2)	
중간체 122	(CDCl3) : 2.62 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.43 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.12~7.20 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.52), 7.24~7.50 (8H, m), 8.20 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 8.59 (1H, d, J=2.2)	

[표 1at]

중간체 123	(CDCl3) : 2.59 (3H, s), 2.72~2.82 (1H, m), 3.00~3.08 (1H, m), 3.10 (2H, m), 4.13~4.20 (4H, m), 4.72~4.77 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 6.91 (1H, d, J=2.2), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.13~7.49 (13H, m), 7.57 (1H, d, J=8.2), 7.93 (1H, d, J=8.5), 7.97 (1H, d, J=7.7), 8.01 (1H, d, J=1.7)	636 (MH+)
실시예 83	(DMSO-d6;HCl) : 2.64 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.39 (2H, m), 5.00 (1H, m), 6.23 (1H, br. s), 6.83 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 7.02 (1H, d, J=1.9), 7.08~7.15 (3H, m), 7.26~7.40 (6H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5), 7.51 (1H, dd, J=8.8, 1.9), 7.80 (1H, d, J=1.9), 7.99 (1H, d, J=8.8), 8.80~9.10 (2H, br), 10.96 (1H, s), 11.18 (1H, s)	546 (MH+)
중간체 124	(CDCl3) : 1.39 (3H, t, J=7.1), 1.66 (3H, s), 3.76 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.38 (2H, q, J=7.1), 7.56 (2H, d, J=8.5), 8.03 (2H, d, J=8.5)	

[표 1au]

중간체 125	(CDC13) : 2. 61 (3H, s), 4. 79 (2H, s), 7. 46 (2H, d, J=8. 0), 7. 96 (2H, d, J=8. 2)	
중간체 126	(CDC13) : 2. 14 (3H, s), 2. 61 (3H, s), 5. 17 (2H, s), 7. 45 (2H, d, J=8. 5), 7. 96 (2H, d, J=8. 5)	
중간체 127	(CDC13) : 2. 20 (3H, s), 2. 68 (3H, s), 5. 57 (2H, s), 7. 73 (1H, d, J=8. 2), 8. 22 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6), 8. 65 (1H, d, J=1. 6)	
중간체 128	(CDC13) : 2. 10 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 4. 18 (2H, br. s), 5. 12 (2H, s), 7. 27~7. 31 (3H, m)	
중간체 129	(CDC13) : 2. 11 (3H, s), 2. 62 (3H, s), 3. 12 (3H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 52 (1H, d, J=8. 0), 7. 74 (1H, br. s), 7. 79 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6), 8. 08 (1H, d, J=1. 6)	
중간체 130	(CDC13) : 2. 12 (3H, s), 3. 14 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 55 (1H, d, J=8. 0), 7. 80 (1H, bs), 7. 83 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7), 8. 12 (1H, d, J=1. 7)	

[표 1av]

중간체 131	(DMSO-d6) : 2. 05 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 2. 92~3. 00 (2H, m), 3. 28~3. 32 (2H, m), 4. 08~4. 13 (2H, m), 4. 67 (1H, br. s), 5. 15 (2H, s), 5. 44 (1H, m), 6. 76 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 6. 96 (1H, d, J=1. 9), 7. 07~7. 13 (1H, m), 7. 24~7. 44 (4H, m), 7. 93~8. 00 (3H, m)	500 (MH+)
실시예 84	(DMSO-d6;HCl) : 3. 02 (3H, s), 3. 25~3. 35 (2H, m), 3. 43~3. 53 (2H, m), 4. 36~4. 43 (2H, m), 4. 62 (2H, s), 5. 03 (1H, d, J=9. 1), 6. 26 (1H, bs), 6. 84 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 03 (1H, d, J=1. 9), 7. 12 (1H, dd, J=7. 1), 7. 24~7. 35 (2H, m), 7. 38 (1H, s), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 7. 47 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (1H, d, J=8. 2), 9. 06 (1H, s), 8. 90~9. 25 (2H, br), 11. 21 (1H, s)	470 (MH+)
중간체 132	(CDCl3) : 2. 61 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 7. 66 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 71 (1H, d, J=8. 5), 8. 20 (1H, d, J=2. 2)	
중간체 133	(CDCl3) : 3. 09 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 7. 68 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8), 7. 75 (1H, d, J=8. 4), 8. 21 (1H, d, J=1. 8)	

[표 1aw]

실시예 85	(DMSO-d6;HCl) : 3.07 (3H, s), 2.98~3.16 (2H, m), 3.43~3.55 (2H, m), 4.35~4.44 (2H, m), 5.0~5.08 (1H, m), 6.38 (1H, br. s), 6.84 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.03 (1H, d, J=2.2), 7.12 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.24 (1H, dd, J=8.0, 1.9), 7.30 (1H, dd, J=8.0, 8.0), 7.44 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=1.9), 7.72 (1H, d, J=8.0), 8.00 (2H, d, J=8.5), 8.95~9.08 (1H, m), 9.10~9.25 (1H, m), 9.47 (1H, s), 11.20 (1H, s)	520 (M+2)+
중간체 134	(CDCl3) : 2.64 (3H, s), 7.80 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 8.19 (1H, d, J=8.2), 8.36 (1H, d, J=2.2)	
중간체 135	(CDCl3) : 2.54 (3H, s), 4.25 (2H, br. s), 7.01 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.29 (1H, d, J=1.9), 7.74 (1H, d, J=8.2)	
중간체 136	(CDCl3) : 2.60 (3H, s), 3.06 (3H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.96 (1H, d, J=8.2), 8.16 (1H, d, J=1.9)	
중간체 137	(CDCl3) : 3.09 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.76 (1H, br. s), 7.53 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 8.00 (1H, d, J=8.2), 8.18 (1H, d, J=2.2)	

[표 1ax]

실시예 86	(DMSO-d6;HCl) : 3.08 (3H, s), 3.0~3.1 (2H, m), 3.45~3.54 (2H, m), 4.38~4.47 (2H, m), 4.98~5.08 (1H, m), 6.37 (1H, br. s), 6.84 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.03 (1H, d, J=2.2), 7.06~7.16 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=8.2, 8.2), 7.44 (1H, d, J=8.2), 7.46 (1H, d, J=2.2), 7.94 (1H, d, J=8.2), 8.01 (2H, d, J=8, 5), 8.94~9.06 (1H, br), 9.10~9.24 (1H, br), 9.36 (1H, s), 11.21 (1H, s)	566 (MH+)
중간체 138	(CDCl3) : 2.55 (3H, s), 2.70 (3H, s), 4.31 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.5), 7.15~7.21 (2H, m), 7.23~7.31 (2H, m), 7.33~7.44 (6H, m), 7.74 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 8.14 (1H, d, J=2.8)	
중간체 139	(CDCl3) : 2.72 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.37 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.5), 7.16~7.22 (2H, m), 7.25~7.32 (2H, m), 7.34~7.43 (6H, m), 7.77 (1H, dd, J=8.8, 1.9), 8.14 (1H, d, J=2.2)	

[표 1ay]

중간체 140	(DMSO-d6) : 2. 51 (3H, s), 2. 69 (2H, m), 2. 94 (2H, m), 4. 07 (2H, m), 4. 11 (2H, s), 4. 60 (1H, m), 5. 15 (2H, s), 6. 74 (1H, d, J=10. 7), 6. 94 (1H, m), 7. 03~7. 58 (16H, m), 7. 91~8. 00 (3H, m), 11. 08 (1H, s)	651 (MH+)
실시예 87	(DMSO-d6;HCl) : 2. 57 (3H, s), 3. 00~3. 30 (2H, m), 3. 47 (2H, m), 4. 18 (2H, s), 4. 37 (2H, m), 4. 92 (1H, d, J=9. 6), 6. 14 (1H, br. s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 02~7. 12 (3H, m), 7. 18~7. 21 (2H, m), 7. 25~7. 35 (4H, m), 7. 41 (1H, d, J=2. 2) 7. 43 (1H, d, J=8. 0), 7. 97~8. 02 (2H, m)	561 (MH+)
중간체 141	(CDCl3) : 1. 09 (6H, t, J=7. 1), 2. 55 (3H, s), 3. 30 (4H, q, J=7. 1), 5. 17 (2H, s), 6. 91 (1H, bs), 6. 99 (1H, d, J=8. 5), 7. 36~7. 44 (5H, m), 7. 69 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 8. 02 (1H, d, J=2. 2)	
중간체 142	(CDCl3) : 1. 10 (6H, t, J=7. 4), 3. 31 (4H, q, J=7. 4), 4. 39 (2H, s), 5. 19 (2H, s), 6. 94 (1H, bs), 7. 02 (1H, d, J=8. 8), 7. 36~7. 44 (5H, m), 7. 72 (1H, dd, J=8. 8), 8. 03 (1H, d, J=2. 2)	

[표 1az]

중간체 143	(DMSO-d6) : 0. 88 (6H, t, J=7. 1), 2. 68 (2H, d, J=5. 8), 2. 95 (2H, m), 3. 07 (4H, q, J=7. 1), 4. 09 (2H, m), 4. 58 (1H, m), 5. 13 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J=6. 6), 6. 92~7. 14 (4H, m), 7. 24~7. 44 (7H, m), 7. 54 (2H, d, J=6. 9), 7. 90~8. 02 (2H, m)	603 (MH+)
실시예 88	(DMSO-d6;HCl) : 0. 95 (6H, t, J=7. 1), 3. 13 (4H, q, J=7. 1), 2. 95~3. 25 (2H, m), 3. 48 (2H, m), 4. 37 (2H, m), 4. 88 (1H, d, J=10. 2), 6. 11 (1H, br. s), 6. 80~6. 88 (2H, m), 6. 95~7. 04 (2H, m), 7. 12 (1H, dd, J=8. 0, 0. 8), 7. 27~7. 34 (2H, m), 7. 44 (1H, d, J=8. 0), 8. 01 (2H, d, J=8. 5), 8. 54 (1H, s), 8. 6~9. 1 (2H, br), 9. 85 (1H, s), 11. 19 (1H, s)	513 (MH+)
중간체 144	(CDCl3) : 2. 75 (6H, s), 4. 41 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 7. 15 (1H, d, J=8. 8), 7. 35~7. 45 (3H, m), 7. 47~7. 52 (2H, m), 8. 17 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 54 (1H, d, J=2. 2)	

[표 1ba]

중간체 145	(CDC13) : 0. 52~0. 62 (6H, m), 0. 85~0. 94 (9H, m), 2. 71 (6H, s), 3. 26~3. 35 (2H, m), 4. 76 (1H, t, J=6. 2), 5. 19 (2H, s), 7. 05 (1H, d, J=8. 5), 7. 32~7. 44 (3H, m), 7. 46~7. 55 (3H, m), 7. 90 (1H, d, J=2. 2)	
중간체 146	(CDC13) : 0. 48~0. 58 (6H, m), 0. 87 (9H, t, J=7. 8), 2. 71 (6H, s), 2. 74~2. 82 (1H, m), 2. 85~2. 91 (1H, m), 3. 04 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 4. 8~4. 86 (1H, m), 5. 16 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, d, J=2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 5), 7. 20 (1H, m), 7. 29~7. 42 (6H, m), 7. 45~7. 52 (2H, m), 7. 91 (1H, d, J=8. 5), 7. 96~7. 98 (2H, m), 8. 20 (1H, br. s)	
중간체 147	(DMSO-d6) : 2. 62 (2H, m), 2. 71~2. 75 (2H, m), 2. 95 (2H, m), 4. 08 (2H, m), 4. 65~4. 72 (1H, m), 5. 24 (2H, s), 5. 46 (1H, br. s), 6. 75 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 95 (1H, d, J=2. 2), 7. 10 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7), 7. 24~7. 44 (6H, m), 7. 48~7. 54 (2H, m), 7. 57 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 78 (1H, d, J=2. 2), 7. 95 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 2), 11. 10 (1H, s)	560 (MH+)

[표 1bb]

실시예 89	(DMSO-d6 : HCl) : 2. 71 (6H, s), 2. 76~2. 82 (2H, m), 3. 02 (2H, m), 4. 13 (2H, m), 4. 64~4. 70 (1H, m), 6. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 96 (1H, d, J=2. 2), 7. 01 (1H, d, J=8. 2), 7. 10 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 28 (1H, dd, J=8. 0, 8. 0), 7. 38~7. 45 (2H, m), 7. 65 (1H, d, J=2. 2), 7. 96 (1H, d, J=8. 5), 7. 98 (1H, d, J=8. 0), 8. 28 (1H, br. s), 11. 15 (1H, s)	470 (MH+)
중간체 148	(CDCl3) : 2. 70 (1H, d, J=8. 5), 2. 81 (1H, d, J=8. 5), 2. 90 (3H, s), 3. 04 (2H, m), 3. 25 (3H, s), 4. 12 (2H, t, J=4. 7), 4. 32 (1H, dd, J=8. 5, 4. 7), 5. 07 (2H, s), 6. 82 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 88 (1H, s), 6. 96 (1H, d, J=8. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 5, 1. 7), 7. 19 (1H, dd, J=8. 8, 1. 4), 7. 29~7. 45 (7H, m), 7. 51 (1H, d, J=1. 9), 7. 90 (1H, d, J=8. 5), 7. 96 (1H, d, J=7. 7), 8. 29 (1H, m)	560 (MH+)

[표 1bc]

실시예 90	(DMSO-d6;HCl) : 2.96 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.23 (2H, d, J=6.6), 3.46 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.54 (1H, t, J=6.6), 6.84 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 6.96 (1H, d, J=8.5) d, J=7.4, 7.4), 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=8.0), 8.01 (2H, d, J=8.2), 8.85 (1H, s), 8.96 (1H, br. s), 10.15 (1H, s), 11.19 (1H, s)	470 (MH+)
실시예 91	(DMSO-d6;HCl) : 2.96 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.18 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.40 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.48 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.0), 7.05 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.22 (1H, d, J=2.2), 7.46 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=2.2), 7.98 (1H, m), 8.27 (2H, m), 8.82 (1H, br. s), 10.12 (1H, br. s)	487 (MH+)
실시예 92	(DMSO-d6;2HCl) : 2.94 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.22 (2H, m), 3.46 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.51 (1H, m), 6.81~6.90 (2H, m), 7.03 (2H, dd, J=6.3, 2.2), 7.12 (2H, dd, J=7.4, 7.4), 7.27~7.33 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=8.0), 8.01 (2H, d, J=8.5), 8.8~9.2 (3H, br), 11.20 (1H, s)	469 (MH+)

[표 2a]

화 합 물	*고유 활성 (%)	ED_{50} (nM)
이소프로테레놀	100	140
BRL37344	29	104
CL316, 243	9	1700
실시예 1	80	340
실시예 2	120	0.18
실시예 4	80	0.52
실시예 5	114	66
실시예 6	119	33
실시예 7	95	18
실시예 8	47	720
실시예 9	85	750
실시예 10	47	150
실시예 11	95	26
실시예 12	113	0.14
실시예 13	110	2.7
실시예 14	97	2.8
실시예 15	88	110
실시예 16	99	30
실시예 17	53	910
실시예 18	90	32
실시예 25	95	2.1
실시예 28	97	1000
실시예 29	120	250

[표 2b]

화 합 물	*고유 활성 (%)	ED_{50} (nM)
실시예 30	110	1700
실시예 31	100	2200
실시예 32	98	1600
실시예 34	37	4600
실시예 35	90	520
실시예 38	76	0.006
실시예 40	97	200
실시예 41	63	600
실시예 43	104	85
실시예 45	89	17
실시예 47	86	2000
실시예 48	73	220
실시예 50	85	0.94
실시예 52	78	2.6
실시예 54	109	8.4
실시예 55	76	230
실시예 56	97	630
실시예 57	68	230
실시예 58	91	550
실시예 62	106	210
실시예 66	106	72
실시예 67	109	28
실시예 68	92	38

[표 2c]

화 합 물	*고유 활성 (%)	ED_{50} (nM)
실시예 69	94	0.016
실시예 70	76	300
실시예 71	97	180
실시예 72	80	0.00003
실시예 73	102	0.038
실시예 74	114	0.74
실시예 75	105	88
실시예 76	131	520
실시예 77	100	21
실시예 78	110	51
실시예 79	107	1.2
실시예 80	110	57
실시예 81	98	6.2
실시예 82	130	2800
실시예 83	79	740
실시예 84	71	58
실시예 85	70	56
실시예 87	138	84
실시예 88	86	390
실시예 89	73	350
실시예 90	102	190
실시예 92	81	280
*이소프로테레놀에 대한 상대치		

[표 3]

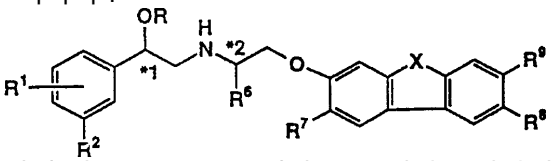
화 합 물	고유 활성(%)	ED_{50} (nM)
이소프로테레놀	100	1.7
실시예 2	82	56
실시예 4	88	0.7
실시예 7	90	1200
실시예 9	106	250
실시예 25	70	510
실시예 31	103	7700
실시예 32	94	290
실시예 38	103	2.6
실시예 40	92	13
실시예 41	109	240
실시예 43	77	4
실시예 50	112	0.19
실시예 52	100	0.38
실시예 54	118	25
실시예 67	94	54
실시예 69	107	0.65
실시예 71	88	110
실시예 72	96	0.54
실시예 92	126	1900
*이소프로테레놀에 대한 상대치		

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



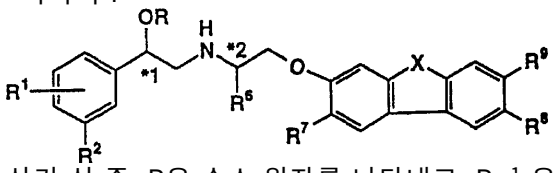
상기 식 중, R은 수소 원자 또는 메틸을 나타내고, R^1 은 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내며, R^2 는 수소 원자, 히드록시메틸, NHR ^{3} , $SO_2NR^4R^{4'}$, 또는 니트로 (여기서, R^3 은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5 , 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 이고 $R^{6'}$ 은 수소 원자 또는 저급 알킬임)이고, R^4 및 $R^{4'}$ 은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있음)를 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, X는 2급 질소 원자, 산소 원자,

황 원자 또는 메틸렌을 나타내고, 단 X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 나타내는 경우 R^9는 수소 원자를 나타내고 R^7 및 R^8 중 어느 하나는 수소 원자를 나타내며 다른 하나는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 R^7과 R^8 모두는 수소 원자이고 R^9는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내며, *1은 부제 탄소 원자를 나타내고 *2는 R^6이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 의미한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>

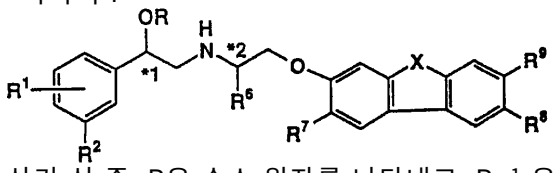


상기 식 중, R은 수소 원자를 나타내고, R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내며, R^2는 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로 (여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$이고 $R^{6'}$은 수소 원자 또는 저급 알킬임)이고 R^4 및 $R^{4'}$은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있음)를 나타내고, R^6은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타내고, 단 X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우 R^9는 수소 원자를 나타 내고 R^7 및 R^8 중 어느 하나는 수소 원자를 나타내며 다른 하나는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 R^7과 R^8 모두는 수소 원자이고 R^9는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내며, *1은 부제 탄소 원자를 나타내고 *2는 R^6이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 의미한다.

청구항 3.

제2항에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>

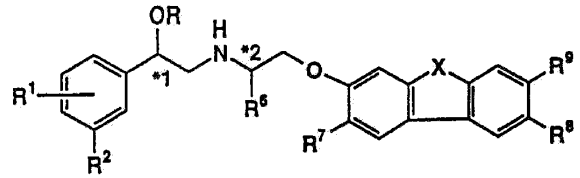


상기 식 중, R은 수소 원자를 나타내고, R^1은 수소 원자, 불소 원자, 염소 원자, 히드록시 또는 벤질옥시를 나타내며, R^2는 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로 (여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 디메틸아미노이고 $R^{6'}$은 수소 원자 또는 저급 알킬임)이고, R^4 및 $R^{4'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질임)를 나타내고, R^6은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타내고, 단 X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우 R^9는 수소 원자를 나타내고 R^7 및 R^8 중 어느 하나는 수소 원자를 나타내며 다른 하나는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 R^7과 R^8 모두는 수소 원자이고 R^9는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내며, *1은 부제 탄소 원자를 나타내고 *2는 R^6이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 의미한다.

청구항 4.

제2항에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식 중, R은 수소 원자를 나타내고, R^1은 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시 또는 벤질옥시를 나타내며, R^2는 히드록시메틸, NHR^3, $SO_2NR^4R^{4'}$ 또는 니트로(여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서, R^5는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$이고 $R^{6'}$은 수소 원자 또는 저급 알킬임)이고, R^4 및 $R^{4'}$은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있고, R^6은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타내고, 단 X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우 R^9는 수소 원자를 나타내고 R^7 및 R^8 중 어느 하나는 수소 원자를 나타내며 다른 하나는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 R^7과 R^8 모두는 수소 원자이고 R^9는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내며, *1은 부제 탄소 원자를 나타내고 *2는 R^6이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 의미한다.

청구항 5.

제2항에 있어서, 화학식 I에 있어서 R과 R^1 모두는 수소 원자를 나타내고, R^2는 히드록시메틸, NHR^3 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^3은 수소 원자, 메틸, SO_2R^5, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ (여기서 R^5는 저급 알킬, 벤질 또

는 NR ^{4}R $^{4'}$ 임)을 나타내고 R ^{4} 및 R $^{4'}$ 은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질일 수 있음)를 나타내는 화합물 또는 그의 염.

청구항 6.

제2항에 있어서, 화학식 I에 있어서 R이 수소 원자를 나타내고, R ^{1} 이 할로겐 원자 또는 히드록시를 나타내며, R ^{2} 가 NHSO $_{2}$R ^{5} 또는 SO $_{2}$NR ^{4}R $^{4'}$ (여기서, R ^{5} 는 저급 알킬, 벤질 또는 NR ^{4}R $^{4'}$ 이고 R ^{4} 및 R $^{4'}$ 은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질일 수 있음)를 나타내는 화합물 또는 그의 염.

청구항 7.

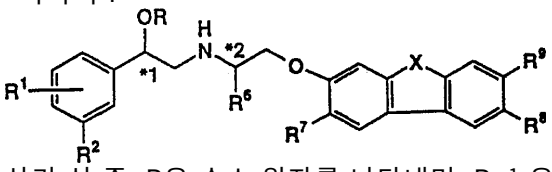
제2항에 있어서, (R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; (S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(3-히드록시-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(3-아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(6-아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(6-히드록시-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; (R)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; (S)-N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; N-메틸-3-[2-[2-(9H-카르바졸-2- 일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]벤젠술폰아미드; N-메틸-5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드; (R)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; (S)-N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드; N-[3-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(7-아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[3-[2-[2-(7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; N-[3-[2-[2-(7-아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]포름아미드; N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]포름아미드; N-[3-[2-[[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2R-일]아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미 노]-1-(4-히드록시-3-니트로페닐)에탄올; 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(3-아미노-4-히드록시페닐)에탄올; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]우레아; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]우레아; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]포름아미드; N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(벤질옥시)페닐]-N,N-디메틸술파미드; N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드; 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[3-(메틸아미노)-4-(벤질옥시)페닐]에탄올 및 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[3-(메틸아미노)-4-히드록시페닐]에탄올; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-2-프로판술폰아미드; 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(3-니트로페닐)에탄올; N'-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]-N,N-디메틸술파미드; 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(3-아미노페닐)에탄올; 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-[3-(히드록시메틸)-4-히드록시페닐]에탄올; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-3-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[3-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-4-히드록시페닐]메탄술폰아미드; (R)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미 드; (S)-N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드; N-[3-[2-[2-(6-아세틸아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(6-아세틸아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; (R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-글루오로페닐]메탄술폰아미드; (S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드; (R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드; (S)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드; N,N-디메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-요오도페닐]메탄술폰아미드; N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]-N,N-디메틸술파미드; N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]-N,N-디메틸술파미드; (R)-N-메틸-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시]벤젠술폰아미드; (R)-N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)

에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-(히드록시메틸) 페닐]메탄술폰아미드; (R)-N-[3-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드; (R)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]- 1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드; (S)-N'-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드; N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N'-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드; N-[3-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]페닐]메탄술폰아미드; (R)-N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-플루오로페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(7-아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드; N'-[5-[2-[2-(7-아세틸아미노플루오렌-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디메틸술파미드; N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-아미노페닐]-N-벤질-N-메틸술파미드; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-아미노페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시메틸페닐]메탄술폰아미드; N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-브로모페닐]메탄술폰아미드; N'-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에 틸]-2-히드록시페닐]-N-벤질-N-메틸술파미드 및 N'-[5-[2-[2-(9H-카르마졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-히드록시에틸]-2-히드록시페닐]-N,N-디에틸술파미드로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 8.

제2항에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 염.

<화학식 I>



상기 식 중, R은 수소 원자를 나타내며, R^1 은 수소 원자, 할로겐 원자 또는 히드록시를 나타내고, R^2 는 수소 원자를 나타내며, R^6 은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타내며, 단 X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우 R^9 는 수소 원자를 나타내며 R^7 및 R^8 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 R^7 및 R^8 모두는 수소 원자이고 R^9 는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내며, *1은 부제 탄소 원자를 나타내고 *2는 R^6 이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 의미한다.

청구항 9.

제8항에 있어서, 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(4-히드록시페닐)에탄올, 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(2-플루오로페닐)에탄올, 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-(2-히드록시페닐)에탄올, (R,R)-2-[N-[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2-일]아미노]-1-페닐에탄올, 2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올, (R)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올, (S)-2-[N-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올, 2-[N-[2-(3-아세틸아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올, 2-[N-[2-(3-아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올, 2-[N-[2-(3-히드록시-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올, 2-[N-[2-(6-아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올, 2-[N-[2-(6-아세틸아미노-9H-카르바졸-2-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올, 2-[N-[1-(9H-카르바졸-2-일옥시)프로판-2-일]아미노]-1-페닐에탄올 및 2-[N-[2-(디벤조푸란-3-일옥시)에틸]아미노]-1-페닐에탄올로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 10.

제1항에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식 중, R은 메틸을 나타내고, R^1 은 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내며, R^2 는 NHR^3 또는 $SO_2NR^4R^{4'}$ (여기서, R^3 은 SO_2R^5 (여기서, R^5 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^4R^{4'}$ 임)을 나타내고, R^4 및 $R^{4'}$ 은 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타낼 수 있음)를 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타내고, 단 X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우 R^9 는 수소 원자를 나타내고 R^7 및 R^8 중 어느

하나는 수소 원자를 나타내며 다른 하나는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 R^{7} 및 R^{8} 모두는 수소 원자이고 R^{9} 는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내며, *1은 부제 탄소 원자를 나타내고 *2는 R^{6} 이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 의미한다.

청구항 11.

제10항에 있어서, N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드, N-[5-[2-[2-(디벤조티오펜-3-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-히드록시페닐]메탄술폰아미드, N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-아미노페닐]메탄술폰아미드 및 N-[5-[2-[2-(9H-카르바졸-2-일옥시)에틸아미노]-1-메톡시에틸]-2-클로로페닐]메탄술폰아미드로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 12.

당뇨병, 비만 또는 고지혈증 중 어느 하나의 치료 또는 예방제용의, 제1항에 청구된 화합물 또는 그의 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약.

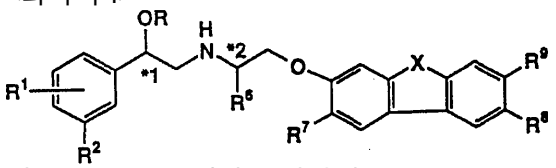
청구항 13.

제12항에 있어서, 제1항에 청구된 화합물 또는 그의 염을 유효 성분으로 하고 상기 유효 성분과 의약상 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물인 의약.

청구항 14.

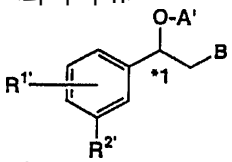
하기 화학식 II의 화합물과 하기 화학식 III의 화합물을 반응시키고, 보호기 A (단, R^{1} 이 벤질옥시이고 보호기 A가 벤질인 경우 보호기 A를 탈보호시키지 않음), A', A'' 및 A'''과 $R^{3'}$ 인 아미노기의 보호기 및 $R^{1'}$ 의 아세틸 보호기를 탈보호시키는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 I의 제조 방법.

<화학식 I>



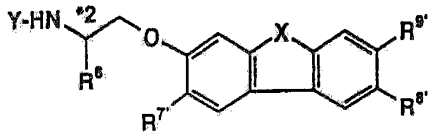
식중, R은 수소 원자를 나타내고, R^{1} 은 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노 또는 히드록시메틸을 나타내며, R^{2} 는 수소 원자, 히드록시메틸, NHR^{3}, $SO_2NR^{4}R^{4'}$, 또는 니트로를 나타내며, 여기서, R^{3} 은 수소 원자, 메틸, SO_2R^{5}, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ 를 나타내고, R^{5} 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^{4}R^{4'}$ 이고, $R^{6'}$ 은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, R^{4} 및 $R^{4'}$ 는 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타내고, R^{6} 는 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타내며, 단 X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 나타내는 경우 R^{9} 는 수소 원자를 나타내고 R^{7} 및 R^{8} 중 어느 하나는 수소 원자를 나타내며 다른 하나는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 R^{7} 과 R^{8} 모두는 수소 원자이고 R^{9} 는 수소 원자, 아미노, 아세틸아미노 또는 히드록시를 나타내며, *1은 부제 탄소 원자를 나타내고, *2는 R^{6} 이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 나타낸다

<화학식 II>



식중, $R^{1'}$ 는 수소 원자, 할로겐 원자, 보호기 A에 의하여 보호된 히드록실 기, 아세틸기에 의하여 보호된 아미노기 또는 아세틸기에 의하여 보호된 히드록시메틸기를 나타내고, $R^{2'}$ 는 수소 원자, 히드록실기가 보호기 A''에 의하여 보호된 히드록시메틸기, $NHR^{3'}$, $SO_2NR^{4}R^{4'}$ 또는 니트로를 나타내며, 여기서 $R^{3'}$ 는 아미노기의 보호기, 메틸, SO_2R^{5}, 포르밀 또는 $CONHR^{6'}$ 을 나타내고, R^{5} 는 저급 알킬, 벤질 또는 $NR^{4}R^{4'}$ 이고, $R^{6'}$ 은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, R^{4} 및 $R^{4'}$ 는 동일하거나 또는 서로 다를 수 있으며 각각 수소 원자, 저급 알킬 또는 벤질을 나타내고, R^{6} 는 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내며, A'는 히드록실기의 보호기를 나타내고, B는 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, *1은 부제 탄소 원자를 나타낸다.

<화학식 III>

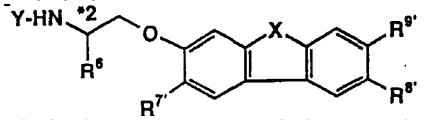


식중, Y는 수소 원자를 나타내고, R^{6} 는 수소 원자 또는 저급 알킬이며, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌이고, X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우, $R^{9'}$ 는 수소 원자이고 $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이며 다른 하나는 수소 원자, 아세틸아미노 또는 보호기 A'에 의하여 보호된 히드록실기이거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 모두는 수소 원자이고 $R^{9'}$ 는 수소 원자, 아세틸아미노 또는 보호기 A'에 의하여 보호된 히드록실기를 나타내며, *2는 R^{6} 이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 나타낸다.

청구항 15.

하기 화학식 III의 화합물.

<화학식 III>

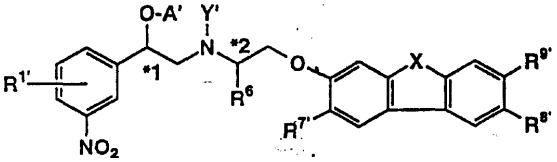


상기 식 중, Y는 수소 원자 또는 아미노의 보호기를 의미하고, R^{6} 는 수소 원자 또는 저급 알킬이며, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타내고, X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우 $R^{9'}$ 는 수소 원자이며 $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 수소 원자, 아세틸아미노 또는 보호기 A'에 의하여 보호된 히드록실기이거나, 또는 X가 메틸렌인 경우, $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 모두는 수소 원자이고 $R^{9'}$ 는 수소 원자, 아세틸아미노 또는 보호기 A'에 의하여 보호된 히드록실기를 나타내며, *2는 R^{6} 이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 나타낸다.

청구항 16.

하기 화학식 IV의 화합물.

<화학식 IV>



상기 식 중, $R^{1'}$ 은 수소 원자, 할로겐 원자, 보호기 A로 보호된 히드록실기, 아세틸기로 보호된 아미노기 또는 아세틸기로 보호된 히드록시메틸기를 나타내며, R^{6} 은 수소 원자 또는 저급 알킬을 나타내고, Y'은 수소 원자 또는 아미노기의 보호기를 나타내고, X는 2급 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 또는 메틸렌을 나타내며, 단 X가 2급 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자인 경우 $R^{9'}$ 은 수소 원자이고 $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 중 어느 하나는 수소 원자이고 다른 하나는 아세틸아미노 또는 보호기 A'로 보호된 히드록실기이거나, 또는 X가 메틸렌인 경우 $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 모두는 수소 원자이고 $R^{9'}$ 은 수소 원자, 아세틸아미노 또는 보호기 A'으로 보호된 히드록실기를 나타내며, A'은 히드록실기의 보호기를 나타내고, *1은 부제 탄소 원자를 나타내며 *2는 R^{6} 이 저급 알킬인 경우 부제 탄소 원자를 의미한다.