



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년01월19일
(11) 등록번호 10-1009472
(24) 등록일자 2011년01월12일

(51) Int. Cl.
C07C 323/56 (2006.01) C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7003045(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2002년06월12일
심사청구일자 2010년02월10일
(85) 번역문제출일자 2010년02월10일
(65) 공개번호 10-2010-0031549
(43) 공개일자 2010년03월22일
(62) 원출원 특허 10-2009-7009825
원출원일자(국제출원일자) 2002년06월12일
심사청구일자 2009년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/018388
(87) 국제공개번호 WO 2002/100341
국제공개일자 2002년12월19일
(30) 우선권주장
60/297,282 2001년06월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W01999011255 A1*
W02001040170 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
웰스테트 테라퓨틱스 코포레이션
미합중국, 20877 메릴랜드, 게이더스버그, 클로퍼
로드 930
(72) 발명자
샤르마, 샤리니
미국, 20877 메릴랜드, 게이더스버그, 브리스톨
다운스 드라이브 211
본, 볼스텔, 리드, 더블유.
미국, 20854 메릴랜드, 포토맥, 폭스 런 8310
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인세진

전체 청구항 수 : 총 9 항

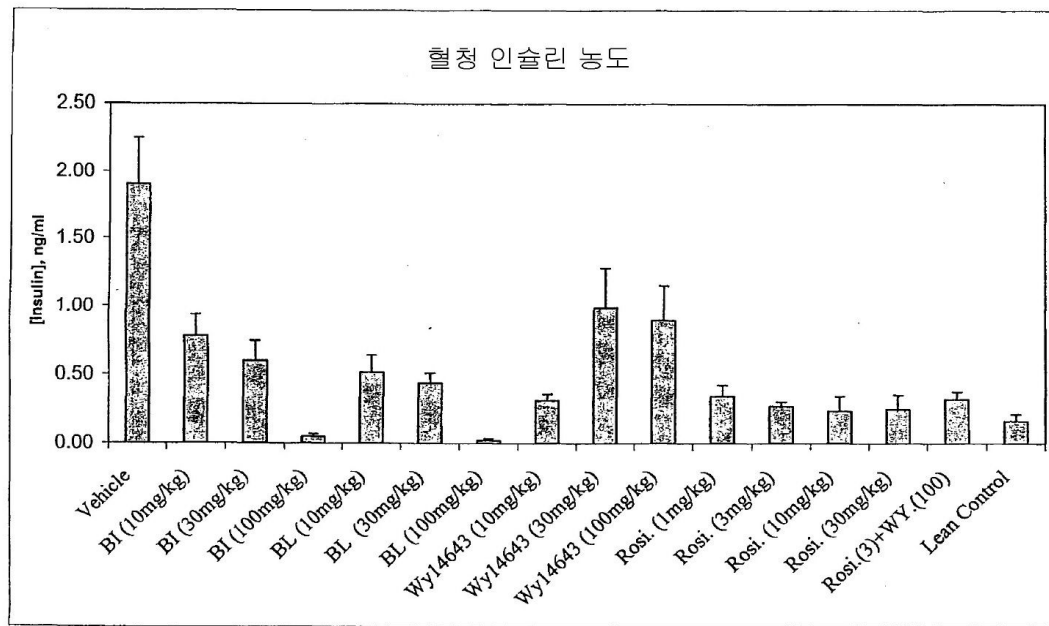
심사관 : 이지민

(54) 대사 질환의 치료용 화합물

(57) 요약

본 발명은 인슐린 내성증, 당뇨병, 고지혈증, 지방간 질환, 악태증, 비만, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증과 같은 다양한 대사 질환의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다.

대표도



(72) 발명자

호드지, 킬빈, 엘.

미국, 20724 메릴랜드, 라우렐, 미시시피 로드
8115

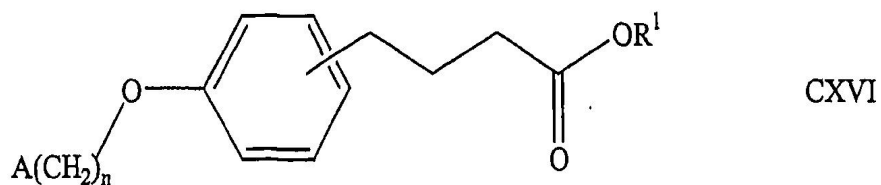
바마트, 마이클, 케이.

미국, 20854 메릴랜드, 포토맥, 폭스 런 8310

특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식 CXVI로 표시되는 화합물 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 화학식에서,

n은 1 또는 2;

R¹은 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬이고;

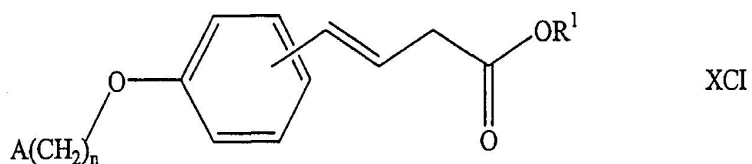
A는 2,6-디메틸페닐이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부티르산인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 염.

청구항 3

다음 화학식 XCI로 표시되는 화합물 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 화학식에서,

n은 1 또는 2;

R¹은 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬이고;

A는 2,6-디메틸페닐이다.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 화합물은 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-부테노산인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 염.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

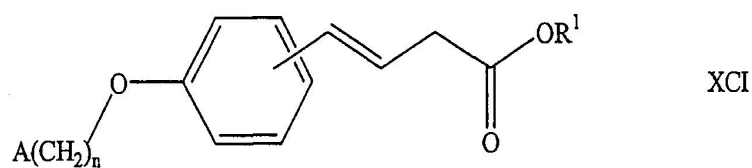
삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

다음 화학식 XCI 또는 CXVI의 화합물 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는, 인슐린 내성 그리고 타입 I 당뇨병과 타입 II 당뇨병을 포함하는 당뇨병으로 구성된 군으로부터 선택되는 증상의 치료; 또는 당뇨병에 부수되는 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 비만, 고혈압, 고지혈증, 지방간 질병, 신장병증, 신경병증, 망막증, 족궤양 또는 백내장의 치료 또는 발진 기회의 감소; 또는 고지혈증, 악태증 및 비만으로 구성된 군으로부터 선택되는 증상의 치료용 약학 조성물:

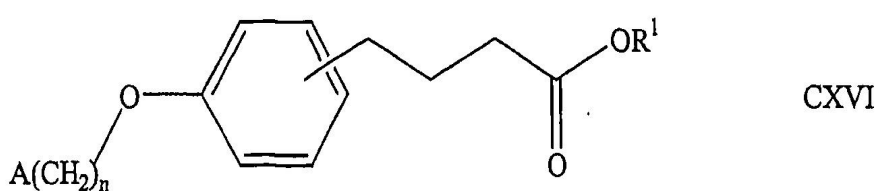


상기 화학식에서,

n은 1 또는 2;

R¹은 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬이고;

A는 2,6-디메틸페닐이다; 또는



상기 화학식에서,

n은 1 또는 2;

R¹은 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬이고;

A는 2,6-디메틸페닐이다.

청구항 46

제 45 항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물:

4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부티르산; 및

4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-부테노산.

청구항 47

청구항 47은(는) 실정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 46 항에 있어서, 상기 화합물은 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 48

제 45 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학 조성물은 경구 투여용으로 제제화된 것임을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 49

제 45 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학 조성물은 상기 화합물 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 1 mg 내지 400 mg을 함유하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 50

제 45 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학 조성물은 메트포민(metformin), 글루부라이드(gluburide), 글루코반스(GLUCOVANCE, 메트포민과 글루부라이드 제제의 결합), 아토르바스타틴(atorvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 심바스타틴(simvastatin), 클로피브레이트(clofibrate), 겐피프로질(gemfibrozil), 로시글리타존(rosiglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 아카보스(acarbose) 및 레파글리니드(repaglinide)로 구성되는 그룹으로부터 선택된 치료제와 결합되어 사용되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 대사 질환의 치료용 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 당뇨병은 질병을 및 사망율의 주요한 요인이다. 만성적으로 상승된 혈당량은 몸을 쇠약하게 하는 합병증을 유

발한다: 종종 투석 또는 신장 이식을 요구하는 신장병증; 말초 신경병증; 실명을 초래하는 망막증; 절단을 초래하는 다리 및 발의 궤양; 때때로 경변으로 발전하는 지방간 질병; 및 관상 동맥 질병 및 심근 경색에 대한 발병성.

[0003] 당뇨병에는 두가지 주요한 종류가 있다. 타입 I, 또는 인슐린-의존성 당뇨병 (IDDM)은 췌장섬의 인슐린-생성 베타 세포의 자가면역적 파괴에 의해 초래된다. 상기 질환은 보통 유아기 또는 사춘기에 발생한다. 상기 질환에 대한 치료는 주로 인슐린을 하루에 수회 주입하는 것으로 이루어져 있으며, 이 때 인슐린 투여량의 조절을 위해 혈당량을 수회 검사하고, 이는 과량의 인슐린이 저혈당을 초래하고 뇌 또는 다른 기능의 손상을 초래하기 때문이다.

[0004] 타입 II, 또는 비인슐린-의존성 당뇨병 (NIDDM)은 전형적으로 성인에게서 발전한다. NIDDM은 지방 조직, 근육 및 간과 같은 포도당-이용 조직이 인슐린의 작용에 대하여 내성을 갖는 것과 연관되어 있다. 초기에는, 췌장섬 베타 세포는 과량의 인슐린을 분비함으로써 보상을 한다. 궁극적인 소도 부전은 대상부전 및 만성적 고혈당증을 초래한다. 반대로, 중간정도의 소도 부전은 말초적 인슐린 내성을 앞지르거나 또는 동시에 발생한다. NIDDM의 치료에 유용한 여러군의 의약이 있다: 1) 직접적으로 인슐린 분비를 자극하지만, 저혈당을 유발하는 위험이 있는 인슐린 방출제; 2) 포도당-유도 인슐린 분비를 강화하지만 매 식사전에 섭취를 하여야 하는 식사 인슐린 방출제; 3) 간의 포도당신생 (이는 당뇨병에서 크게 상승된다)을 억제하는 메트포르민을 포함하는 비구아니이드; 4) 인슐린에 대한 말초적 반응성을 개선하지만, 체중증가, 부종 및 간독성과 같은 부작용을 갖는 티아졸리디논 유도제 로시글리타존 및 피오글리타존과 같은 인슐린 민감제; 5) 만성적 고자극 하에서 소도가 부전할 때 NIDDM의 말기에서 종종 요구되는 인슐린 주입.

[0005] 또한, 인슐린 내성은 상당한 고혈당 증세 없이 발생하기도 하며, 일반적으로 동맥경화, 비만, 고지질증 및 본태성 고혈압과 연관되어 있다. 상기 비정상 증세의 군을 "대사증" 또는 인슐린 내성증"을 구성한다. 또한, 인슐린 내성은 지방간과 연관되어 있으며, 이는 만성적 염증 (NASH: "비알코올성 지방간염"), 섬유증 및 경변증으로 발전할 수 있다. 축적적으로, 당뇨병을 포함하는 인슐린 내성증은 40세 이상 사람의 질병율 및 사망을 초래하는 주요한 많은 요인들의 기초가 된다.

[0006] 상기한 의약이 있음에도 불구하고, 당뇨병은 주요하고 증가하는 공중 건강 문제로 남아 있다. 당뇨병의 말기 합병 증세는 국가적 건강보호 자원의 큰 부분을 소비한다. 인슐린 내성의 주요한 결함 및 소도 부전을 효과적으로 치료할 수 있으면서 종래의 의약보다 부작용이 적은 신규 구강 투여식 유효 치료제에 대한 요구가 있다.

[0007] 현재에는, 지방간 질환에 대한 안전하고 효과적인 치료방법이 없다. 따라서, 이러한 치료는 중요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명에서는 인슐린 내성증, 당뇨병, 고지혈증, 지방간 질환, 악태증, 비만, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증과 같은 다양한 대사 질환의 치료에 유용한 화합물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기한 바와 같은 과제를 달성하기 위하여 본 발명에서는 이하의 발명의 실시를 위한 구체적인 내용 및 특허청구범위에 기재된 발명을 제공하고자 한다.

발명의 효과

[0010] 본 발명에 의하면 인슐린 내성증, 당뇨병, 고지혈증, 지방간 질환, 악태증, 비만, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증과 같은 다양한 대사 질환의 치료에 유용하다.

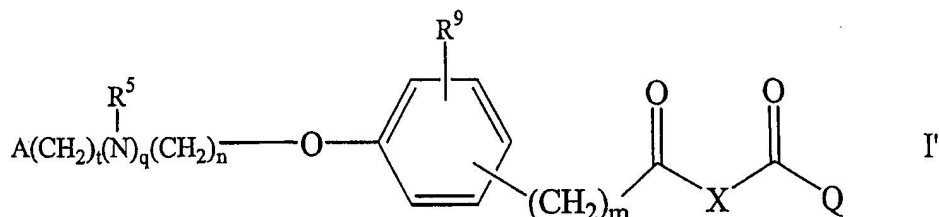
도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 부형제 (네가티브 대조군), 화합물 B1, 화합물 BL, Wy14643 또는 로시글리타존이 투여된 고지방-비육 C57B1/6J 마우스에서의 혈청 인슐린 농도를 보여주는 그래프이다.

도 2는 부형제 (네가티브 대조군), 화합물 B1, 화합물 BL, Wy14643 또는 로시글리타존이 투여된 고지방-비육 C57B1/6J 마우스에서의 혈청 렙틴 농도를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

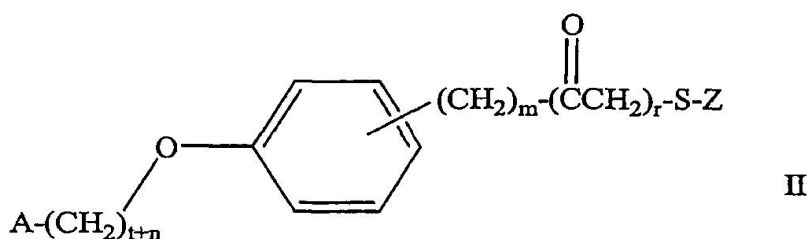
[0012] 본 발명은 다음 화학식 I'으로 표시되는 생물학적 활성제를 제공한다:



[0013]

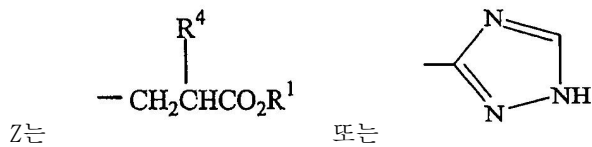
[0014] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2; m은 0 또는 1; q는 0 or 1; t는 0 또는 1; R⁵는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬; R⁹는 수소, 할로, 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시; A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알킬이며, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 하나 또는 두개의 고리 탄소는 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이고; 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 I'의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있고; 그리고 X는 -CH₂-이고, Q는 -OR¹이며, R¹은 에틸이고; 또는 X는 -CH₂CR¹²R¹³- 또는 -CH₂CH(NHAc)-이고, 상기 R¹² 및 R¹³ 각각은 독립적으로, 수소 또는 메틸이며, Q는 OR¹이고, R¹은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이며; 또는 X는 -CH₂CH₂-이고, Q는 NR¹⁰R¹¹이며, R¹⁰ 및 R¹¹ 중 하나는 수소, 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬 또는 히드록시이며, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬이고; 또는 R¹은 수소인 경우, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0015] 본 발명은 다음 화학식 II로 표시되는 생물학적 활성제를 제공한다:



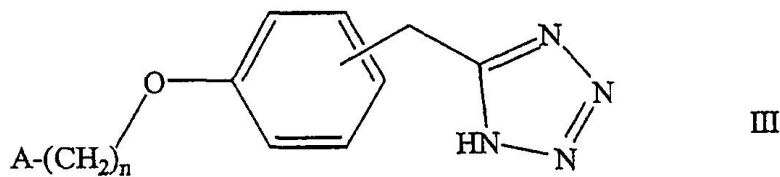
[0016]

[0017] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2; t는 0 또는 1; m은 0이고 r은 1이고 또는 m은 1이고 r은 0이며; A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알킬이며, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 하나 또는 두개의 고리 탄소는 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이고; 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 II의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있고; 그리고



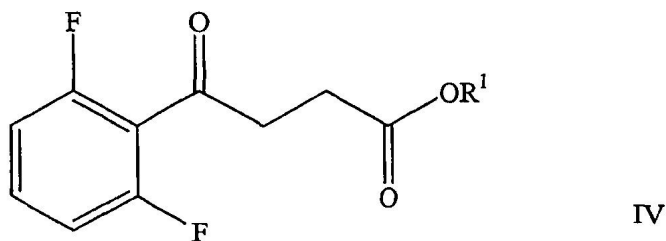
[0019] R¹은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; R⁴은 수소, -NHCOOC(CH₃)₃, -NHCH₃, 또는 -NHCH₂CH₃이며; 또는 R¹이 수소인 경우, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0020] 본 발명은 다음 화학식 III으로 표시되는 생물학적 활성제를 제공한다:



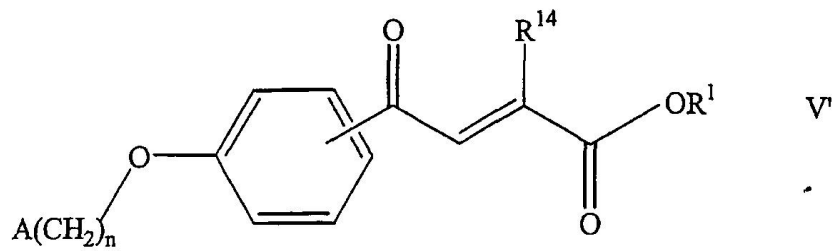
[0022] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2이고; A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알킬이며, 하나 또는 두개의 고리 탄소는 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이고; 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 III의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있다.

[0023] 본 발명은 다음 화학식 IV로 표시되는 생물학적 활성제를 제공한다:



[0025] 상기 화학식에서, R¹은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; 또는 R¹이 수소인 경우, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

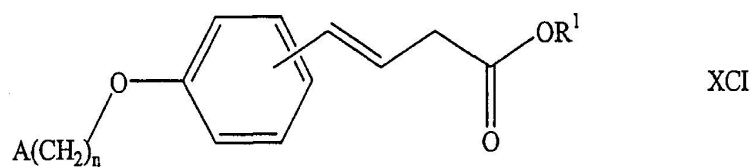
[0026] 본 발명은 다음 화학식 V'로 표시되는 생물학적 활성제를 제공한다:



[0027]

[0028] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2; R¹은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; R¹⁴는 히드록시 또는 수소이며; 그리고 A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알킬이며, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 하나 또는 두개의 고리 탄소는 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이고; 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 I의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있고; 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

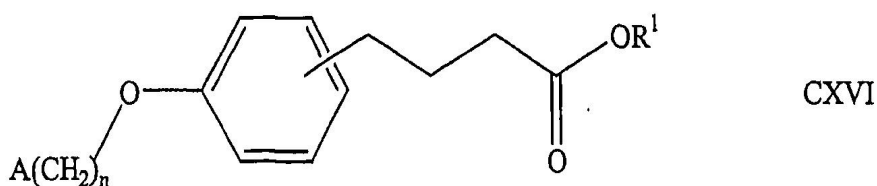
[0029] 본 발명은 다음 화학식 XCI로 표시되는 생물학적 활성제를 제공한다:



[0030]

[0031] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2; R¹은 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬이고; A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알킬이며, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 하나 또는 두개의 고리 탄소는 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이고; 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 I의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있고; 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

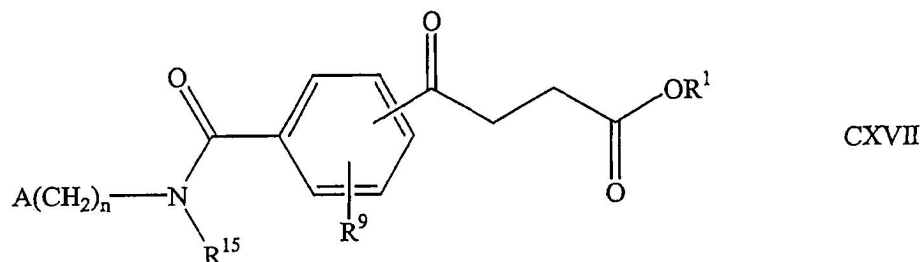
[0032] 본 발명은 다음 화학식 CXVI로 표시되는 생물학적 활성제를 제공한다:



[0033]

[0034] 상기 화학식에서, n 은 1 또는 2; R^1 은 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬이고; A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알킬이며, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 하나 또는 두개의 고리 탄소는 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이고; 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 I의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있고; 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0035] 본 발명은 다음 화학식 CXVII로 표시되는 생물학적 활성제를 제공한다:



[0036]

[0037] 상기 화학식에서, n 은 0, 1 또는 2; R^1 은 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬이고; R^{15} 은 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬이고; R^9 은 수소, 할로, 히드록시, 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알콕시이며; A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알킬이며, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 하나 또는 두개의 고리 탄소는 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이고; 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 I의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있고; 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0038] 상기한 본 발명의 생물학적 활성제는 하기하는 생물학적 활성 분석의 하나 또는 그 이상에서 활성을 나타내며, 상기 분석 시스템은 인간 당뇨병 및 인슐린 내성증의 구축된 동물 모델이다. 따라서, 상기 생물학적 활성제는 당뇨병 및 인슐린 내성증의 치료에 유용하다. 시험된 모든 예시적 화합물은 시험된 생물학적 활성 분석에서 활성을 나타내는 것이 입증되었다.

[0039] 본 발명은 인슐린 내성증, 당뇨병, 백내장, 고질혈증, 지방간 질병, 비만, 아테롬성 동맥경화증 또는 동맥경화증의 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 생물학적 활성제의 용도를 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 생물학적 활성제의 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 인슐린 내성증, 당뇨병, 백내장, 고질혈증, 지방간 질병, 비만, 아테롬성 동맥경화증 또는 동맥경화증의 치료방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 생물학적 활성제 및 생물학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0040] 본 발명은 신규 중간체를 제공하며, 상기 중간체는 본 발명의 생물학적 활성제의 제조에 유용하다. 또한, 본 발명은 상기 생물학적 활성제 및 중간체의 제조방법을 제공한다.

[0041] 본 명세서에서, 용어 "알킬"은 선형쇄 또는 가지형쇄의 알킬기를 의미한다. 특정수의 탄소원자를 갖는 것으로 표시된 알킬기는 특정 수의 탄소를 갖는 알킬기를 의미한다. 예를 들어, 세개의 탄소원자를 갖는 알킬은 프로필 또는 이소프로필이 될 수 있고; 네개의 탄소원자를 갖는 알킬은 n-부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 또는

t-부틸이 될 수 있다.

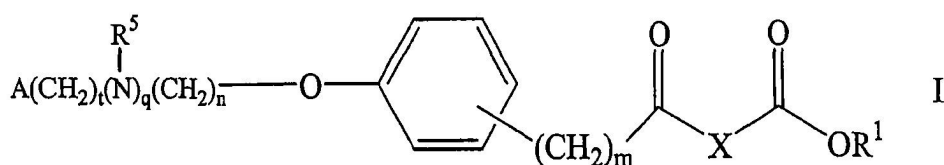
- [0042] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도 중 하나 또는 그 이상을 의미한다.
- [0043] 퍼플루오로메틸 또는 퍼플루오로메톡시에서 용어 "퍼플루오로"는 문제가 되는 기가 모든 수소원자 대신에 플루오린 원자를 갖는 것을 의미한다.
- [0044] 용어 "Ac"는 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ 기를 나타낸다.
- [0045] 본 발명의 생물학적 활성제의 예는 하기에 기재되어 있다. 이들 화합물은 화학명 또는 두자 코드로 본 명세서에서 기재된다:
- [0046] AA 4-(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0047] AB 4-(4-(2-메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0048] AC 3-[(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-메틸티오]프로피온산;
- [0049] AD 4-(4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0050] AE 4-(4-(4-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0051] AF 4-(4-((2-피리딜)-메톡시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0052] AG 4-(4-(벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0053] AH 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0054] AI 4-(4-(2-클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0055] AJ 4-(4-(2-(2-플루오로페닐)에톡시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0056] AK 에틸 4-(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트;
- [0057] AL 4-(4-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0058] AM 4-[4-(2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)에톡시)페닐]-4-옥소부티르산;
- [0059] AN 4-(3-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0060] AO 에틸 4-(3-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트;
- [0061] AP 에틸 4-(4-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트;
- [0062] AQ 에틸 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트;
- [0063] AR 4-(4-(2-(2-티에닐)에톡시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0064] AS 4-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소부티르산;
- [0065] AT 4-(4-(2,5-미메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0066] AU 4-(4-(2,5-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0067] AV 4-(4-(2,4-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0068] AW 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0069] AX 4-(4-((사이클로프로필)-메톡시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0070] AY 4-(4-(2-트리플루오로메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0071] AZ 3-[(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)메틸티오]프로피온산;
- [0072] BA 4-(2-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0073] BB 에틸 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)메틸-4-옥소부티레이트;

- [0074] BC 3-(2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소에틸)티오-(1H-1,2,4)-트리아졸;
- [0075] BD 5-[(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-메틸]-1H-테트라졸;
- [0076] BE (2RS) 2-(N-Boc) [2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-2-옥소에틸] 티오프로피온산;
- [0077] BF 에틸 2-히드록시-4-옥소-4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-브트-2-에노에이트;
- [0078] BG (2RS) 2-(N-아세틸)-4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0079] BH 4-(3-((사이클로프로필)-메톡시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0080] BI 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0081] BJ 4-(3-(2-플루오로-6-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0082] BK 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥실)페닐)-4-옥소부티레이트;
- [0083] BL 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산 소듐 염;
- [0084] BM 4-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0085] BN 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산 포타슘 염;
- [0086] BO 4-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0087] BP 4-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소-2,2-디메틸부티르산;
- [0088] BQ 4-(3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0089] BR 4-(3-((사이클로부틸)-메톡시)페닐)-4-옥소부티르산;
- [0090] BS 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부티르산;
- [0091] BT 4-[[4-(2,6-디메틸벤질옥시)-3-메톡시]페닐]-4-옥소부티르산;
- [0092] BU 4-[5-[N-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)아미노카르보닐]-2-메톡시]페닐]-4-옥소부티르산;
- [0093] BV 4-[5-[N-(2,6-디메틸벤질)아미노카르보닐]-2-메톡시]페닐]-4-옥소부티르산;
- [0094] BW 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄카르보히드록삼산;
- [0095] BX 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르아미드;
- [0096] BY 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-2-부테노산; 및
- [0097] BZ 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-부테노산.

[0098] 본 명세서에서 연결어 "포함하는"은 개방형이다. 이러한 용어를 이용하는 청구항은 그 청구항에 기재된 것뿐만 아니라 다른 구성요소도 포함할 수 있다.

[0099] **활성 화합물의 상세한 설명**

[0100] 화학식 I'의 활성제의 일 구현예에서, 상기 활성제는 다음의 화학식 I로 표시되는 화합물이다:



[0101]

[0102] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2; m은 0 또는 1; q는 0 or 1; t는 0 또는 1; R⁵는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알

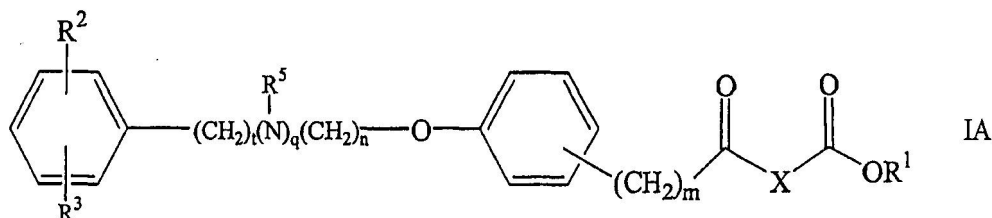
킬; R^9 은 수소, 할로, 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시; A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알킬이며, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 하나 또는 두개의 고리 탄소는 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이고; 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 I의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있고; 그리고 X는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 에틸이고; 또는 X는 $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH(NHAc)-$ 이고 R^1 은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이며; 또는 R^1 이 수소인 경우, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0103] 화학식 I의 활성제의 다른 구현예에서, 상기 A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고, 상기 각각의 할로는 독립적으로 플루오로 또는 클로로이다. 특정 구현예에서, 페닐고리 A 상의 각각의 할로 치환체는 플루오로이다. 보다 특정된 구현예에서, 페닐고리 A는 2개의 플루오로기에 의해 치환된다. 특정 구현예에서, 상기 알킬, 퍼플루오로알킬, 알콕시 또는 퍼플루오로알킬은 1개의 탄소원자를 갖는다.

[0104] 화학식 I의 활성제의 다른 구현예에서, 상기 A는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알킬이며, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 하나 또는 두개의 고리 탄소가 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이다. 특정 구현예에서, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 화학식 I의 나머지 부분에 공유결합된 고리 탄소에 인접한 하나 또는 두개의 고리 탄소가 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이다. 보다 특정된 구현예에서, 상기 A는 비치환된 사이클로프로필이다.

[0105] 화학식 I의 활성제의 다른 구현예에서, 상기 q는 1이고, R^5 는 메틸이다.

[0106] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 활성제는 다음 화학식 Ia로 표시되는 화합물이다:

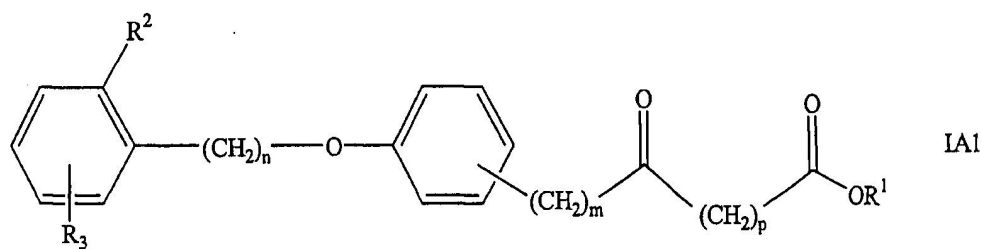


[0107]

[0108] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2; m은 0 또는 1; q는 0 or 1; t는 0 또는 1; R^2 및 R^3 는 수소, 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로부터 각각 독립적으로 선택되며; R^5 는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬; X는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 에틸이고; 또는 X는 $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH(NHAc)-$ 이고 R^1 은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이며; 또는 R^1 이 수소인 경우, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0109] 보다 특정된 구현예에서, 상기 R^1 은 수소 또는 에틸이다. 화학식 IA의 화합물의 예는 화합물 AM 및 화합물 BG를 포함한다.

[0110] 본 발명의 특정 구현예에서, 생물학적 활성제는 다음 화학식 Ia1로 표시되는 화합물이다:

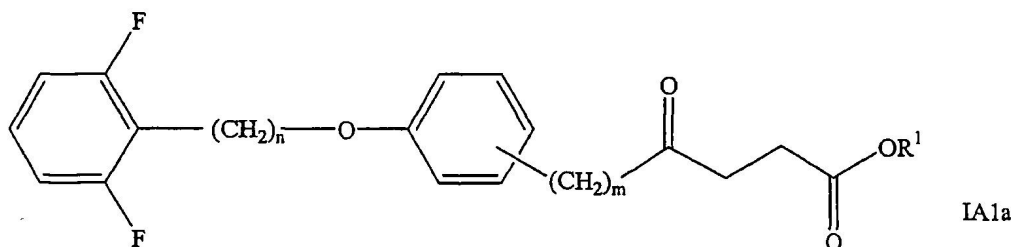


[0111]

[0112] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2; m은 0 또는 1; p는 1이고, R¹은 에틸이며; 또는 p는 2이고, R¹은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; R² 및 R³는 수소, 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로부터 각각 독립적으로 선택되며; 또는 R¹이 수소인 경우, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0113] 보다 특정된 구현예에서, 상기 R¹은 수소 또는 에틸이다. 보다 더 특정된 구현예에서, 상기 R² 및 R³ 중 하나는 수소 또는 할로이고 다른 하나는 할로이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AD, 화합물 AE 및 화합물 AI를 포함한다. 다른 보다 더 특정된 구현예에서, 상기 R²는 플루오로이고, R³는 수소이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AA, 화합물 AJ, 화합물 AK 및 화합물 AO를 포함한다. 다른 보다 더 특정된 구현예에서, 상기 R²는 플루오로이고, R³는 플루오로이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AU, 화합물 AV 및 화합물 BB를 포함한다.

[0114] 본 발명의 보다 특정된 구현예에서, 본 발명의 생물학적 활성제는 다음 화학식 Ia1a로 표시되는 화합물이다:

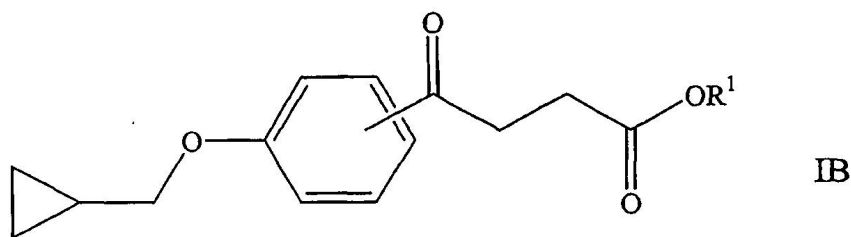


[0115]

[0116] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2; m은 0; R¹은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; 또는 R¹이 수소인 경우, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0117] 이러한 화합물의 예는 화합물 AH, 화합물 AQ, 화합물 AW 및 화합물 BA를 포함한다. 보다 특정된 구현예에서, 상기 R² 및 R³ 중 하나는 메틸, 메톡시 또는 퍼플루오로메틸이고 다른 하나는 수소 또는 메틸이다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 R²는 메틸, 메톡시 또는 퍼플루오로메틸이고 R³는 수소이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AB, 화합물 AL, 화합물 AN, 화합물 AP 및 화합물 AY를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 R²는 메틸이고 R³는 메틸이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AT 및 화합물 BI를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 R²는 수소이고 R³는 수소이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AG를 포함한다.

[0118] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 생물학적 활성제는 다음 화학식 Ib로 표시되는 화합물이다:

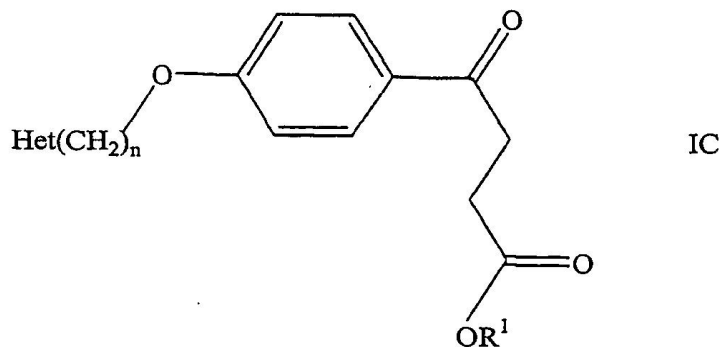


[0119]

[0120] 상기 화학식에서, R^1 은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; 또는 R^1 이 수소인 경우, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0121] 특정 구현예에서, 상기 R^1 은 수소 또는 에틸이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AX 및 화합물 BH를 포함한다.

[0122] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 생물학적 활성제는 다음 화학식 Ic로 표시되는 화합물이다:



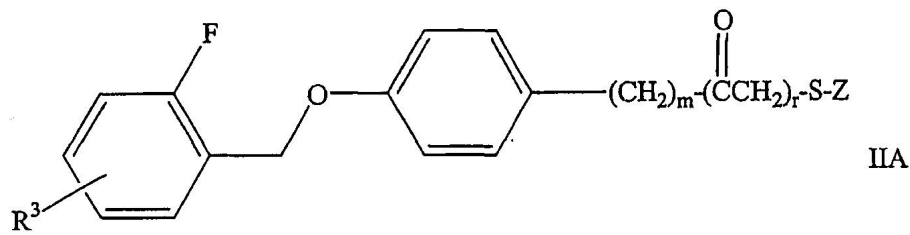
[0123]

[0124] 상기 화학식에서, n 은 1 또는 2; R^1 은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; 그리고 Het는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 Ic의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있다.

[0125] 특정 구현예에서, 상기 R^1 은 수소 또는 에틸이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AF 및 화합물 AR를 포함한다.

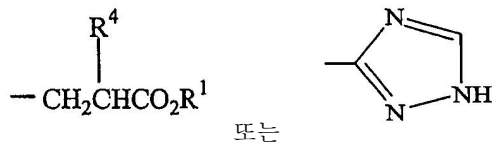
[0126] 화학식 II의 생물학적 활성제의 일 구현예에서, 상기 A는 3 내지 6 고리 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬로서, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 화학식 II의 나머지 부분에 인접한 하나 또는 두개의 고리 탄소가 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이다. 화학식 II의 생물학적 활성제의 다른 구현예에서, 상기 A는 비치환 또는 플루오로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이다.

[0127] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 생물학 활성제는 다음 화학식 IIa로 표시되는 화합물이다:



[0128]

[0129] 상기 화학식에서, m은 0 또는 1; r은 0 또는 1; Z는



[0130]

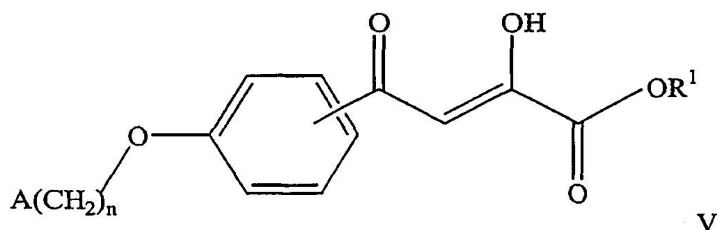
[0131] R¹은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; R⁴은 수소, -NHCOC(CH₃)₃, -NHCH₃, 또는 -NHCH₂CH₃이며; R³은 수소 또는 할로이고; 또는 R¹이 수소인 경우, 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0132] 특정 구현예에서, 상기 R¹은 수소 또는 에틸이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AC, 화합물 AZ, 화합물 BC 및 화합물 BE를 포함한다.

[0133] 화학식 III의 활성제의 일 구현예에서, 상기 A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 BD를 포함한다.

[0134] 화학식 IV의 활성제의 일 구현예에서, 상기 R¹은 수소 또는 에틸이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 AS를 포함한다.

[0135] 화학식 V'의 생물학적 활성제의 일 구현예에서, 상기 생물학적 활성제는 다음 화학식 V로 표시되는 생물학적 활성제이다:

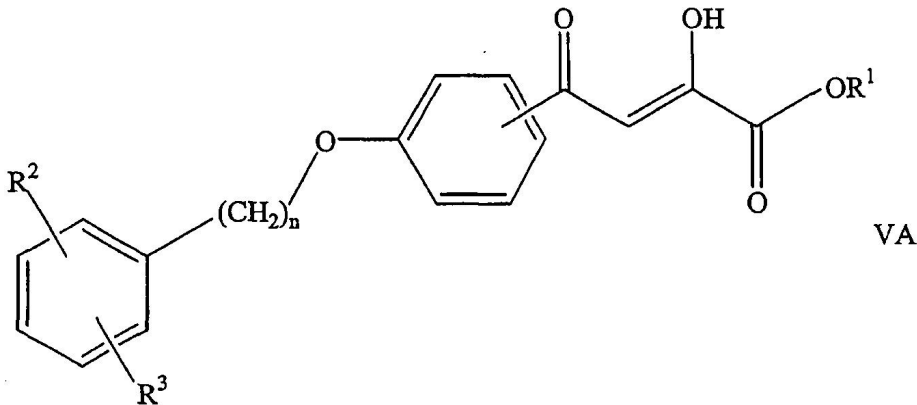


[0136]

[0137] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2; R¹은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; A는 비치환 또는 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 3 내지 6 고리 탄소원자를 갖는 사이클로알

킬이며, 상기 사이클로알킬은 치환되어 있지 않거나 또는 하나 또는 두개의 고리 탄소는 독립적으로 메틸 또는 에틸로 모노치환된 것이고; 또는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택되는 1 또는 2 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 멤버로 이루어진 헤테로방향족 고리이며, 상기 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 I의 화합물의 나머지 부분과 공유결합되어 있고; 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0138] 화학식 V의 생물학적 활성제의 일 구현예에서, 상기 생물학적 활성제는 다음 화학식 VA로 표시되는 생물학적 활성제이다:



[0139]

[0140] 상기 화학식에서, n 은 1 또는 2; R^1 은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이고; R^2 및 R^3 는 수소, 할로, 탄소원자 1 또는 2를 갖는 알킬, 퍼플루오로메틸, 탄소원자 1 내지 2를 갖는 알콕시 및 퍼플루오로메톡시로부터 각각 독립적으로 선택되며; 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

[0141] 특정 구현예에서, 상기 R^1 은 수소 또는 에틸이다. 이러한 화합물의 예는 화합물 BF를 포함한다.

[0142] 치료방법으로서의 용도

[0143] 본 발명은 인슐린 내성증 및 당뇨병 (타입 I 당뇨병 및 타입 II 당뇨병과 같은 일차 필수 당뇨병 및 이차 필수 당뇨병)으로 구성된 군으로부터 선택되는 증상을 갖는 포유동물의 치료방법을 제공하며, 상기 방법은 상술한 생물학적 활성제의 유효량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 방법에 따르면, 당뇨병의 증후를 감소시키거나 또는 당뇨병에 부수되는 증후인 아테롬성 동맥경화증, 비만, 고혈압, 고지혈증, 지방간 질병, 신장병증, 신경병증, 망막증, 족궤양 또는 백내장의 발전 기회를 감소시킬 수 있다. 또한, 본 발명은 상술한 생물학적 활성제의 유효량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 고지혈증의 치료방법을 제공한다. 실시예에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 고지혈증 동물의 혈청 트리글리세리드 및 자유 지방산을 감소시킨다. 또한, 본 발명은 상술한 생물학적 활성제의 유효량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 백내장의 치료방법을 제공한다. 더불어, 본 발명은 상술한 생물학적 활성제의 유효량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 비만의 치료방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 상술한 생물학적 활성제의 유효량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 아테롬성 동맥경화증 또는 동맥경화증의 치료방법을 제공한다. 본 발명의 활성제는 객체가 당뇨병 또는 인슐린 내성증을 갖고 있는 지 여부에 관계 없이 고지혈증, 지방간 질병, 백내장, 아테롬성 동맥경화증 또는 동맥경화증의 치료에 유효하다. 본 발명의 활성제는 전신성 투여의 통상적인 경로를 통해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 활성제는 구강 투여된다. 본 발명에 적용될 수 있는 다른 투여 경로는 직장, 비경구 (정맥내, 피하, 근육내 또는 복강내 주입), 주입 또는 비강을 포함한다.

[0144] 본 발명의 치료방법 및 용도 각각의 추가적인 구현예는 상술한 본 발명의 생물학적 활성제의 구현예들 중 하나를 투여하는 것을 포함한다. 불필요한 반복성을 피하기 위해, 각각의 생물학적 활성제 및 생물학적 활성제의 군은 반복 기재하지 않지만, 활성제들은 본 발명의 치료방법 및 용도의 상세한 설명에 삽입된다.

[0145] 본 발명의 화합물에 의해 치료되는 많은 질병 또는 질환은 두개의 넓은 카테고리에 포함된다: 인슐린 내성증 및 만성 고혈당증의 결과. 연료 대사의 비정상적 조절, 특히, 인슐린 내성 (이는 당뇨병 (계속적인 고혈당증) 없이 발생할 수 있다)은 다양한 증후를 수반하는 데, 이는 고질혈증, 아테롬성 동맥경화, 비만, 본태성 고혈압, 지방간 질병 (NASH: 비알코올성 지방간염), 및 특히 암 또는 전신성 염증 질환에서의 백내장을 포함한다. 또한, 백장은 타입 I 당뇨병 또는 말기 타입 II 당뇨병에서 발생한다. 조직의 연료 대상을 개선시킴으로써, 본 발명의 생물학적 활성제는 인슐린 내성에 수반하는 질병 및 증후를 예방하거나 또는 완화하는 데 유용하며, 이는 실시예에서 동물 모델로서 확인된다. 인슐린 내성에 수반하는 증상 및 증후의 일군은 개별적 환자에 공존할 수 있지만, 인슐린 내성에 의해 영향을 받는 다수의 생리학적 시스템의 감수성은 개인에 따라 차이가 있기 때문에 많은 대부분의 경우는 하나의 증후가 우수하다. 그럼에도 불구하고, 인슐린 내성은 많은 질병의 주요한 요인이 되기 때문에, 상기한 세포적 및 분자적 결함을 치료하는 의약은 인슐린 내성에 의해 초래되거나 또는 악화되는 기관계 내의 실질적인 증후의 예방 또는 완화에 유용하다.

[0146] 인슐린 내성 및 체장섭에 의한 부적절한 인슐린 생성이 충분히 심각한 경우, 만성적 고혈당증은 발생하며, 이는 타입 II 당뇨병 (NIDDM) 의 개시로 정의된다. 상술한 인슐린 내성과 관련된 대사적 질병뿐만 아니라, 고혈당증에 이차적인 질병 증후도 NIDDM의 환자에서 발생한다. 이는 신장병증, 말초 신경병증, 망막증, 미세혈관 질환, 체지의 궤양 및 단백질의 비효소적 글리코실화의 결과, 예컨대, 콜라겐과 다른 결합조직의 손상을 포함한다. 고혈당증의 지연은 당뇨병의 상기한 결과들의 개시속도 및 심각성을 감소시킨다. 실시예에 기재된 바와 같이, 본 발명의 생물학적 활성제 및 조성물은 당뇨병에서 고혈당증을 감소시키는 데 도움을 주기 때문에, 만성 고혈당증의 합병증세의 예방 및 완화에 유용하다.

[0147] 인간 및 비-인간 포유동물 모두 본 발명의 치료방법에 의해 치료될 수 있다. 특정 객체에 대한 본 발명의 특정 생물학적 활성제의 최적 투여량은 통상의 임상 시험자에 의한 임상 세팅에서 결정될 수 있다. 인슐린 내성, 당뇨병, 고지혈증, 지방간 질환, 백내장 또는 비만과 관련된 질환의 치료를 위해 인간에게 구강 투여하는 경우, 본 발명의 생물학적 활성제는 일반적으로 1일 1 mg 내지 400 mg이 투여되며, 1일에 한번 또는 두번 투여된다. 인간에게 구강 투여하는 경우, 화합물 AH의 바람직한 1일 투여량은 100 mg 내지 400 mg이고; 화합물 AW의 바람직한 1일 투여량은 30 mg 내지 300 mg이며; 화합물 BI의 바람직한 1일 투여량은 10 mg 내지 200 mg이다. 마우스에 구강 투여하는 경우, 본 발명의 생물학적 활성제는 체중 1 kg 당 일반적인 1일 투여량은 1 mg 내지 300 mg이다. 본 발명의 생물학적 활성제는 당뇨병 또는 인슐린 내성증에서 단독요법으로 이용될 수 있으며, 또는 상기한 질환에 유용한 다른 하나 또는 그 이상의 의약, 예컨대, 인슐린 방출제, 식사 인슐린 방출제, 비구아니드 또는 인슐린 자체와 함께 복합요법으로서 이용될 수 있다. 상기한 추가적인 의약은 표준 임상 방법에 따라 투여된다. 어떠한 경우에는, 본 발명의 생물학적 활성제는 다른 군의 의약의 효능을 개선하여, 만족스런 치료학적 결과로 환자에게 투여되는 상기 의약의 투여량을 낮출 수 있다 (따라서 독성을 낮출 수 있다). 대표적인 화합물에 대한 인간에서의 안전하고 유효한 구축된 투여량은 다음과 같다: 메트포르민 500 내지 2550 mg/일; 글리부리드 1.25 내지 20 mg/일; 글루코반스 (메트포르민 및 글리부리드의 혼합 조제) 1.25 내지 20 mg/일; 글리부리드와 250 내지 2000 mg/일 메트포르민; 아토르바스타틴 10 내지 80 mg/일; 로바스타틴 10 내지 80 mg/일; 프라바스타틴 10 내지 40 mg/일; 및 심바스타틴 5-80 mg/일; 클로피브레이트 2000 mg/일; 겐피브로질 1200 내지 2400 mg/일; 로시글리타존 4 내지 8 mg/일; 피오글리타존 15 내지 45 mg/일; 아카르보스 75-300 mg/일; 레파글리니드 0.5 내지 16 mg/일.

[0148] 타입 I 당뇨병: 타입 I 당뇨병 환자는 하루에 한번 또는 수회 인슐린을 자가-투여하여 주로 다루어지며, 인슐린 투여량 및 시간의 적합한 조절을 위해 자주 혈당량을 모니터링한다. 만성적 고혈당증은 신장병증, 신경병증, 망막증, 족궤양 및 조기 사망과 같은 합병증을 초래하며; 과도한 인슐린 투여에 의해 저혈당증은 비정상적인 인지 기능 및 의식상실을 초래할 수 있다. 타입 I 당뇨병 환자는 본 발명의 생물학적 활성제의 1 내지 400 mg/일, 예컨대 정제 또는 캡슐 제형의 화합물 AH 50 내지 400 mg/일로 치료되며, 단독 또는 분할 투여될 수 있다. 만족할 범위로 혈당량을 유지하는 데 필요한 인슐린의 투여량 또는 투여횟수를 감소시키고, 고혈당증에 피소드의 발병을 및 심각도를 감소시키는 것을 기대할 수 있다. 임상적 결과는, 당뇨병의 전형적인 합병증세의 감소된 발병을 및 심각도뿐만 아니라 혈당량 및 글리코실화된 헤모글로빈 (수개월 동안의 통한된 당조절 적합성의 지표)을 측정하여 모니터링된다. 본 발명의 생물학적 활성제는 소도 이식과 함께 투여될 수 있으며,

이는 소도 이식물의 항-당뇨 효능을 유지하는 데 도움을 준다.

[0149] 타입 II 당뇨병: 타입 II 당뇨병은 섭식 및 운동 프로그램 그리고 메트포르민, 글리부리드, 레파글리딘, 로시그리타존 또는 아카르보스와 같은 의약의 섭취에 의해 그들의 병이 다루어지며, 상기 의약은 어떠한 환자에서는 당혈 조절에 일정한 개선을 제공할 수 있지만, 상기 의약의 어떠한 것도 부작용이 반드시 수반되며 질병 발전 때문에 궁극적인 치료 실패가 있다. 소도 부전은 NIDDM 환자에서 시간이 경과함에 따라 발생되며, 이는 대부분의 환자에서 인슐린 주입을 필수적으로 요구한다. 본 발명의 생물학적 활성제 (다른 군의 항당뇨 약물과 함께 또는 없이)에 의한 매일 치료는 당혈 조절을 개선하며, 소도 부전 속도를 감소시키며, 당뇨병의 전형적 증후의 발병을 및 심각도를 감소시킬 것으로 기대된다. 또한, 본 발명의 생물학적 활성제는 증가된 혈청 트리글리세리드 및 지방산을 감소시키며, 결국 당뇨병 환자의 주요한 사망 요인인 심혈관계 질환의 위험을 감소시킨다. NIDDM의 치료를 위한 본 발명의 선택된 화합물에 대한 적합한 1일 투여량 범위 (단독 요법 또는 다른 항당뇨 의약과 혼합 요법으로)는 화합물 AH의 경우 50 mg 내지 400 mg, 화합물 AW의 경우 15 mg 내지 300 mg 또는 화합물 BI의 경우 5 mg 내지 200 mg이다. 당뇨병에 대한 다른 치료제의 경우와 같이, 최적 투여량은 필요, 임상적 효과, 및 부작용에 대한 민감성에 따라 개별적 환자에 대해 결정된다.

[0150] 고지혈증: 혈액내 상승된 트리글리세리드 및 자유 지방산 농도는 인구의 상당한 부분에 영향을 미치며 아테롬성 동맥경화 및 심근 경색의 주요한 위험 요소이다. 본 발명의 생물학적 활성제는 고지혈증 환자에서 순환하는 트리글리세리드 및 자유 지방산을 감소시키는 데 유용하다. 고트리글리세드증의 치료에 있어서, 본 발명의 선택된 화합물의 적합한 1일 투여량은 화합물 AH의 경우 50 mg 내지 400 mg, 화합물 AW의 경우 15 mg 내지 300 mg 또는 화합물 BI의 경우 5 mg 내지 200 mg이다. 고지혈증 환자는 종종 상승된 혈중 콜레스테롤 농도를 보이며, 이는 심혈관 질환의 위험을 증가시킨다. 본 발명의 생물학적 활성제뿐만 아니라 HMG-CoA 환원효소 억제제 ("스타틴")와 같은 콜레스테롤-저하 의약도 고지혈증 환자에게 투여될 수 있으며, 선택적으로 상기 두 유효성분을 동일한 약제학적 조성물에 혼입시켜 사용할 수 있다.

[0151] 지방간 질환: 인구의 상당 부분은 지방간 질환, 즉 비알코올성 지방간염 (NASH)에 의해 영향을 받고 있으며; NASH는 종종 비만 및 당뇨병에 수반된다. 지방간염, 간세포에 트리글리세리드 적의 존재는 간이 만성 염증 (염증성 백혈구의 침윤에 의해 생시료에서 검출됨)에 걸리기 쉽게 하며, 이는 섬유증 및 경변증을 유도한다. 지방간 질환은, 확정적인 진단을 위해 종종 생검을 요구하짐, 피로 및 간의 특정 부위에서의 통증을 포함하는 증후, 그리고 트랜스아미나아제 ALT 및 AST와 같은 간-특정 효소의 상승된 혈중 농도에 의해 일반적으로 검출되며, 이는 간세포 손상의 지표가 된다. 실시예에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물, 예컨대, 화합물 AW는 구축된 NASH 동물 모델(ob/ob 비만 마우스)에서 혈중 간 트랜스아미나아제 및 간 지방량을 감소시키며, 따라서, 지방간 질환의 치료에 유용하다. 지방간 질환의 치료에 대한 화합물 AW의 적합함 투여량 범위는 15 내지 300 mg/일 이다. 간 염증 및 지방량의 감소, 결과적으로 섬유증 및 경변증으로의 NASH의 발전의 지연, 정지 및 역전을 초래하는 효과를 기대할 수 있다.

[0152] 약제학적 조성물

[0153] 본 발명은 상술한 본 발명의 생물학적 활성제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물의 추가적 구현에는 상술한 본 발명의 생물학적 활성제의 구현예들 중 하나를 포함한다. 불필요한 반복성을 피하기 위해, 각각의 생물학적 활성제 및 생물학적 활성제의 군은 반복 기재하지 않지만, 활성제들은 본 발명의 약제학적 조성물의 상세한 설명에 삽입된다.

[0154] 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 구강 투여용이며, 예컨대, 정제, 피복 정제, 당제, 경성 또는 연성 젤라틴 캡슐, 용액, 유탁액 또는 현탁액의 제형을 갖는다. 일반적으로, 구강투여용 조성물은 상기한 생물학적 활성제의 1 mg 내지 400 mg을 포함한다. 하루에 하나 또는 두개의 정제, 피복 정제, 당의정 또는 젤라틴 캡슐을 섭취하는 것은 환자에게 용이한 것이다. 따라서, 바람직한 인간 치료용 구강 투여 조성물은 화합물 AH의 경우 50 mg 내지 400 mg, 화합물 AW의 경우 15 mg 내지 300 mg 또는 화합물 BI의 경우 5 mg 내지 200 mg을 포함한다. 그러나, 본 발명의 조성물은 다른 전신성 투여에 적합한 것으로 제제화될 수 있으며, 예컨대, 직장

투여용으로는 좌약 제형, 비경구 투여용으로는 주입 용액의 제형으로 또는 기강용으로 제제화될 수 있다.

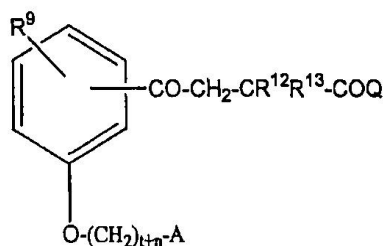
[0155] 약제학적 조성물의 제조를 위하여, 본 발명의 생물학적 활성제는 약제학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 처리된다. 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 그의 염 등은 정제, 피복정제, 당의정 및 경성 젤라틴 캡슐을 위한 담체로서 이용될 수 있다. 연성 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는, 예컨대, 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고상 및 액상의 폴리올이다. 연성 젤라틴 캡슐의 경우, 생물학적 활성제의 특성에 따라, 담체가 종종 필요 없다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체는, 예컨대, 물, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다. 좌약에 적합한 담체는, 예컨대, 천연 또는 강화된 오일, 왁스, 지방, 반고상 또는 액상의 폴리올 등이다.

[0156] 본 발명의 약제학적 조성물은 보존제, 용해제, 안정화제, 습윤제, 유탕제, 감미제, 착색제, 향료, 다양한 삼투압을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제를 추가적으로 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학 조성물은, 본 발명의 화합물과는 다른 기작으로 작용하는 항당뇨제 또는 저지혈증제와 같은 치료학적으로 유용한 다른 물질을 포함할 수 있다. 단일 제제에 본 발명의 화합물과 함께 혼입될 수 있는 것은, 메트포르민과 같은 비구아니드, 설포닐우레아 인슐린 방출제 글리부리드 및 다른 설포닐우레아 인슐린 방출제와 같은 인슐린 방출제, 아트로바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴 및 심바스타틴과 같은 "스타틴" HMG-CoA 환원효소 억제제와 같은 콜레스테롤 저하 의약, 클로피브레이트와 겐피브로질과 같은 PPAR-알파 아고니스트, 타이졸리딘디온 (예컨대, 로시글리타존과 피오글리타존)과 같은 PPAR-감마 아고니스트, 아카르보스 (전분 소화를 억제)와 같은 알파-글루코시다아제 억제제, 레파글리니드와 같은 식사 인슐린 방출제를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 단일 제제내 본 발명의 화합물과 혼입되는 보조제의 양은 표준 임상 방법에 이용되는 투여량에 따른다. 특정 대표적인 화합물의 구축된 안전 유효량은 상기한 바와 같다.

[0157] 반응 과정

[0158] 본 발명의 생물학적 활성제는 다음의 반응식에 따라 제조될 수 있다:

[0159] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$, q와 m은 0, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2, R⁹은 수소, 할로 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알콕시, Q는 $-\text{OR}^1$, R¹은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 1에 따라 화학식 VI의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0160]

[0161] 상기 화학식에서, A는 상술한 바와 같고, R¹은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬, R¹² 및 R¹³은 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0162] 반응식 1에서, A, t, n 및 R⁹은 상기한 바와 같다. R⁶은 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기이고, R¹² 및 R¹³은 독립적으로 수소 또는 메틸이며, Y는 이탈기이다.

[0163] 화학식 VI의 화합물은 트리페닐포스핀 및 디에틸 아조디카르복실레이트를 이용하여 VI와 VII의 미추노부 (Mitsunobu) 축합으로 단계 (a)에를 통하여 화학식 VIII의 화합물로 전환된다. 미추노부 반응에 이용되는 통상적인 조건은 단계 (a)의 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0164] 단계 (b)에서 화학식 VI의 화합물을 화학식 IX의 화합물로 에스테르화 또는 알킬화 하여 화학식 VIII의 화합물을 제조할 수 있다. 화학식 IX의 화합물에서, Y는 메실옥시, 토실옥시 또는 할리드와 같은 어떠한 통상적인 이탈기일 수 있다. 할리드 또는 이탈기와 반응하여 히드록실기의 통상적인 에스테르화가 반응 (b)를 실시하는 데 이용될 수 있다. 화학식 IX의 화합물이 용이하게 입수가능하다면, 단계 (b)의 반응은 바람직하게

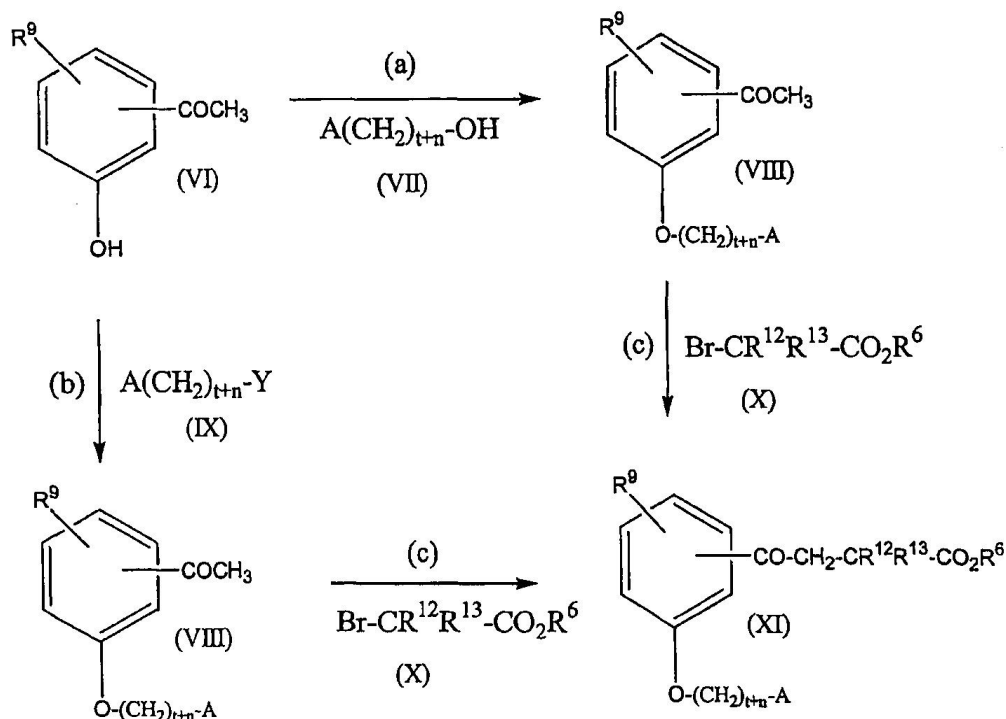
는 단계 (a)에 이어 실시된다.

[0165] 화학식 X의 화합물로 화학식 VIII의 화합물을 알킬화함으로써 화학식 VIII의 화합물은 화학식 XI의 화합물로 전환된다. 상기 반응은 통상적인 염기를 이용하여 실시되며, 이는 아세토페논을 3-케토 에스테르 (즉, 감마-케토 에스테르)로 전환시킨다. 상기 목적을 위한 통상적인 염기는 단계 (c)의 반응에서 이용될 수 있다. 상기 반응을 실시함에 있어서, 염기로서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 헥사메틸디실라잔의 알칼리금속 염을 이용하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 상기 반응은 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 내에서 실시된다: 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘 (5:1). 이러한 알킬화 반응에 대한 통상적인 조건들이 단계 (c)XI의 화합물의 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0166] 화학식 XI의 화합물은 R¹이 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬인 경우의 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XI의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 수소인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R¹이 수소인 화학식 I'의 화합물을 제조할 수 있다.

[0167] 일반화학식 VII의 화합물은 화학식 A-(CH₂)_{t+n}-CO₂H의 해당 산을 환원하여 제조될 수 있다. 상기 반응은 화학식 A-(CH₂)_{t+n}-CO₂H의 화합물을 메틸 요오다이드로 에스테르화 하고, 그런 다음 불활성 유기 용매, 예컨대, 테트라히드로푸란 내에서 리튬, 알루미늄 히드라이드와 같은 통상적인 염기를 사용하여 환원시켜 실시된다. 이러한 환원 반응에 통상적인 조건들이 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0168] (반응식 1)

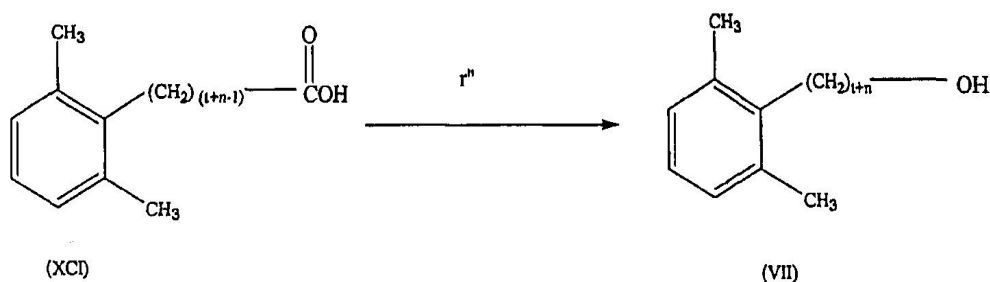


[0169]

[0170] A가 2,6-디메틸페닐인 화학식 VII의 화합물은 반응식 2에 따라 화학식 XCI의 화합물로부터 제조될 수 있다.

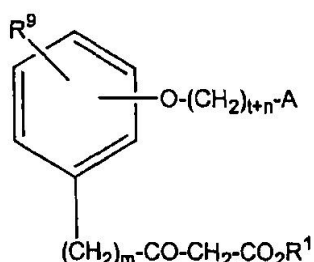
[0171] 반응식 2에서, 메틸 요오다이드에 의한 에스테르화 반응 그리고 이어지는 반응 (r")에 따른 알루미늄 히드라이드에 의한 환원에 의해, 화학식 XCI의 화합물은 반응식 화학식 VII의 화합물로 전환될 수 있다. 반응 (r")는 통상적인 환원제를 이용하여 실시될 수 있다. 상기 반응을 실시하는 데 있어서, 환원제로서 리튬 알루미늄 히드라이드를 이용하는 것이 바람직하다. 환원 반응에 통상적인 조건들은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0172] (반응식 2)



[0173]

[0174] X는 $-\text{CH}_2-$, q는 0, m은 1, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 3에 따라 화학식 XII의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0175]

[0176] 상기 화학식에서, A는 상술한 바와 같고, R^1 은 에틸, R^9 은 수소, 할로 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알콕시이다.

[0177] 반응식 3에서, A는 상기한 바와 같고, Y는 할리드, 메실옥시 또는 토실옥시와 같은 이탈기이다. Y^1 은 클로로이다.

[0178] 반응식 3에서, 단계 (d)에 따라 에탄올을 이용하여 화학식 XII의 화합물은 화학식 XII의 화합물의 에틸 에스테르로 전환된다. 산을 에틸 에스테르로 전환하는 통상적인 방법이 상기 반응을 실시하는 데에 이용될 수 있다.

[0179] 상술한 단계 (a) 또는 (b)의 반응과 관련된 개시 사항과 동일한 방식으로 화학식 XII의 화합물은 화학식 XIV의 화합물로 전환될 수 있다.

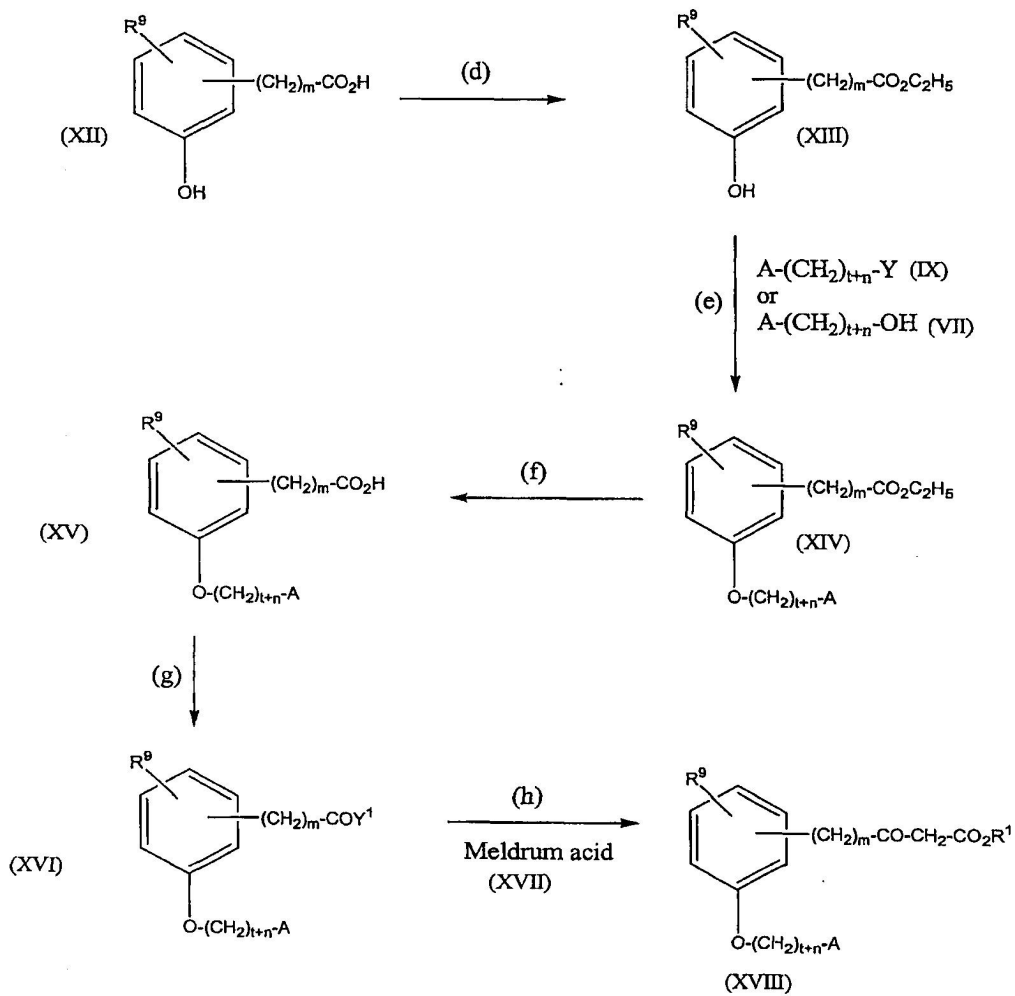
[0180] 단계 (b)에서, 화학식 XIV의 화합물은 가수분해되어 화학식 XV의 화합물을 생성한다. 에스테르를 가수분해하는 염기성 가수분해에 대한 통상적인 방법은 상기 방법을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0181] 티올닐 클로라이드와의 반응에 의해 단계 (g)의 반응을 통해 화학식 XV의 화합물이 화학식 XVI의 산 클로라이드로 전환된다. 산을 산 할리드로 전환하는 통상적인 방법은 단계 (g)를 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0182] 화학식 XVII의 화합물은 화학식 XVI의 산 클로라이드와 반응하여 단계 (h)를 통해 화학식 XVIII의 화합물을 생성한다. 통상적인 염기는 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있으며, 바람직하게는 염기는 피리딘이다. 생성된 아실화 펄드럼산은 분리되어 않았고, 대신에 무수 에탄올에서 환류되어 2-케토에스테르를 생성하였다. 단계 (h)를 실시하는 데 통상적인 조건들이 이용될 수 있다.

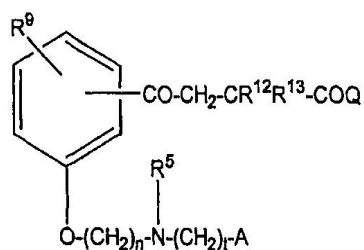
[0183] 화학식 XVIII의 화합물은 R^1 이 에틸인 화학식 I의 화합물이다.

[0184] (반응식 3)



[0185]

[0186] q 는 1, R^5 는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬기이고, X 는 $-\text{CH}_2\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$, m 는 0, t 는 0 또는 1, 그리고 n 은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 4에 따라 화학식 XIX (t 와 A 는 상기한 바와 같다)의 화합물로부터 제조될 수 있다:



[0187]

[0188] 상기 화학식에서, A 는 상기한 바와 같고, R^1 은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이며, R^{12} 및 R^{13} 각각은 독립적으로, 수소 또는 메틸이며, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시이고, Q 는 OR^1 이고, R^1 은 수소 또는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이다.

- [0189] 반응식 4에서, A, t, n, R^1 , R^9 , R^{12} , R^{13} 및 R^5 는 상기한 바와 같다. R^6 는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기이고, Y^1 은 클로로이다.
- [0190] 반응식 4에서, 화학식 XIX의 화합물은 단계 (i)에 따라 메실화되어 화학식 XX의 화합물들을 제공한다. 메실화를 실시하는 통상적인 조건들이 이용될 수 있다. 이어, 화학식 XX의 화합물은 화학식 XXI의 화합물과 함께 가열되어 화학식 XXII의 화합물을 생성한다. 아미노 알코올을 제조하는 통상적인 조건들이 단계 (j)에서 이용될 수 있다.
- [0191] 화학식 XXII의 화합물에서, 단계 (k)에 따라 화학식 XXII의 화합물은 티오닐 클로라이드로 처리되어 알코올은 클로로로 대체되어 화학식 XXIII의 화합물이 생성된다. 알코올을 할로로 대체하는 통상적인 방법이 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.
- [0192] 반응식 (1)에 따라 용매로서 디메틸포름아미드를 이용하여 염기의 존재하에서, 화학식 XXII의 화합물은 화학식 VI의 화합물과 반응하여 화학식 XXIV의 해당하는 화합물을 생성한다. 화학식 VI의 화합물에서 치환체의 위치는 화학식 XXIV의 화합물에서의 치환체의 위치를 결정한다. 염기 (바람직하게는 포타슘 카보네이트)의 존재하에서 할리드에 의한 히드록실기의 에테르화의 통상적인 방법은 단계 (1)의 실시예에 이용될 수 있다. 단계 (m)에 따라 염기 (예, 리튬 헥사메틸디실란 또는 소듐 헥사메틸디실란)로서 알칼리금속 실릴 아미드의 존재하에서 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 X의 화합물로 알킬화하여, 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 XXV의 화합물로 전환한다. 상기 반응은 반응식 1에 기재된 방식과 동일하게 실시한다.
- [0193] 화학식 XXV의 화합물은 R^1 이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XXV의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물을 제조할 수 있다.

단계 (n)을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0202] 화학식 XXVI의 화합물을 에탄올내 화학식 XXVII의 화합물의 소듐염으로 처리하여 단계 (o)에 따라 화학식 XXVIII의 화합물은 화학식 XXIX의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 알킬화 반응에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

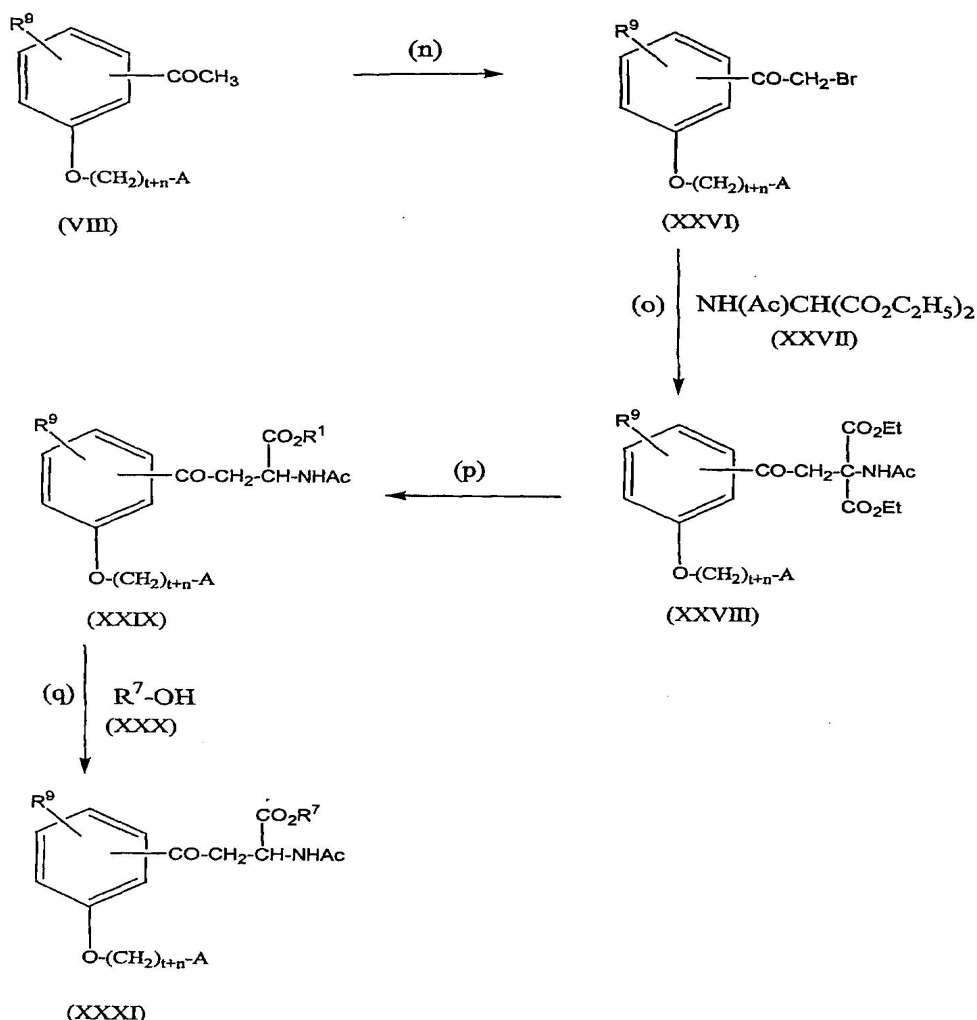
[0203] 소듐 히드록시드의 4 당량을 이용하여 탈에스테르화 반응을 시킴으로써 단계 (p)에 따라 화학식 XXVIII의 화합물은 화학식 XXIX의 화합물로 전환된다. 초기 모노 탈에스테르화 반응이 관찰되었으며, 이어 잔여 에틸 에스테르의 느린 가수분해가 이루어진다. 용매의 제거 및 아세트산 내에서의 잔여물의 항온처리는 화학식 XXIX의 화합물을 생성한다.

[0204] 화학식 XXIX의 화합물은 R¹이 수소인 화학식 I'의 화합물이다.

[0205] 탈수축합제로서 N,N-디시클로헥실카보디이미드를 이용하여 화학식 XXX의 화합물로 카복실산을 에스테르화함으로써, 화학식 XXIX의 화합물은 화학식 XXXI의 화합물로 전환될 수 있으며, R⁷은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬쇄이다. 상기 반응에 대한 통상적인 조건은 단계 (q)를 실시하는 데 이용될 수 있다.

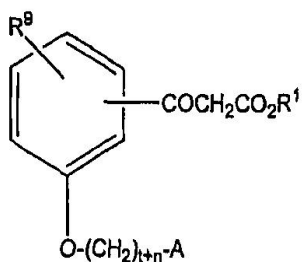
[0206] 화학식 XXXI의 화합물은 R¹이 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬쇄인 화학식 I'의 화합물이다.

[0207] (반응식 5)



[0208]

[0209] X는 -CH₂-, q 및 m은 0, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 6에 따라 화학식 LX의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0210]

[0211] 상기 화학식에서, t, n, 및 A는 상기한 바와 같고, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시이고, R^1 은 에틸이다.

[0212] 반응식 6에서, A, t, R^9 및 n는 상기한 바와 같고, Y은 이탈기이고, Y^1 은 클로로이다.

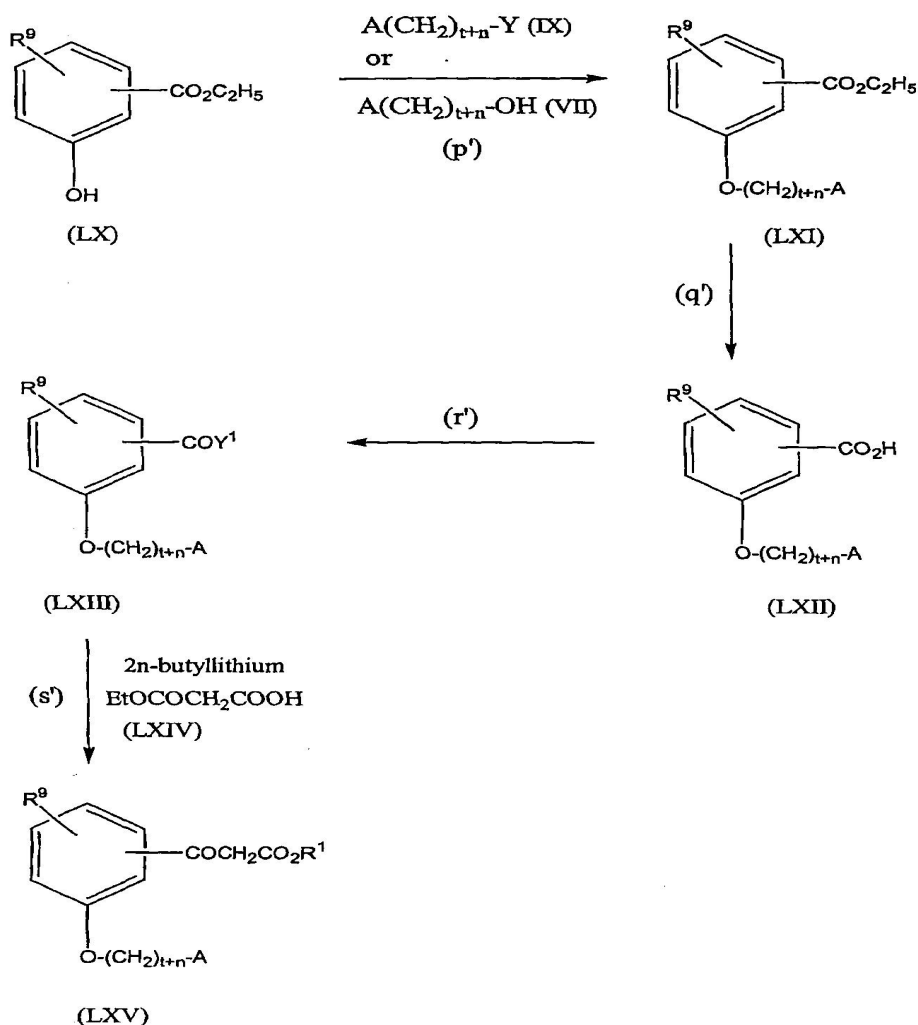
[0213] 반응식 6에서, 화학식 LX의 화합물은 반응식 1의 단계 (a) 또는 (b)의 기재사항과 동일한 방식에 따라 화학식 LXI의 화합물로 전환된다.

[0214] 단계 (q')에서, 화학식 LXI의 화합물은 반응식 3의 단계 (f)의 기재사항과 동일한 방식에 따라 가수분해되어 화학식 LXII의 화합물을 생성한다.

[0215] 반응식 3의 단계 (g)에 기재된 사항과 동일한 방식에 따라 단계 (r')을 통해서 화학식 LXII의 화합물은 화학식 LXIII의 화합물로 전환된다.

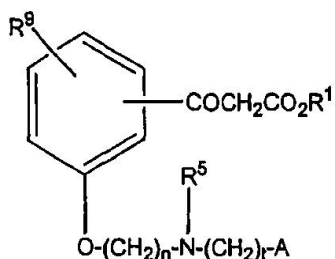
[0216] 화학식 LXIV의 화합물은 저온에서 2 당량의 n-부틸리튬과 반응하고 이어 화학식 LXIII의 화합물이 첨가되어 화학식 LXV의 화합물을 생성한다 (Weirenga, W.; Skulnick, H.I.J.O.C. 1979, 44, 310-311). 화학식 LXV의 화합물은 R^1 이 에틸인 화학식 I의 화합물이다.

[0217] (반응식 6)



[0218]

[0219] q 는 1, R^5 은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기, X 는 $-\text{CH}_2-$, m 은 0, t 는 0 또는 1, 그리고 n 은 1 또는 2인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 7에 따라 화학식 LX의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0220]

[0221] 상기 화학식에서, A 는 상기한 바와 같고, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시이고, R^1 은 에틸이다.

[0222] 반응식 7에서, A , t , R^9 및 n 는 상기한 바와 같고, Y^1 은 클로로이고, R^5 은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기다.

[0223] 반응식 7에서, 화학식 LX의 화합물은 화학식 XXIII의 화합물 (반응식 4에 기재된 것과 동일하게 제조됨)과 반응하여 단계 (t')을 통하여 화학식 LXVI의 화합물을 생성한다. 상기 반응은 반응식 4의 단계 (1)의 기재사항과

동일한 방식에 따라 실시된다.

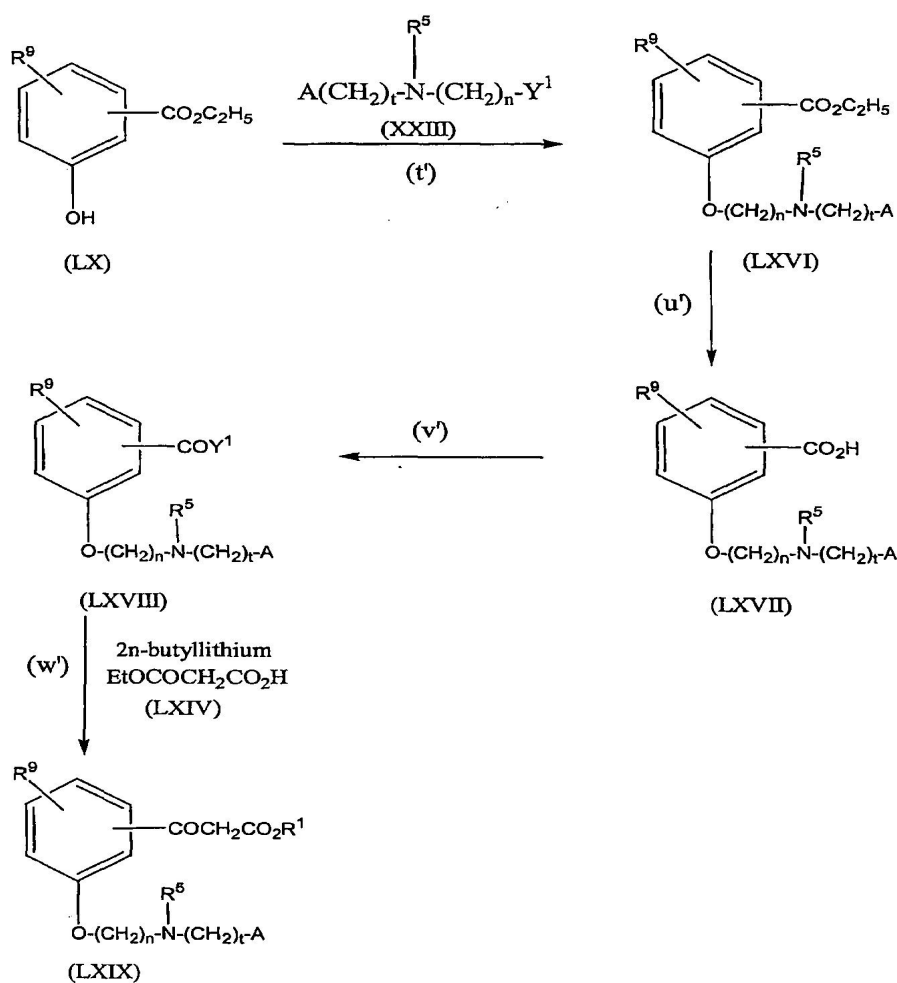
[0224] 단계 (u')에서, 화학식 LXVI의 화합물은 반응식 3의 단계 (f)의 기재사항과 동일한 방식에 따라 가수분해되어 화학식 LXVII의 화합물을 생성한다.

[0225] 반응식 3의 단계 (g)에 기재된 사항과 동일한 방식에 따라 단계 (v')을 통해서 화학식 LXVII의 화합물은 화학식 LXVIII의 화합물로 전환된다.

[0226] 화학식 LXIV의 화합물은 저온에서 2 당량의 n-부틸리튬과 반응하고 이어 화학식 LXIII의 화합물이 첨가되어 화학식 LXV의 화합물을 생성한다 (Weirenga, W.; Skulnick, H.I.J.O.C. 1979, 44, 310-311).

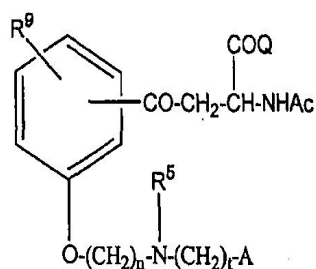
[0227] 화학식 LXIX의 화합물은 R¹이 2개의 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다.

[0228] (반응식 7)



[0229]

[0230] q는 1, R⁵은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기, R¹은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기, R⁹은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, Q는 -OR¹이며, R¹은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기, X는 -CH₂CH(NHAc)-, m은 0, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 8에 따라 화학식 VI의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0231]

[0232] 상기 화학식에서, t, n, A 및 R¹는 상기한 바와 같다.

[0233] 반응식 8에서, t, n, A, R⁹ 및 R¹는 상기한 바와 같다. R⁷은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이다. R⁵은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기이다. Y¹은 클로로이다.

[0234] 화학식 XXIV의 화합물은 반응식 4의 단계 (1)의 기재사항과 동일한 방식으로 제조될 수 있다.

[0235] 단계 (x')에 따라 화학식 XXIV의 화합물을 CuBr₂로 처리하여 메틸 케톤 부분을 선택적 브롬화하여 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 LXX의 화합물로 전환한다. 메틸 케톤을 1-브로모케톤으로 전환하는 선택적 브롬화 조건은 단계 (x')을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0236] 화학식 LXX의 화합물을 에탄올내 화학식 XXVII의 화합물의 소듐염으로 처리하여 단계 (y')에 따라 화학식 LXX의 화합물은 화학식 LXXI의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 알킬화 반응에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

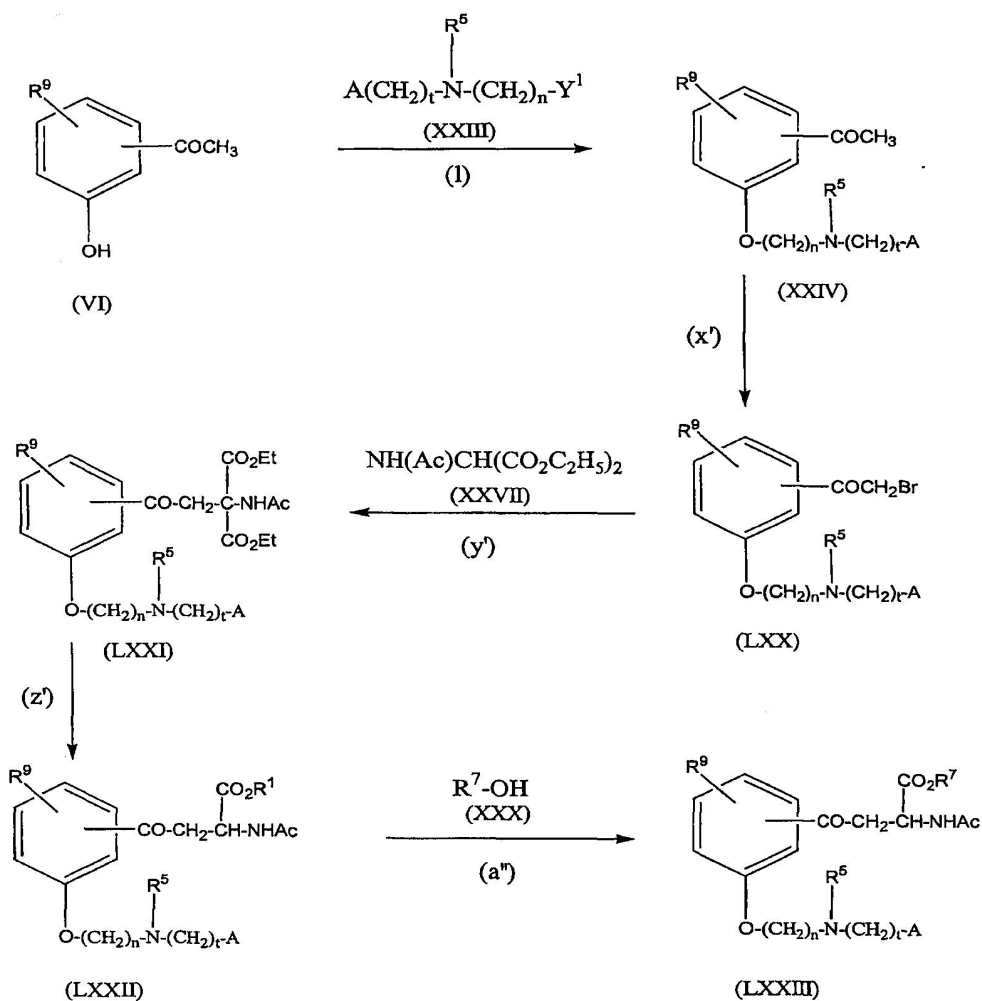
[0237] 소듐 히드록시드의 4 당량을 이용하여 탈에스테르화 반응을 시킴으로써 단계 (z')에 따라 화학식 LXXI의 화합물은 화학식 LXXII의 화합물로 전환된다. 초기 모노 탈에스테르화 반응이 관찰되었으며, 이어 잔여 에틸 에스테르의 느린 가수분해가 이루어진다. 용매의 제거 및 아세트산 내에서의 잔여물의 향온처리하는 화학식 LXXII의 화합물을 생성한다.

[0238] 화학식 LXXII의 화합물은 R¹이 수소인 화학식 I'의 화합물이다.

[0239] 탈수축합제로서 N,N-디시클로헥실카보디이미드를 이용하여 화학식 XXX의 화합물로 카복실산을 에스테르화함으로써, 화학식 LXXII의 화합물은 화학식 LXXIII의 화합물로 전환될 수 있으며, R⁷은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬쇄이다. 상기 반응에 대한 통상적인 조건은 단계 (a'')를 실시하는 데 이용될 수 있다.

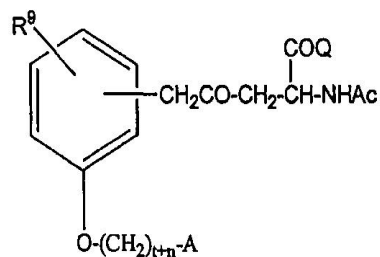
[0240] 화학식 LXXIII의 화합물은 R¹이 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬쇄인 화학식 I'의 화합물이다.

[0241] (반응식 8)



[0242]

[0243] X는 $-CH_2CH(NHAc)$, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, Q는 $-OR^1$ 이며, R^1 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기, m은 1, q는 0, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 9에 따라 화학식 LXXIV의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0244]

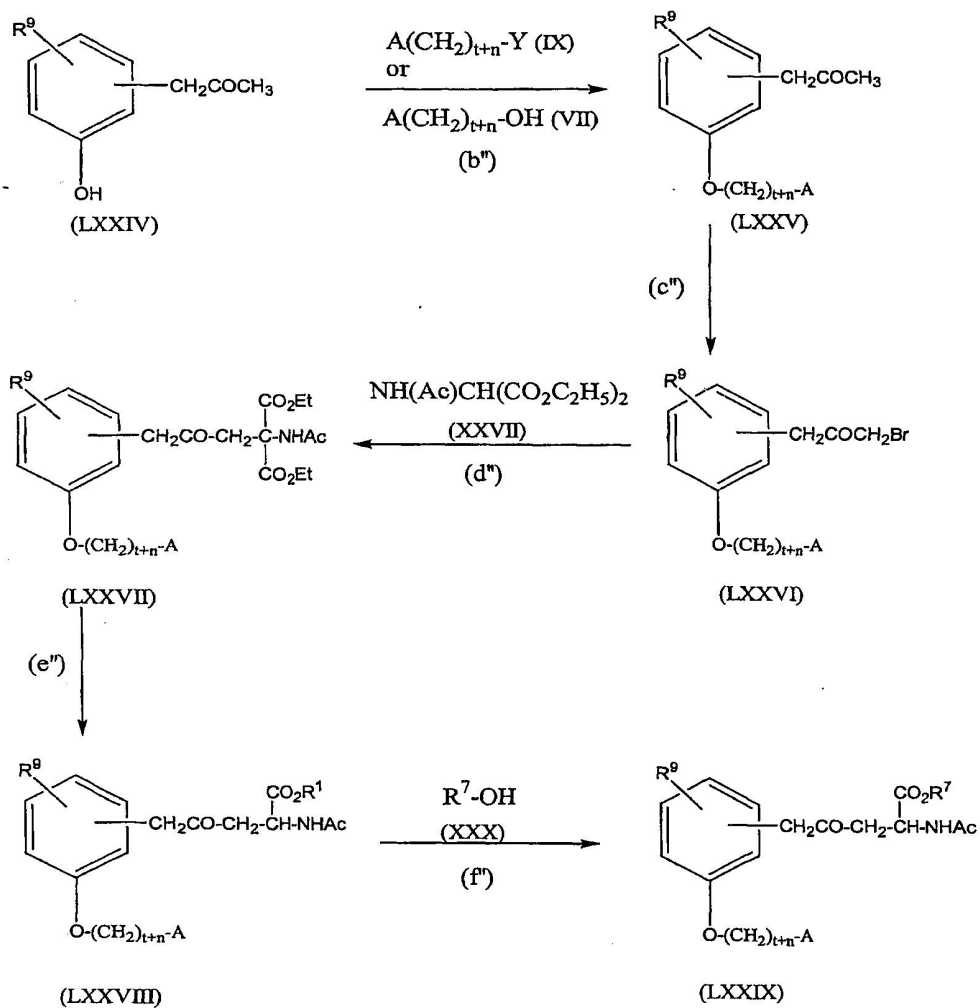
[0245] 상기 화학식에서, A는 상기한 바와 같고, R^1 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이다.

[0246] 반응식 9에서, t, n, A, R^9 및 R^1 은 상기한 바와 같다. R^7 은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이다. R^5 은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기다.

[0247] 화학식 LXXIV의 화합물은 Murphy 등 J.C.S.Perkin 1, 1980, 1555-1566에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

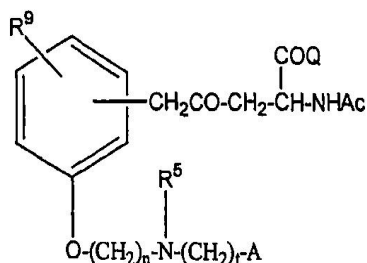
- [0248] 화학식 LXXIV의 화합물은, 반응식 1의 단계 (a)에 기재된 사항과 동일한 방법을 이용하여 화학식 VII의 화합물을 이용하거나 또는 알킬화를 위한 염기로서 포타슘 카보네이트를 이용하여 화학식 IX의 화합물을 이용하여, 단계 (b")에 따라 알킬화되어 화학식 LXXV의 화합물을 생성할 수 있다. 상기 반응은 반응식 4의 단계 (1)에 기재된 사항과 동일한 방식으로 실시된다.
- [0249] 단계 (c")에 따라 0℃에서 아세트산내 30 wt% HBr을 점적하여 화학식 LXXV의 화합물을 선택적으로 브롬화함으로써 화학식 LXXVI의 화합물을 얻는다. 선택적으로 치환된 아세톤을 1-브로모아세톤으로 전환하는 통상적인 방법은 단계 (c")를 실시하는 데 이용될 수 있다.
- [0250] 화학식 LXXVI의 화합물은, 반응식 5의 단계 (o)에 기재된 사항과 동일한 방식에 따라 단계 (d")을 통하여 화학식 LXXVII의 화합물로 전환된다.
- [0251] 소듐 히드록시드의 4 당량을 이용하여 탈에스테르화 반응을 시킴으로써 단계 (e")에 따라 화학식 LXXVII의 화합물은 화학식 LXXVIII의 화합물로 전환된다. 초기 모노 탈에스테르화 반응이 관찰되었으며, 이어 잔여 에틸 에스테르의 느린 가수분해가 이루어진다. 용매의 제거 및 아세트산 내에서의 잔여물의 향온처리는 화학식 LXXVIII의 화합물을 생성한다.
- [0252] 화학식 LXXVIII의 화합물은 R^1 이 수소인 화학식 I'의 화합물이다.
- [0253] 탈수축합제로서 N,N-디시클로헥실카보디이미드를 이용하여 화학식 XXX의 화합물로 카복실산을 에스테르화함으로써, 화학식 LXXVIII의 화합물은 화학식 LXXIX의 화합물로 전환될 수 있으며, R^7 은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬쇄이다. 상기 반응에 대한 통상적인 조건은 단계 (f")를 실시하는 데 이용될 수 있다.
- [0254] 화학식 LXXIX의 화합물은 R^1 이 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다.

[0255] (반응식 9)



[0256]

[0257] q 는 1, R^5 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기, X 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHAc})-$, m 은 1, t 는 0 또는 1, n 은 1 또는 2, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, Q 는 $-\text{OR}^1$ 이며, R^1 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 10에 따라 화학식 LXXIV의 화합물로 부터 제조될 수 있다.

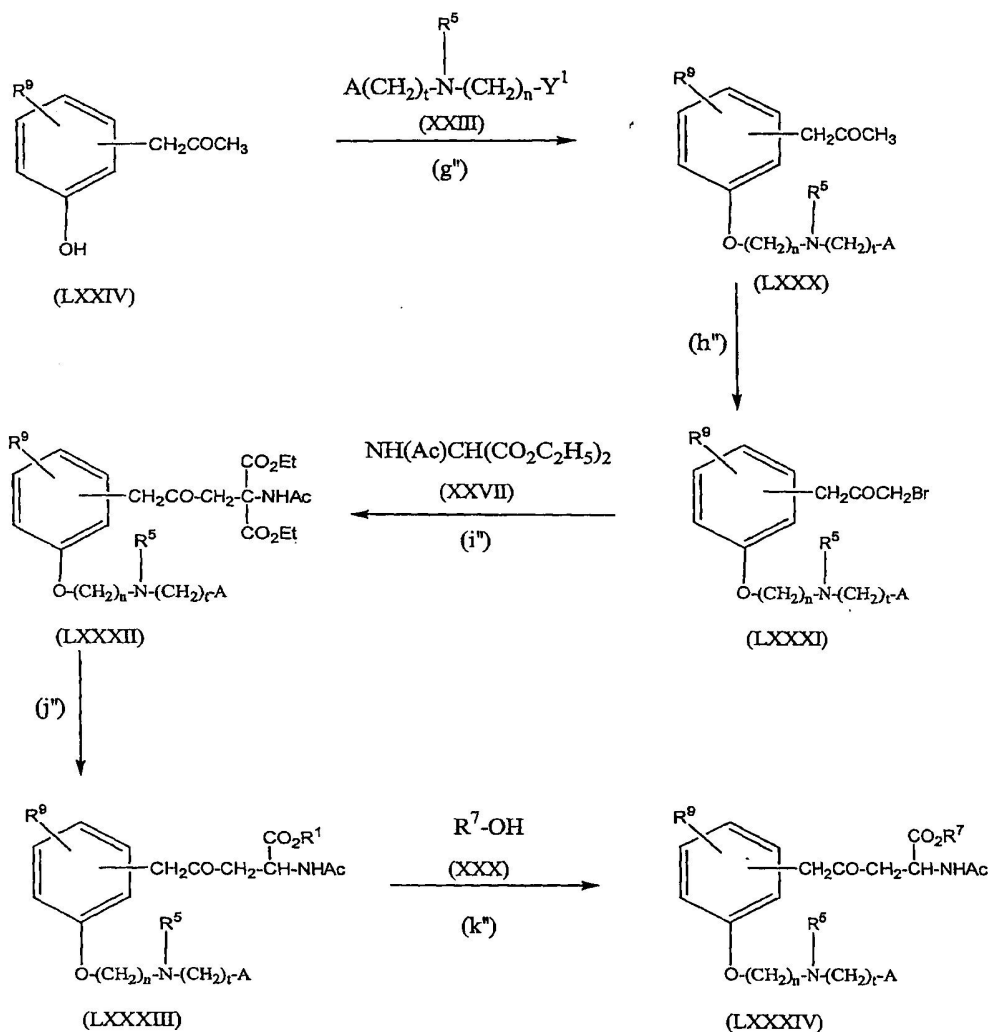


[0258]

[0259] 상기 화학식에서, A 는 상기한 바와 같고, R^1 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이다.

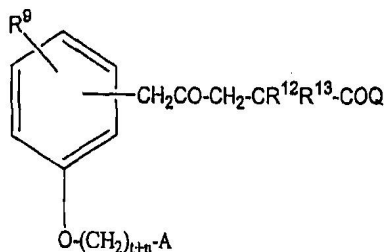
[0260] 반응식 10에서, t , n , A , R^9 및 R^1 는 상기한 바와 같다. R^7 은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이다. R^5 은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기다. Y^1 은 클로로이다.

- [0261] 화학식 LXXIV의 화합물은 Murphy 등 J.C.S.Perkin 1, 1980, 1555-1566에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0262] 반응식 10에서, 단계 (g")에 따라 화학식 LXXIV의 화합물은 화학식 XXIII의 화합물 (반응식 3에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조됨)과 반응하여 화학식 LXXX의 화합물을 생성한다. 상기 반응은 반응식 4의 단계 (1)에 기재된 사항과 동일한 방식으로 실시된다.
- [0263] 단계 (h")에 따라 0℃에서 아세트산내 30 wt% HBr을 점적하여 화학식 LXXX의 화합물을 선택적으로 브롬화합물으로써 화학식 LXXXI의 화합물을 얻는다. 선택적으로 치환된 아세톤을 1-브로모아세톤으로 전환하는 통상적인 방법은 단계 (h")를 실시하는 데 이용될 수 있다.
- [0264] 화학식 LXXXI의 화합물은, 반응식 5의 단계 (o)에 기재된 사항과 동일한 방식에 따라 단계 (i")을 통하여 화학식 LXXXII의 화합물로 전환된다.
- [0265] 화학식 LXXXII의 화합물은 반응식 5의 단계 (p)에 기재된 사항과 동일한 방식에 따라 단계 (j")을 통하여 화학식 LXXXIII의 화합물로 전환된다.
- [0266] 화학식 LXXXIII의 화합물은 R¹이 수소인 화학식 I'의 화합물이다.
- [0267] 탈수축합제로서 N,N-디시클로헥실카보다이미드를 이용하여 화학식 XXX의 화합물로 카복실산을 에스테르화함으로써, 화학식 LXXXIII의 화합물은 화학식 LXXXIV의 화합물로 전환될 수 있으며, R⁷은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬쇄이다. 상기 반응에 대한 통상적인 조건은 단계 (k")를 실시하는 데 이용될 수 있다.
- [0268] 화학식 LXXXIV의 화합물은 R¹이 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다.
- [0269] (반응식 10)



[0270]

[0271] X는 $-\text{CH}_2\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, Q는 $-\text{OR}^1$ 이며, R^1 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기, q는 1, m은 1, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 11에 따라 화학식 LXXIV의 화합물로부터 제조될 수 있다.



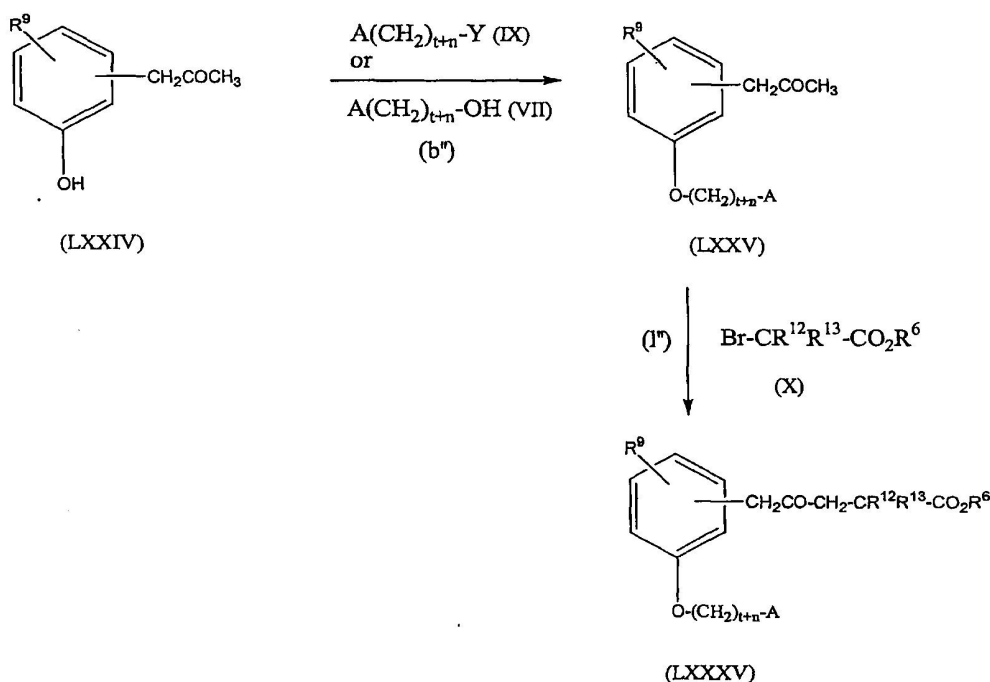
[0272]

[0273] 상기 화학식에서, A는 상기한 바와 같고, R^1 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이며, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0274] 반응식 11에서, A, t, R^9 , R^{12} , R^{13} 및 n는 상기한 바와 같다. R^6 은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이다. Y는 이탈기이다.

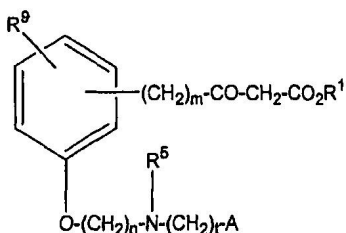
[0275] 화학식 X의 화합물로 화학식 LXXXV의 화합물을 선택적으로 알킬화하여, 단계 (1'')를 통하여 화학식 LXXXV의 화합물을 화학식 LXXXV의 화합물로 전환한다. 상기 반응은 치환된 케톤을 감마-케토 에스테르로 전환하는 통상적인 염기를 이용하여 실시된다. 상기 반응을 실시함에 있어서, 염기로서 리튬 디이소프로필아미드를 이용하는 것이 바람직하다. 알킬화는 덜 방해받는 메틸기에서 발생한다. 일반적으로, 상기 반응은 -78°C 에서 테트라히드로푸란 또는 1,2-디메톡시에탄과 같은 불활성 용매내에서 실시된다. 화학식 LXXXV의 화합물은 R^1 이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 LXXXV의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물을 제조할 수 있다.

[0276] (반응식 11)



[0277]

[0278] q 는 1, R^5 은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기, X 는 $-\text{CH}_2-$, m 은 1, t 는 0 또는 1, 그리고 n 은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 12에 따라 화학식 XIII의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0279]

[0280] 상기 화학식에서, A 는 상기한 바와 같고, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시이며, 그리고 R^1 은 에틸이다.

[0281] 반응식 12에서, A 는 상기한 바와 같고 Y^1 은 클로로이다.

[0282] 단계 (m")에 따라 화학식 XIII의 화합물 (반응식 3의 단계 (d)에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조됨)은, 반응식 4의 단계 (1)에 기재된 사항과 동일한 방식으로 실시되어, 화학식 LXXXVI의 화합물로 전환될 수 있다.

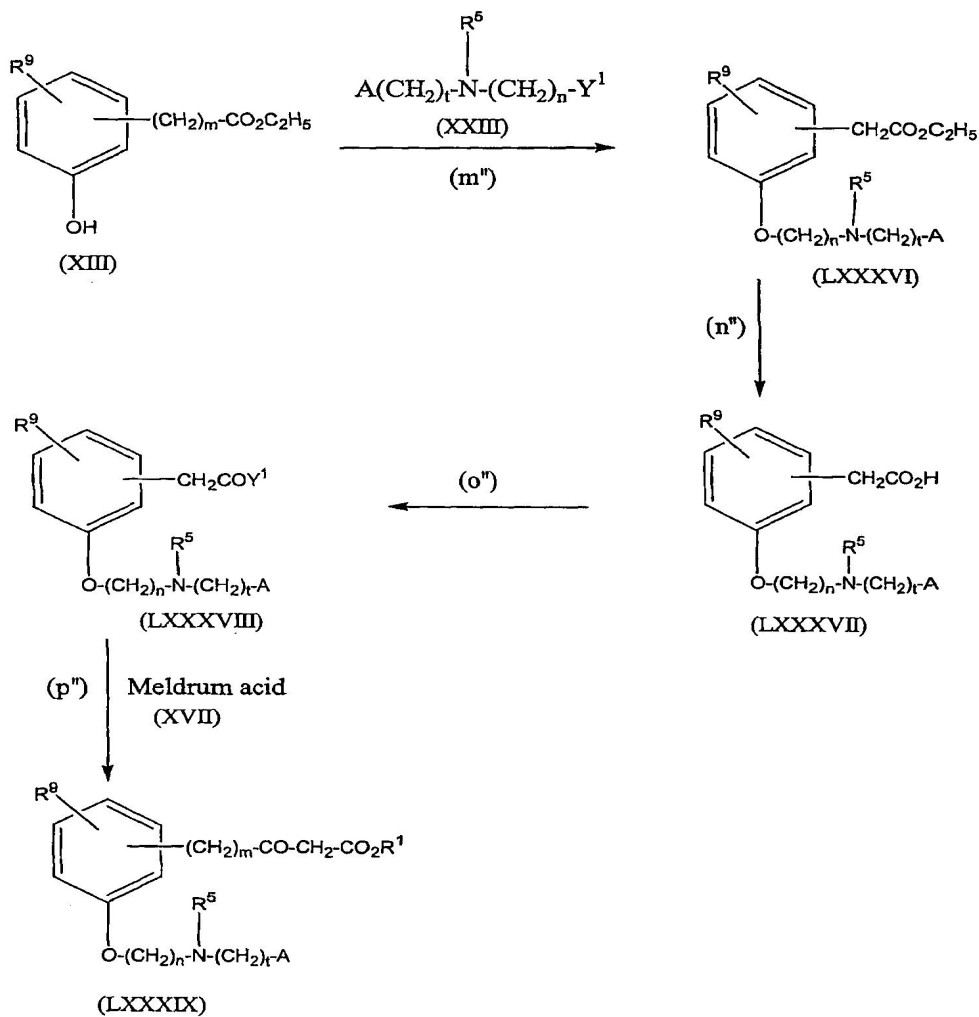
[0283] 단계 (n")에서, 화학식 LXXXVI의 화합물은 가수분해되어 화학식 LXXXVII의 화합물을 생성한다. 염기성 가수분해의 통상적인 방법이 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0284] 화학식 LXXXVII의 화합물은 단계 (o")에 따라 티오닐 클로라이드와 반응하여 화학식 LXXXVIII의 화합물의 산 클로라이드로 전환된다. 산을 산 할리드로 전환하는 통상적인 방법은 상기 단계를 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0285] 화학식 XVII의 화합물은 화학식 LXXXVIII의 화합물과 반응하여 단계 (p")를 통해 화학식 LXXXIX의 화합물을 생성한다. 통상적인 염기는 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있으며, 바람직하게는 염기는 피리딘이다. 단계 (p")를 실시하는 데 통상적인 조건들이 이용될 수 있다.

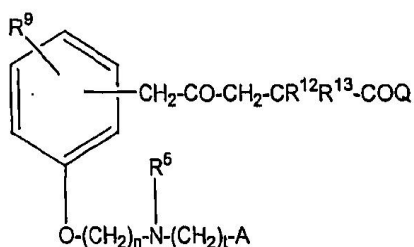
[0286] 화학식 LXXXIX의 화합물은 R^1 이 에틸인 화학식 I의 화합물이다.

[0287] (반응식 12)



[0288]

[0289] q 는 1, R^5 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기, X 는 $-CH_2CR^{12}R^{13}-$, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, Q 는 $-OR^1$ 이며, R^1 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기, m 은 1, t 는 0 또는 1, 그리고 n 은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 13에 따라 화학식 LXXIV의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0290]

[0291] 상기 화학식에서, A 는 상기한 바와 같고, R^1 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이며, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

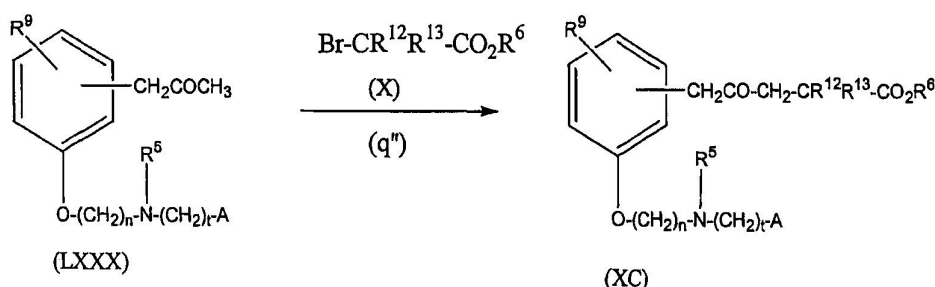
[0292] 반응식 13에서, R^9 , R^{12} , R^{13} , R^5 , A , t 및 n 는 상기한 바와 같다. R^6 은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이다.

[0293] 화학식 LXXX의 화합물은 반응식 10의 단계 (g")에 기재된 방식과 동일한 방법에 의해 화학식 LXXIV 화합물로부터 제조된다.

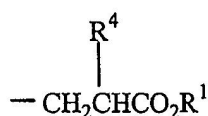
[0294] 화학식 X의 화합물로 화학식 LXXX의 화합물을 알킬화하여, 단계 (q")을 통하여 화학식 LXXX의 화합물을 화학식 XC의 화합물로 전환한다. 상기 반응은 케톤을 3-케토 에스테르로 전환하는 통상적인 염기를 이용하여 실시된다. 상기 반응을 실시함에 있어서, 염기로서 리튬 디소프로필아미드를 이용하는 것이 바람직하다. 알킬화는 덜 방해받는 메틸기에서 발생한다. 일반적으로, 상기 반응은 -78℃에서 테트라히드로푸란 또는 1,2-디메톡시에탄과 같은 불활성 용매내에서 실시된다.

[0295] 화학식 XC의 화합물은 R¹이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XC의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R¹이 H인 화학식 I'의 화합물을 제조할 수 있다.

[0296] (반응식 13)

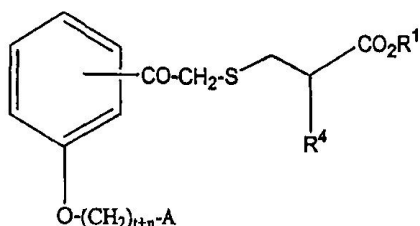


[0297]



[0298] Z는

[0299] m은 1, r은 1, q는 0, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2, R⁴은 -NHCOOC(CH₃)₃, -NHCH₃, 또는 -NHCH₂CH₃인 화학식 II의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 14에 따라 화학식 XXVI의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0300]

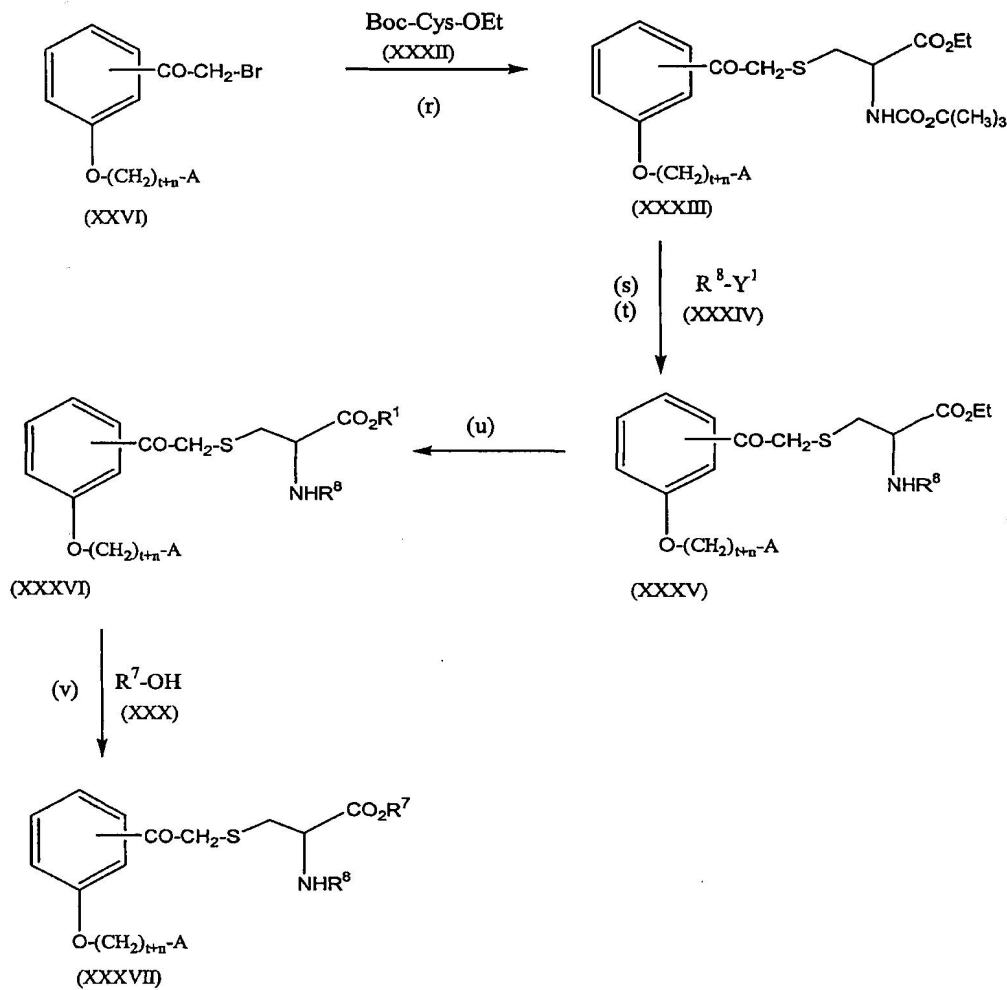
[0301] 상기 화학식에서, A 및 R¹은 상기한 바와 같다.

[0302] 반응식 14에서, t, n, A 및 R¹은 상기한 바와 같다. R⁷은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬기이다. R⁸은 탄소원자 1 내지 2을 갖는 알킬기이다. Y¹은 할로, 바람직하게는 브로모이다.

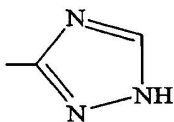
[0303] 반응식 14에서, 단계 (r)을 통하여, 화학식 XXVI의 화합물 (반응식 5의 단계 (n)에 기재된 방식으로 제조됨)은 염기의 존재하에서 화학식 XXXII의 화합물과 반응하여 화학식 XXXIII의 화합물이 생성된다. 상기 반응을 실시함에 있어서, 염기로서 트리에틸아민을 이용하는 것이 바람직하다. Boc-cys-OEt를 할리드와 반응시키는 통상적인 방법은 상기 방법을 실시하는 데에 이용된다.

- [0304] 화학식 XXXIII의 화합물은 R^4 가 $-NHCOOC(CH_3)_3$ 이고, R^1 이 에틸인 화학식 II의 화합물이다.
- [0305] 화학식 XXXIII의 화합물은 에스테르 가수분해에 의해 자유산, 즉 R^1 이 수소인 화학식 II의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R^1 이 수소이고, R^4 가 $-NHCOOC(CH_3)_3$ 인 화학식 II의 화합물을 생성할 수 있다.
- [0306] 단계 (s)를 통하여, 트리플루오로아세트산을 이용한 t-부톡시기의 탈보호 및 단계 (t)를 통한 탄소원자 1 내지 2를 갖는 저가 알킬에 의한 치환에 의해, 화학식 XXXIII의 화합물은 화학식 XXXV의 화합물로 전환된다. 아민을 알킬 할리드로 축합하는 통상적인 방법은 상기 반응을 실시하는 데에 이용된다.
- [0307] 화학식 XXXV의 화합물은 R^4 가 1 내지 2 탄소원자를 갖는 아민이고, R^1 이 2개의 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 II의 화합물이다. 화학식 XXXV의 화합물은 단계 (u)를 통해, 염기성 가수분해에 의해 자유산, 즉, R^1 이 수소인 화학식 XXXVI의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 XXXVI의 화합물은 R^4 가 $-NHCH_3$ 또는 $-NHCH_2CH_3$ 이고, R^1 이 H인 화학식 II의 화합물이다.
- [0308] 탈수축합제로서 N,N-디시클로헥실카보디이미드를 이용하여 화학식 XXX의 화합물로 카복실산을 에스테르화함으로써, 화학식 XXXVI의 화합물은 화학식 XXXVII의 화합물로 전환될 수 있으며, R^7 은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기이다. 상기 반응에 대한 통상적인 조건은 단계 (v)를 실시하는 데 이용될 수 있다.
- [0309] 화학식 XXXVII의 화합물은 R^1 이 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬이고 R^4 가 $-NHCH_3$ 또는 $-NHCH_2CH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다.

[0310] (반응식 14)

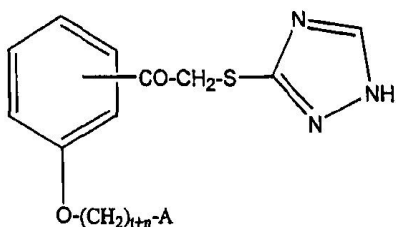


[0311]



[0312] Z는

[0313] m 및 q는 0, r은 1, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2, 화학식 II의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 15에 따라 화학식 VIII의 화합물로부터 제조될 수 있다.



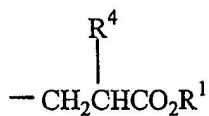
[0314]

[0315] 상기 화학식에서, A 상기한 바와 같고, t, n 및 A는 상기한 바와 같다.

[0316] 반응식 15에서, 반응식 5의 단계 (n)에 기재된 것과 동일한 방식으로, 화학식 VIII의 화합물 (반응식 1의 단계 (a) 또는 (b)에 기재된 것과 동일한 방식으로 제조됨)은 화학식 XXVI의 화합물로 전환된다.

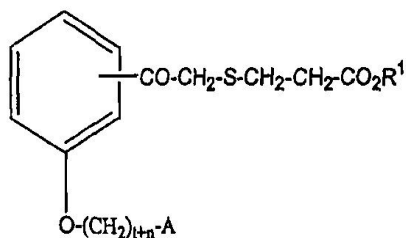
[0317] 화학식 XXVI의 화합물은 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재하에서 화학식 XXVIII의 화합물과 반응하여 화학식 XXXIX의 화합물을 생성한다. 티올과 할리드의 반응에 대한 통상적인 방법은 단계 (w)를 실시하는 데 이

용될 수 있다.



[0318] Z는

[0319] m는 0, r은 1, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2, R⁴은 수소인 화학식 II의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 15에 따라 화학식 VIII의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0320]

[0321] 상기 화학식에서, t, n, A 및 R¹은 상기한 바와 같다.

[0322] 반응식 15에서, t, n, A 및 R¹은 상기한 바와 같다. R⁶은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기이다.

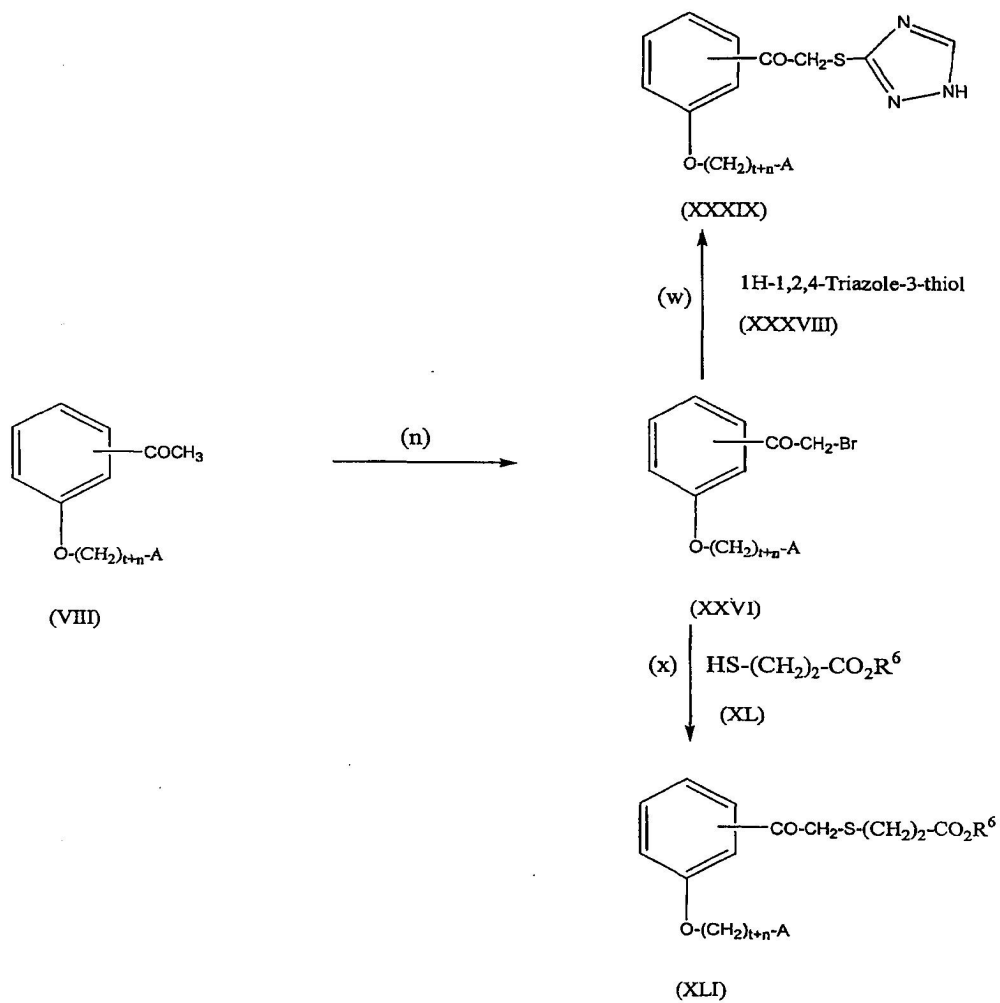
[0323] 화학식 VIII의 화합물은 반응식 1의 단계 (a) 또는 (b)에 기재된 것과 동일한 방식으로 제조된다.

[0324] 화학식 XXVI의 화합물은 반응식 5의 단계 (n)에 기재된 것과 동일한 방식으로, 화학식 VIII의 화합물로부터 제조된다.

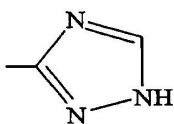
[0325] 화학식 XXVI의 화합물은 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재하에서 화학식 XL의 화합물과 반응하여 화학식 XLI의 화합물을 생성한다. 티올과 1-브로모케톤의 반응에 대한 통상적인 방법은 단계 (x)를 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0326] 화학식 XLI의 화합물은 R¹이 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 II의 화합물이다. 화학식 XLI의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 II의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R¹이 H인 화학식 II의 화합물을 제조할 수 있다.

[0327] (반응식 15)

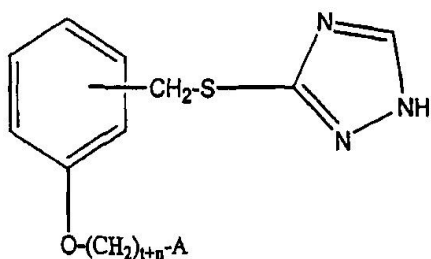


[0328]



[0329] Z는

[0330] r은 0, m는 1, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2, 화학식 II의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 16에 따라 화학식 XLII의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0331]

[0332] 상기 화학식에서, n, t 및 A는 상기한 바와 같다.

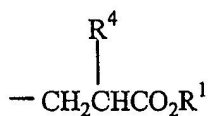
[0333] 반응식 16에서, n, t 및 A는 상기한 바와 같다. Y는 할리드, 메실옥시 또는 토실옥시와 같은 이탈기이다.

Y^1 은 할로, 바람직하게는 브로모이다.

[0334] 반응식 16에서, 단계 (y)에 따라, 할로겐에 의한 일차 알코올의 히드록실기의 선택적 치환에 의해 화학식 XLII의 화합물은 화학식 XLIII의 화합물로 전환된다. 통상적인 할로겐화제, 바람직하게는 포스포러스 트리브로마이드는 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다. 상기 반응은 저온에서 실시된다. 상기 반응에 대한 통상적인 조건은 단계 (y)를 실시하는 데 이용될 수 있다. 화학식 XLIII의 화합물은, 추가적인 정제 없이, 즉시 이용하였다.

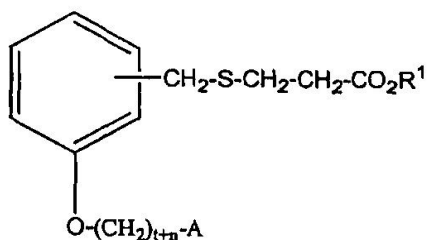
[0335] 염기의 존재하에서 화학식 XLIII의 화합물은 화학식 XXVIII의 화합물과 반응하여 화학식 XLIV의 화합물을 생성한다. 할리드로 티올을 축합하는 통상적인 방법은 단계 (z)를 실시하는 데 이용될 수 있다. 통상적인 어떠한 염기도 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있으며, 바람직하게는 트리에틸아민이다.

[0336] 단계 (a')을 통하여, 화학식 VII의 화합물과 반응함으로써, 화학식 XLIV의 화합물은 화학식 XLV의 화합물로 전환된다. 상기 반응은 반응식 1의 단계 (a)에 기재된 방법과 동일하게 실시할 수 있다.



[0337] Z는

[0338] r은 0, m는 1, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2, R^4 은 H인 화학식 II의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 16에 따라 화학식 XLII의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0339]

[0340] 상기 화학식에서, A 및 R^1 은 상기한 바와 같다.

[0341] 반응식 16에서, n, t 및 A는 상기한 바와 같다. Y는 할리드, 메실옥시 또는 토실옥시와 같은 이탈기이다. Y^1 은 할로, 바람직하게는 브로모이다. R^6 은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기이다.

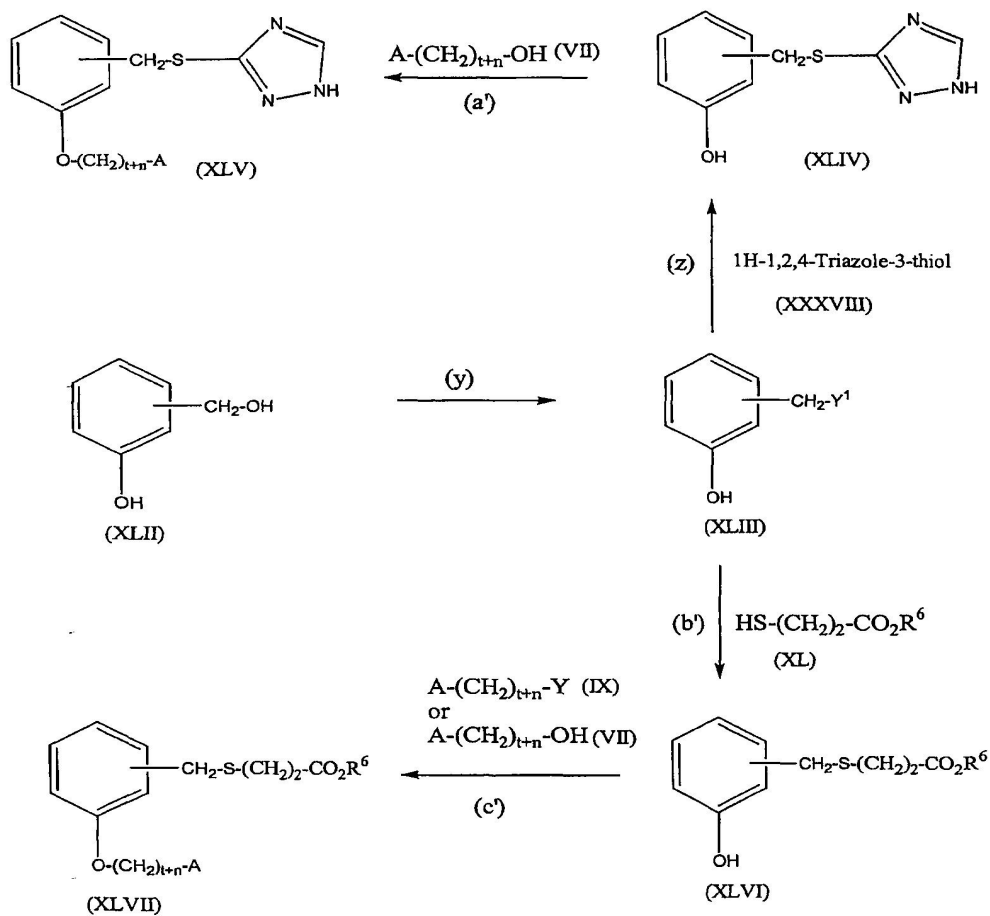
[0342] 화학식 XLII의 화합물은 단계 (y)에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화학식 XLIII의 화합물로 전환된다.

[0343] 단계 (b')을 통하여, 화학식 XLIII의 화합물은 반응식 15의 단계 (x)에 기재된 것과 동일한 방법으로 화학식 XL의 화합물과 반응한다.

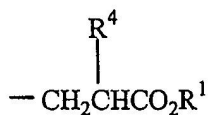
[0344] 단계 (c')을 통하여, 화학식 XLVI의 화합물은 화학식 XLVII의 화합물로 전환된다. 상기 반응은 반응식 1의 단계 (a) 또는 (b)에 기재된 것과 동일한 방법으로 실시된다.

[0345] 화학식 XLVII의 화합물은 R^1 이 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 II의 화합물이다. 화학식 XLVII의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R^1 이 H인 화학식 II의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R^1 이 H인 화학식 II의 화합물을 제조할 수 있다.

[0346] (반응식 16)

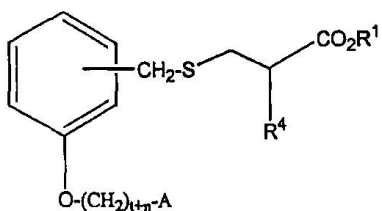


[0347]



[0348] Z는

[0349] r은 0, m는 1, t는 0 또는 1, 그리고 n은 1 또는 2인 화학식 II의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 17에 따라 화학식 XLIII의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0350]

[0351] 상기 화학식에서, t, n, A 및 R^1 은 상기한 바와 같다. R^4 은 $-NHCOOC(CH_3)_3$, $-NHCH_3$, 또는 $-NHCH_2CH_3$ 이다.

[0352] 반응식 17에서, t, n, A 및 R^1 은 상기한 바와 같다. Y는 할리드, 메실옥시 또는 토실옥시와 같은 이탈기이다. R^7 은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기이고, R^8 은 1 내지 2의 탄소원자를 갖는 알킬기이다. Y^1 은 할로, 바람직하게는 브로모이다.

[0353] 반응식 17에서, 단계 (d')을 통하여, 화학식 XLIII의 화합물 (반응식 16의 단계 (y)에 기재된 방식으로 제조

됨)은 염기의 존재하에서 화학식 XXXII의 화합물과 반응하여 화학식 XLVIII의 화합물이 생성된다. 상기 반응을 실시함에 있어서, 염기로서 트리에틸아민을 이용하는 것이 바람직하다. Boc-cys-OEt를 할리드와 반응시키는 통상적인 방법은 상기 방법을 실시하는 데에 이용된다.

[0354] 화학식 XLIX 화합물은 화학식 VII 또는 IX의 화합물과 화학식 XLVIII 화합물을 반응시켜 생성된다. 상기 반응은 반응식 1의 단계 (a) 또는 (b)에 기재된 것과 동일한 방법으로 실시된다.

[0355] 화학식 XLIX 화합물은 R^4 가 $-NHCOOC(CH_3)_3$ 이고 R^1 이 2 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 II의 화합물이다.

[0356] 화학식 XLIX의 화합물은 에스테르 가수분해에 의해 자유산, 즉 R^1 이 수소인 화학식 II의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R^1 이 H이고, R^4 가 $-NHCO_2C(CH_3)_3$ 인 화학식 II의 화합물을 생성할 수 있다.

[0357] 단계 (f')를 통하여, 트리플루오로아세트산을 이용한 t-부톡시기의 탈보호 및 단계 (g')를 통한 탄소원자 1 내지 2를 갖는 저가 알킬에 의한 치환에 의해, 화학식 XLIX의 화합물은 화학식 L의 화합물로 전환된다. 아민을 알킬 할리드로 축합하는 통상적인 방법은 상기 반응을 실시하는 데에 이용된다.

[0358] 화학식 L의 화합물은 R^4 가 1 내지 2 탄소원자를 갖는 아민이고, R^1 이 2개의 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 II의 화합물이다.

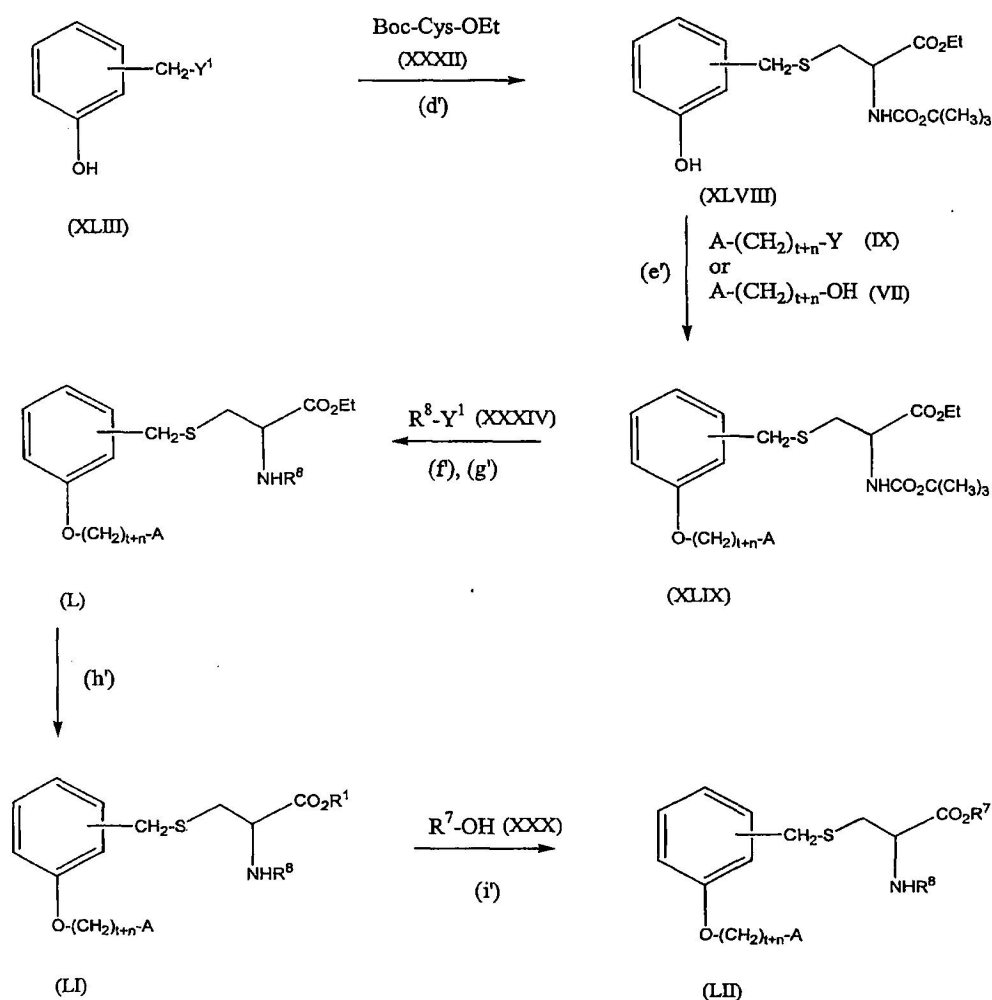
[0359] 화학식 L의 화합물은 단계 (h')를 통해, 염기성 가수분해에 의해 자유산, 즉, R^1 이 H인 화학식 LI의 화합물로 전환될 수 있다.

[0360] 화학식 LI의 화합물은 R^4 가 $-NHCH_3$ 또는 $-NHCH_2CH_3$ 이고, R^1 이 H인 화학식 II의 화합물이다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R^1 이 H인 화학식 II의 화합물을 생성할 수 있다.

[0361] 탈수축합제로서 N,N-디시클로헥실카보디이미드를 이용하여 화학식 XXX의 화합물로 카복실산을 에스테르화함으로써, 화학식 LI의 화합물은 화학식 LII의 화합물로 전환될 수 있으며, R^7 은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기이다. 상기 반응에 대한 통상적인 조건은 단계 (i')를 실시하는 데 이용될 수 있다.

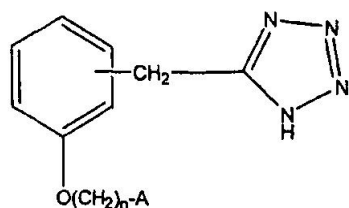
[0362] 화학식 LII의 화합물은 R^1 이 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬이고 R^4 가 $-NHCH_3$ 또는 $-NHCH_2CH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다.

[0363] (반응식 17)



[0364]

[0365] 화학식 III의 화합물은 반응식 18에 따라 화학식 LIII의 화합물로부터 제조될 수 있다.



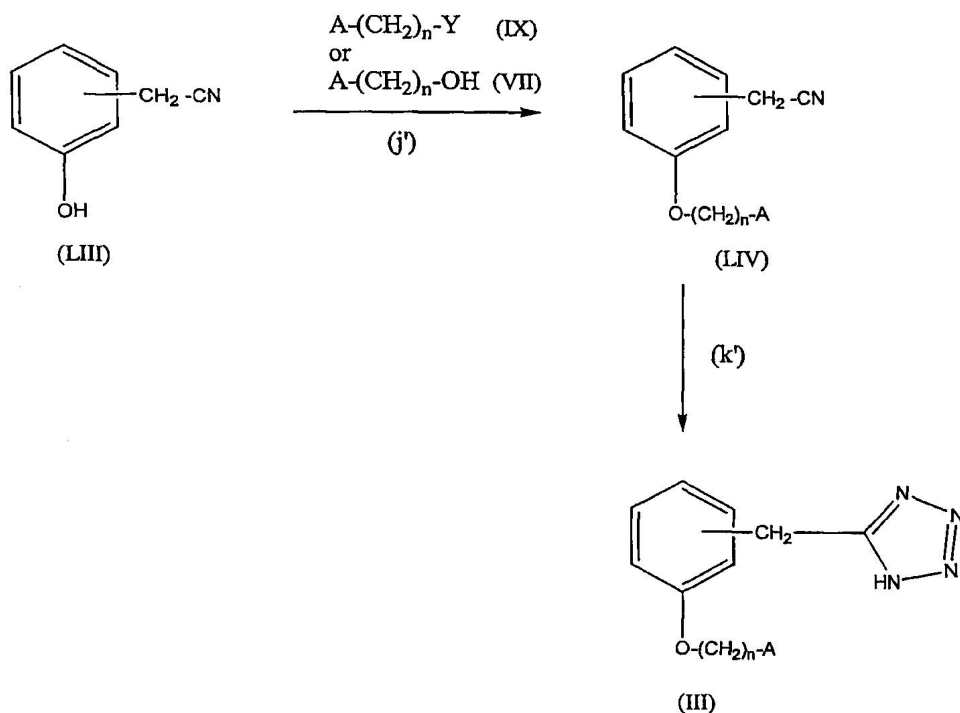
[0366]

[0367] 상기 화학식에서, n은 1 또는 2, A는 상기한 바와 같다. 반응식 18에서, n, A 및 Y는 상기한 바와 같다.

[0368] 반응식 18에서, 반응식 1의 단계 (a) 또는 (b)에 기재된 것과 동일한 방법으로 실시되어, 화학식 LIII 화합물은 화학식 LIV의 화합물로 전환된다.

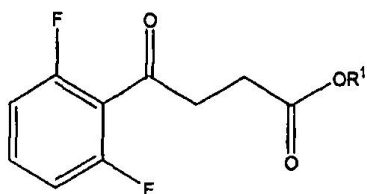
[0369] 미메틸포름아미드내 암모늄 클로라이드의 존재하에서 소듐 아지드와 함께 화학식 LIV의 화합물을 가열하여, 단계 (k')을 통하여, 화학식 LIV의 화합물은 화학식 III의 화합물로 전환된다. 니트릴을 테라졸로 전환하는 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0370] (반응식 18)



[0371]

[0372] 화학식 IV의 화합물은 반응식 19에 따라 화학식 2',6'-디플루오로아세토펜으로부터 제조될 수 있다.



[0373]

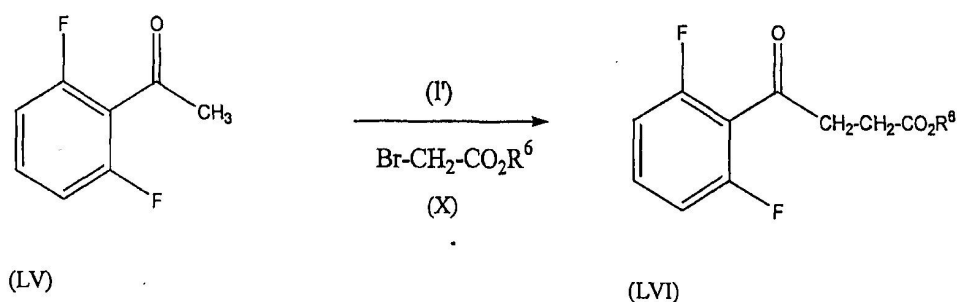
[0374] 상기 화학식에서, R¹은 상기한 바와 같다.

[0375] 반응식 19에서, R⁶은 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기이다.

[0376] 반응식 1의 단계 (c)에 기재된 방식과 동일하게, 단계 (1')을 통하여, 화학식 LV의 화합물은 화학식 LVI의 화합물로 전환된다.

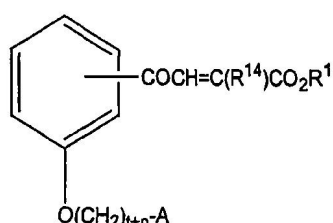
[0377] 화학식 LVI의 화합물은 R¹이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 IV의 화합물이다. 화학식 LVI의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 IV의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R¹이 H인 화학식 IV의 화합물을 제조할 수 있다.

[0378] (반응식 19)



[0379]

[0380] 화학식 V의 화합물은 반응식 20에 따라 화학식 VI의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0381]

[0382] 상기 화학식에서, n, A 및 R¹은 상기한 바와 같고, R¹⁴은 히드록시이다.

[0383] 반응식 20에서, n 및 A은 상기한 바와 같다. Y는 할리드, 메실옥시 또는 토실옥시와 같은 이탈기이다. R⁷은 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기이고, R⁸은 1 내지 2 탄소원자를 갖는 알킬기이다.

[0384] 반응식 20에서, 반응식 1의 단계 (a) 또는 (b)에 기재된 것과 동일한 방법으로 실시되어, 화학식 VI 화합물은 화학식 VIII의 화합물로 전환된다.

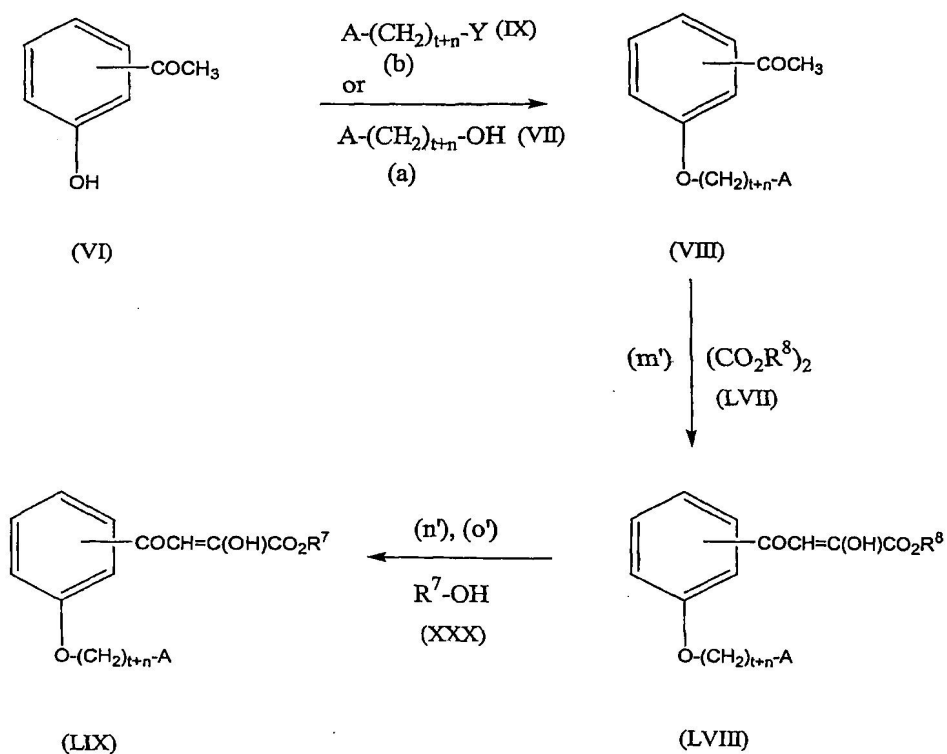
[0385] 신선한 소듐 알콕사이드의 존재하에서 실온에서, 단계 (m')에 따라, 화학식 VIII의 화합물은 화학식 LVII의 화합물과 반응하여 화학식 LVIII의 화합물을 생성한다. 상기 알킬화 반응에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0386] 화학식 LVIII의 화합물은 R¹이 1 내지 2 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 V의 화합물이다. 단계 (n')에 따라, 화학식 LVIII의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 V의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R¹이 H인 화학식 V의 화합물을 제조할 수 있다.

[0387] 탈수축합제로서 N,N-디시클로헥실카보디이미드를 이용하여 화학식 XXX의 화합물로 카복실산을 에스테르화함으로써, 화학식 LVIII의 화합물은 화학식 LIX의 화합물로 전환될 수 있으며, R⁷은 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬기이다. 상기 반응에 대한 통상적인 조건은 단계 (o')를 실시하는 데 이용될 수 있다.

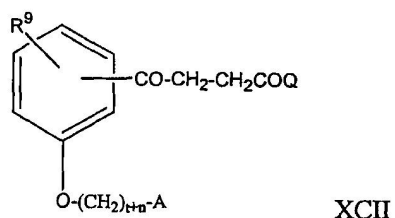
[0388] 화학식 LIX의 화합물은 R¹이 1 내지 7의 탄소원자를 갖는 알킬인 화학식 V의 화합물이다.

[0389] (반응식 20)



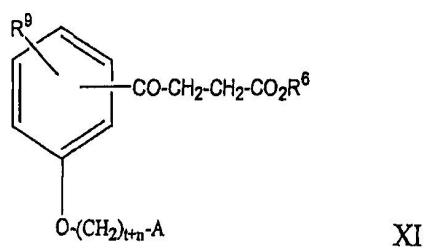
[0390]

[0391] X가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시이며, q 및 m는 0, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 21에 따라 화학식 XI의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0392]

[0393] 상기 화학식에서, Q는 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 이며, R^{10} 은 수소이고, R^{11} 은 히드록실기이며, t, n, A 및 R^9 은 상기한 바와 같다.



[0394]

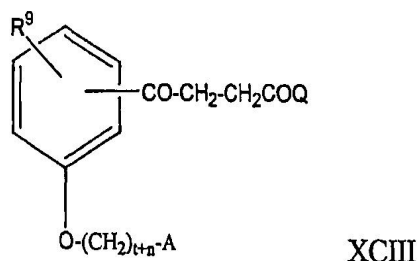
[0395] 반응식 21에서, t, n, A, R^9 및 R^6 는 상기한 바와 같다.

[0396] 화학식 XI의 화합물은 반응식 1에 기재된 방식으로 제조된다.

[0397] 단계 (s'')에 따라, 예컨대, 에탄올, 테트라히드로푸란 등의 유기용매내 히드록실아민 히드로클로라이드로 화학식 XI의 화합물을 처리하여 화학식 XI의 화합물을 화학식 XCII의 화합물로 전환할 수 있다. 반응은 포타슘 히드록시드와 같은 유기 염기를 이용하여 실시된다. 히드록삼산의 합성에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실

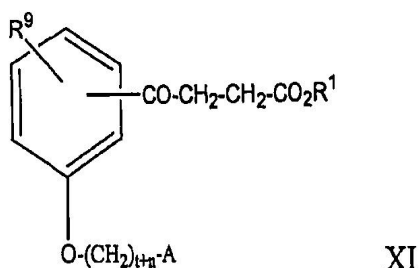
시하는 데 이용될 수 있다.

- [0398] X가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, q 및 m는 0, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2이고, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 21에 따라 화학식 XI의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0399]

- [0400] 상기 화학식에서, t, n, A 및 R^9 은 상기한 바와 같다. Q는 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 이며, R^{10} 및 R^{11} 은 수소이다.



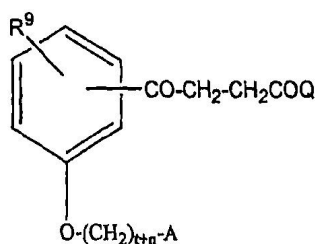
[0401]

- [0402] 반응식 21에서, t, n, A 및 R^9 및 상기한 바와 같다. R^1 및 R^6 는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이다.

- [0403] 화학식 XII의 화합물은 반응식 1에 기재된 방식으로 제조된다. 화학식 XII의 화합물은 R^1 이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XII의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다.

- [0404] 단계 (t'')에 따라, 유기용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드, N,N-디메틸포름아미드내의 벤조트리아졸-1-일옥시트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 등으로 활성화하고 수용성 암모늄 히드록시드 또는 암모니아의 첨가에 의해 화학식 XII의 화합물은 화학식 XCIII의 화합물로 전환된다. 반응은 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 염기를 이용하여 실시된다. 아마이드 합성에 대한 통상적인 조건은 단계 (t'')을 실시하는 데 이용될 수 있다.

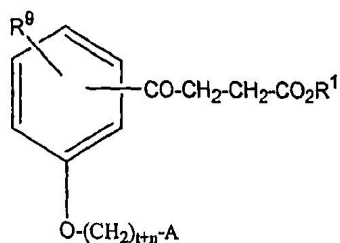
- [0405] X가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, q 및 m는 0, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2이고, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 21에 따라 화학식 XII의 화합물로부터 제조될 수 있다.



XCIV

[0406]

[0407] 상기 화학식에서, t, n, A 및 R⁹은 상기한 바와 같다. Q는 NR¹⁰R¹¹이며, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소 또는 1 내지 3 탄소원자의 알킬이다.



XI

[0408]

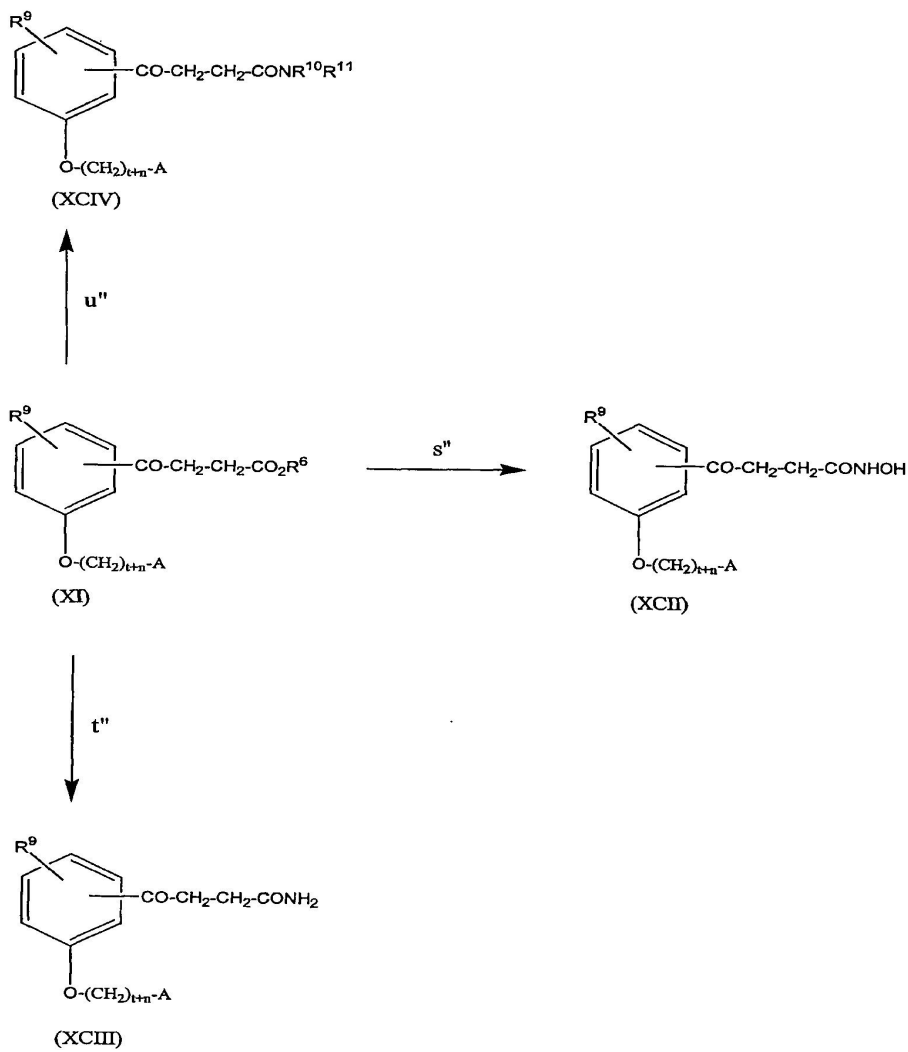
[0409] 반응식 21에서, t, n, A 및 R⁹ 및 상기한 바와 같다. R¹은 H이고, R⁶는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이다.

[0410] 화학식 XI의 화합물은 반응식 1에 기재된 방식으로 제조된다. 화학식 XI의 화합물은 R¹이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XI의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다.

[0411] 클로로화제, 예컨대 티오닐 클로라이드 등과 먼저 반응시킨 다음, 이어 산 할리드를 해당하는 아민으로 반응시킴으로써, 화학식 XI의 화합물을 화학식 XCIV의 화합물로 전환할 수 있다. 산 할리드에 의한 아민의 축합에 대한 통상적인 방법은 (u")을 실시하는 데 이용될 수 있으며, 축합제로서 1,3-디사이클로헥실카보디이미드를 이용하여 화학식 XI의 화합물을 해당하는 아민으로 축합한다.

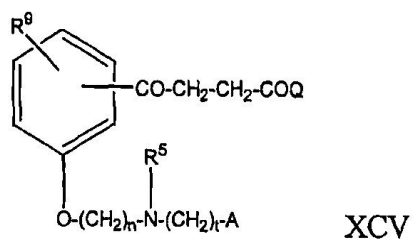
[0412] 산에 의한 아민의 축합에 대한 통상적인 방법은 (u")을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0413] (반응식 21)



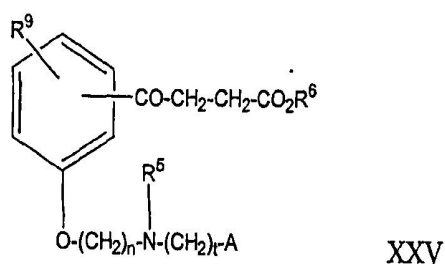
[0414]

[0415] X가 $-CH_2CH_2-$ 이고, q는 1, R^5 은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, m는 0, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 22에 따라 화학식 XXV의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0416]

[0417] 상기 화학식에서, Q는 $NR^{10}R^{11}$ 이며, R^{10} 은 수소이고 R^{11} 은 히드록실기이다. t, n, A 및 R^9 은 상기한 바와 같다.



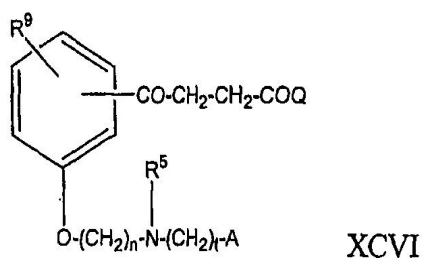
[0418]

[0419] 반응식 22에서, q, A, t, R^5 , R^9 및 n은 상기한 바와 같다. R^6 는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이다.

[0420] 화학식 XXV의 화합물은 반응식 4에 기재된 방식으로 제조된다.

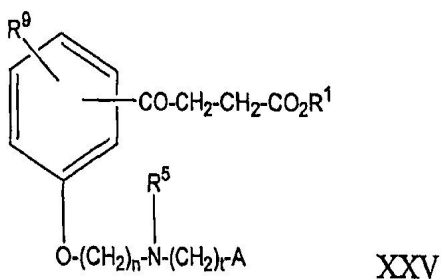
[0421] 단계 (v'')에 따라, 반응식 21의 단계 (s'')에 기재된 방법과 동일하게 화학식 XXV의 화합물은 화학식 XCV의 화합물로 전환된다.

[0422] X가 $-CH_2CH_2-$ 이고, q는 1, R^5 은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, m는 0, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2, R^1 은 H인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 22에 따라 화학식 XXV의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0423]

[0424] 상기 화학식에서, q, t, n, A, R^5 및 R^9 은 상기한 바와 같다. Q는 $NR^{10}R^{11}$ 이며, R^{10} 및 R^{11} 은 수소이다.



[0425]

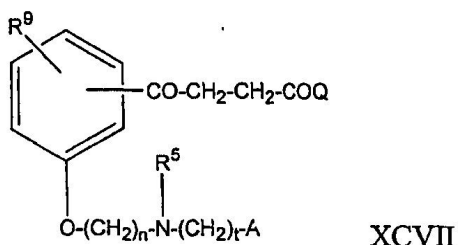
[0426] 반응식 22에서, q, A, t, R^5 , R^9 및 n은 상기한 바와 같다. R^1 은 H이고, R^6 는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이다.

[0427] 화학식 XXV의 화합물은 반응식 4에 기재된 방식으로 제조된다. 화학식 XXV의 화합물은 R^1 이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XXV의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다.

[0428] 반응식 21의 단계 (t'')에 기재된 방법과 동일한 방식으로, 화학식 XXV의 화합물은 단계 (w'')에 따라, 화학식

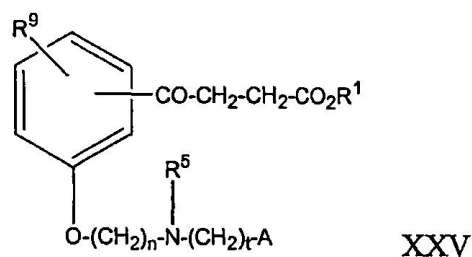
XCVI의 화합물로 전환된다.

- [0429] X가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, q는 1, R^5 은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, m는 0, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 22에 따라 화학식 XXV의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0430]

- [0431] 상기 화학식에서, q, t, n, A, R^5 및 R^9 은 상기한 바와 같다. Q는 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 이며, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기이다.



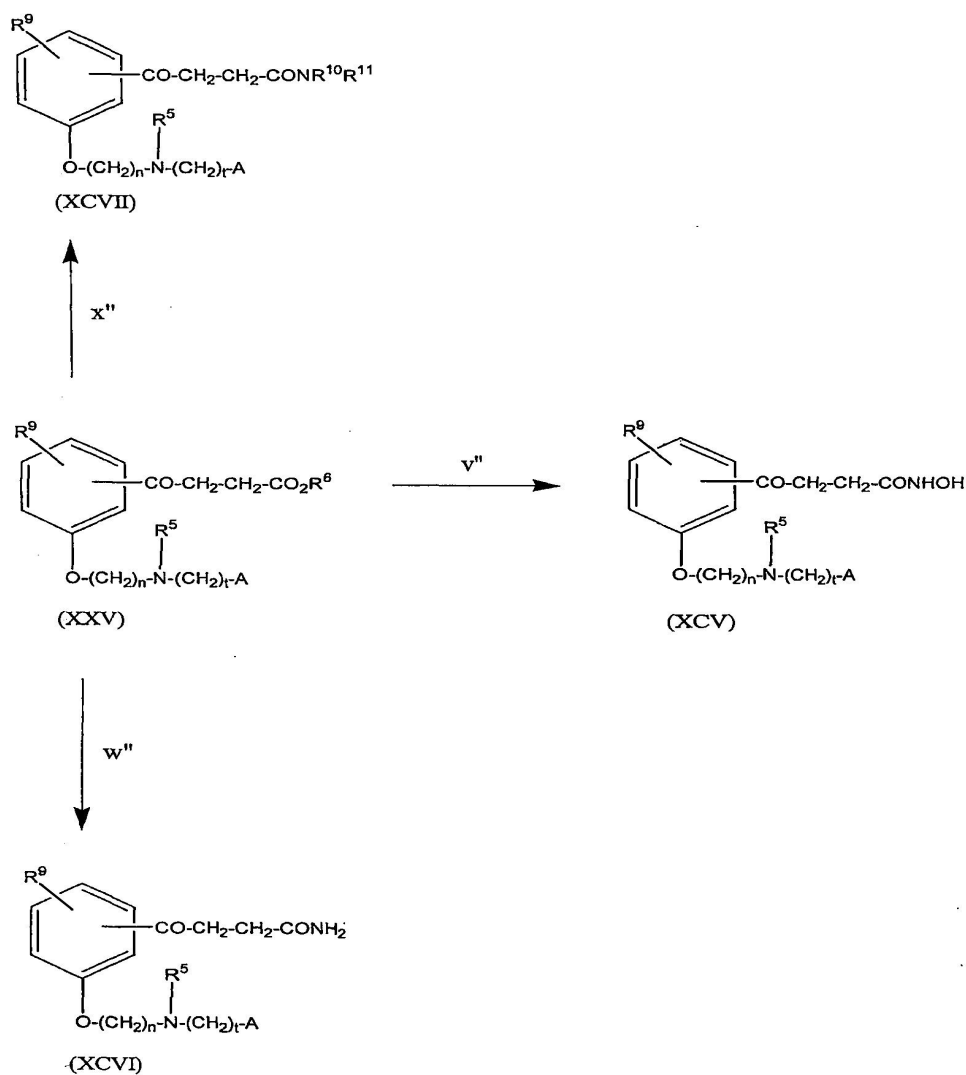
[0432]

- [0433] 반응식 22에서, q, A, t, R^5 , R^9 및 n은 상기한 바와 같다. R^6 은 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이다. R^1 은 H이다.

- [0434] 화학식 XXV의 화합물은 반응식 4에 기재된 방식으로 제조된다. 화학식 XXV의 화합물은 R^1 이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XXV의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다.

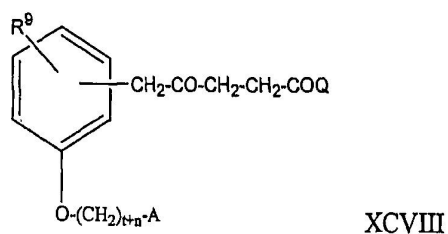
- [0435] 반응식 21의 단계 (t'')에 기재된 방법과 동일한 방식으로, 화학식 XXV의 화합물은 단계 (x'')에 따라, 화학식 XCVII의 화합물로 전환된다.

[0436] (반응식 22)



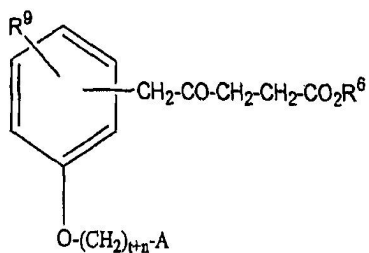
[0437]

[0438] X가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, m는 1, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 23에 따라 화학식 LXXXV의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0439]

[0440] 상기 화학식에서, Q는 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 이며, R^{10} 은 수소이고, R^{11} 은 히드록실기이다. t, n, A, 및 R^9 은 상기한 바와 같다.



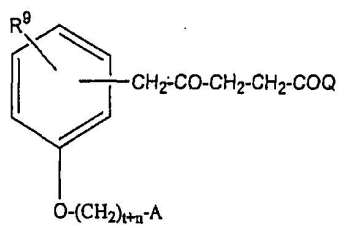
LXXXV

[0441]

[0442] 반응식 23에서, A, t, R⁹ 및 n은 상기한 바와 같다. R⁶는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이다.

[0443] 화학식 LXXXV의 화합물은 반응식 11에 기재된 방식으로 제조된다. 반응식 21의 단계 (s")에 기재된 것과 동일한 방법으로 화학식 LXXXV의 화합물은 화학식 XCVIII의 화합물로 전환될 수 있다.

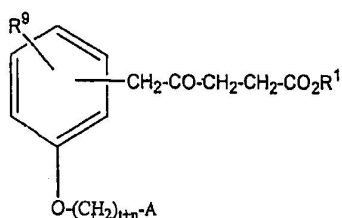
[0444] X가 -CH₂CH₂-이고, R⁹은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, m는 1, q은 0, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 23에 따라 화학식 LXXXV의 화합물로부터 제조될 수 있다.



XCIX

[0445]

[0446] 상기 화학식에서, t, n, A, 및 R⁹은 상기한 바와 같다. Q는 NR¹⁰R¹¹이며, R¹⁰ 및 R¹¹은 수소이다.



LXXXV

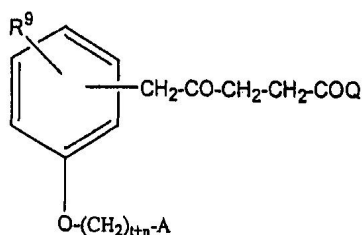
[0447]

[0448] 반응식 23에서, A, t, R⁹ 및 n은 상기한 바와 같다. R¹는 H이다. R⁶는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이다.

[0449] 화학식 LXXXV의 화합물은 반응식 11에 기재된 방식으로 제조된다. 화학식 LXXXV의 화합물은 R¹이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 LXXXV의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다.

[0450] 반응식 21의 단계 (t")에 기재된 방법과 동일한 방식으로, 화학식 LXXXV의 화합물은 단계 (z")에 따라, 화학식 XCIX의 화합물로 전환된다.

[0451] X가 -CH₂CH₂-이고, R⁹은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, m는 1, q은 0, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 23에 따라 화학식 LXXXV의 화합물로부터 제조될 수 있다.

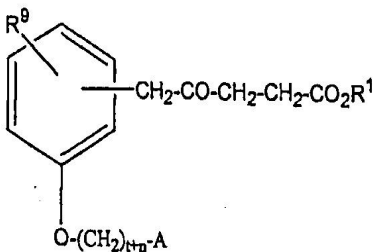


C

[0452]

[0453]

상기 화학식에서, t, n, A, 및 R^9 은 상기한 바와 같다. Q는 $NR^{10}R^{11}$ 이며, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬이다.



LXXXV

[0454]

[0455]

반응식 23에서, A, t, R^9 및 n은 상기한 바와 같다. R^1 는 H이다. R^6 는 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬이다.

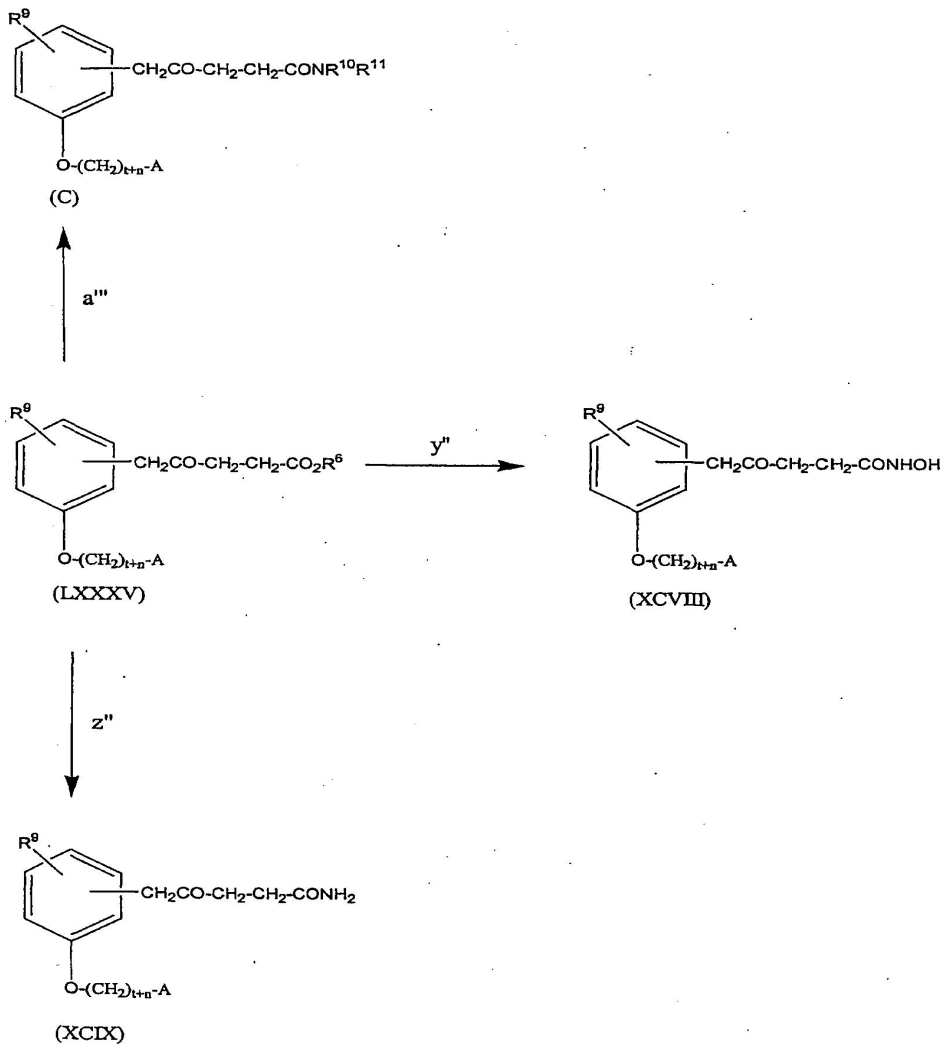
[0456]

화학식 LXXXV의 화합물은 반응식 11에 기재된 방식으로 제조된다. 화학식 LXXXV의 화합물은 R^1 이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 LXXXV의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다.

[0457]

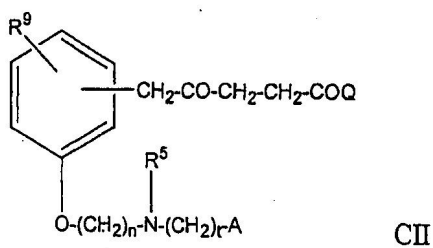
반응식 21의 단계 (u'')에 기재된 방법과 동일한 방식으로, 화학식 LXXXV의 화합물은 단계 (a'')에 따라, 화학식 C의 화합물로 전환된다.

[0458] (반응식 23)



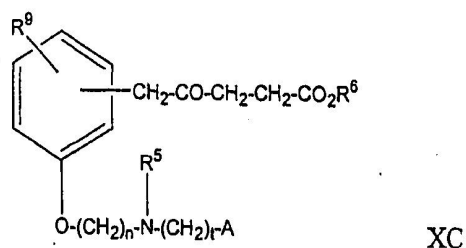
[0459]

[0460] X가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, R^9 은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, q는 1, R^5 은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기이며, m는 1, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 24에 따라 화학식 XC의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0461]

[0462] 상기 화학식에서, Q는 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 이며, R^{10} 은 수소이고, R^{11} 은 히드록실기이다. t, n, A, R^5 및 R^9 은 상기한 바와 같다.



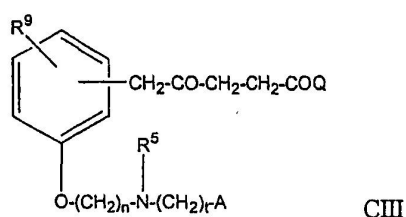
[0463]

[0464] 반응식 24에서, q, A, t, n, R⁵, R⁹ 및 R⁶은 상기한 바와 같다.

[0465] 화학식 XC의 화합물은 반응식 13에 기재된 방식으로 제조된다.

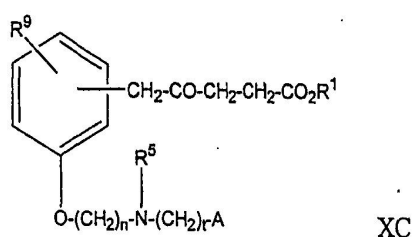
[0466] 반응식 21의 단계 (s'')에 기재된 것과 동일한 방법으로 화학식 XC의 화합물은 단계 (b''')에 따라 화학식 CII의 화합물로 전환될 수 있다.

[0467] X가 -CH₂CH₂-이고, R⁹은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, q은 1, R⁵은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기이며, m는 1, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 24에 따라 화학식 XC의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0468]

[0469] 상기 화학식에서, q, t, n, A, R⁵ 및 R⁹은 상기한 바와 같다. Q는 NR¹⁰R¹¹이며, R¹⁰ 및 R¹¹은 수소이다.



[0470]

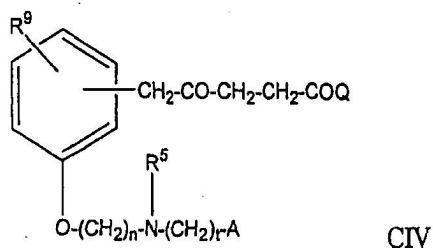
[0471] 반응식 24에서, q, A, t, R⁵, R⁹ 및 n은 상기한 바와 같다. R¹은 H이다. R⁶은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬이다.

[0472] 화학식 XC의 화합물은 반응식 13에 기재된 방식으로 제조된다. 화학식 XC의 화합물은 R¹이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XC의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다.

[0473] 반응식 21의 단계 (t'')에 기재된 방법과 동일한 방식으로, 화학식 XC의 화합물은 단계 (c''')에 따라, 화학식 CII의 화합물로 전환된다.

[0474] X가 -CH₂CH₂-이고, R⁹은 수소, 할로, 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시, q은 1, R⁵은 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기이며, m는 1, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2인 화학식 I'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응

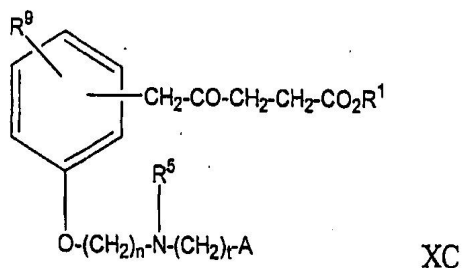
식 24에 따라 화학식 XC의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0475]

[0476]

상기 화학식에서, q, t, n, A, R⁵ 및 R⁹은 상기한 바와 같다. Q는 NR¹⁰R¹¹이며, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬기이다.



[0477]

[0478]

반응식 24에서, q, A, t, R⁵, R⁹ 및 n은 상기한 바와 같다. R¹은 H이다. R⁶은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬이다.

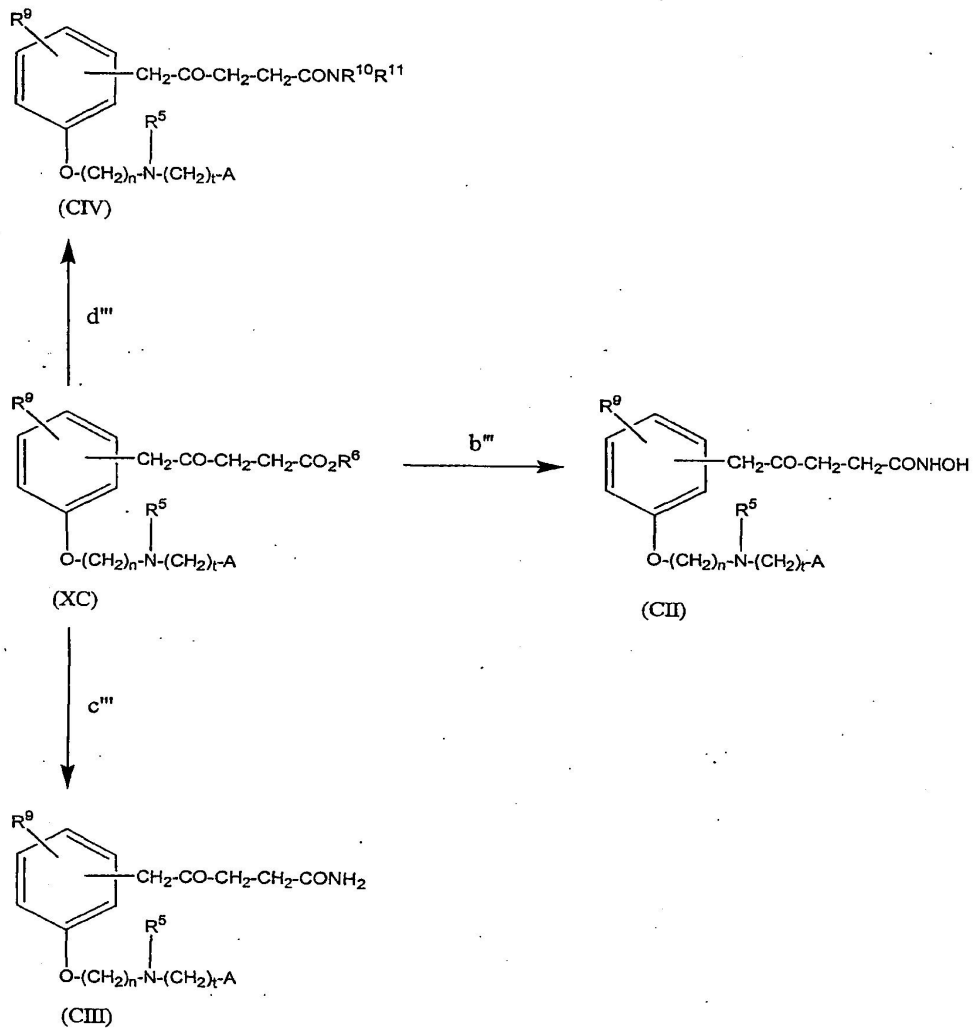
[0479]

화학식 XC의 화합물은 반응식 13에 기재된 방식으로 제조된다. 화학식 XC의 화합물은 R¹이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XC의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다.

[0480]

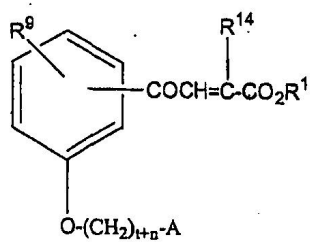
반응식 21의 단계 (u")에 기재된 방법과 동일한 방식으로, 화학식 XC의 화합물은 단계 (d''')에 따라, 화학식 CIV의 화합물로 전환된다.

[0481] (반응식 24)



[0482]

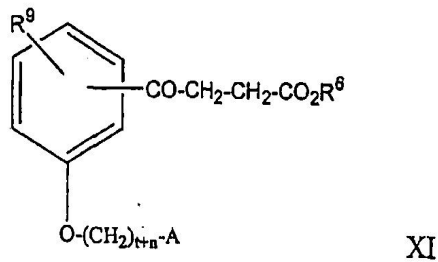
[0483] n 은 1 또는 2, t 는 0, R^1 , R^9 및 R^{14} 는 H인 화학식 V'의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 25에 따라 화학식 XI의 화합물로부터 제조될 수 있다.



CVI

[0484]

[0485] 상기 화학식에서, t, n, A, R⁹, R¹⁴ 및 R¹은 상기한 바와 같다.



[0486]

[0487] 반응식 25에서, A, t 및 n은 상기한 바와 같다. R⁶은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬이다.

[0488] 화학식 XI의 화합물은 반응식 1에 기재된 방식으로 제조된다.

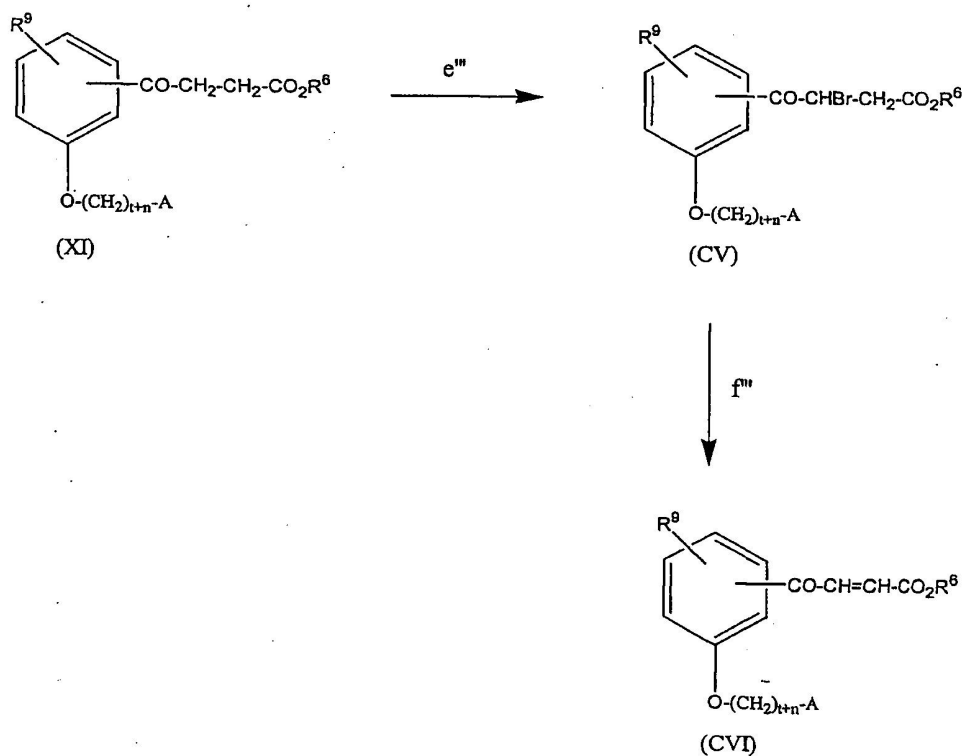
[0489] 에테르, 카본 테트라클로라이드, 바람직하게는 에테르와 같은 유기용매내의 브롬으로 화학식 XI의 화합물을 처리하여, 단계 (e''')에 따라, 화학식 XI의 화합물은 화학식 CV의 화합물로 전환될 수 있다.

[0490] 반응온도로서, 얼음감은 내지 실온이 이용될 수 있으며, 바람직하게는 얼음감온이다.

[0491] 단계 (f''')의 브롬화탈수소화 반응에 의해 화학식 CV의 화합물은 화학식 CVI의 화합물로 전환될 수 있다. 상기 반응은 카본 테트라클로라이드와 같은 유기용매내의 통상적인 염기, 바람직하게는 트리에틸아민을 이용하여 실시된다. 브롬화탈수소화 반응에 대한 통상적인 조건은 상기 단계 (f''')을 실시하는 데 이용될 수 있다.

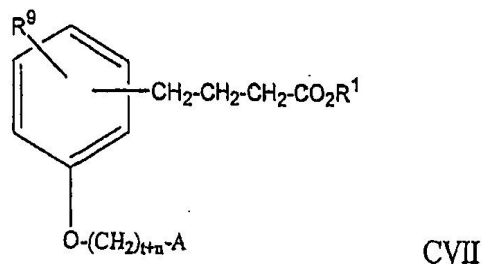
[0492] 화학식 CVI의 화합물은 R¹이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 V'의 화합물이다. 화학식 CVI의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 V'의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R¹이 H인 화학식 V'의 화합물을 생성시킬 수 있다.

[0493] (반응식 25)



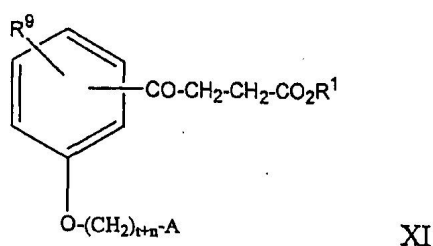
[0494]

[0495] X가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, t는 0 또는 1, n은 1 또는 2, R^1 및 R^9 은 H인 화학식 CXVI의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 26에 따라 화학식 XI의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0496]

[0497] 상기 화학식에서, t, n, A, 및 R^9 은 상기한 바와 같다. R^1 은 H이다.



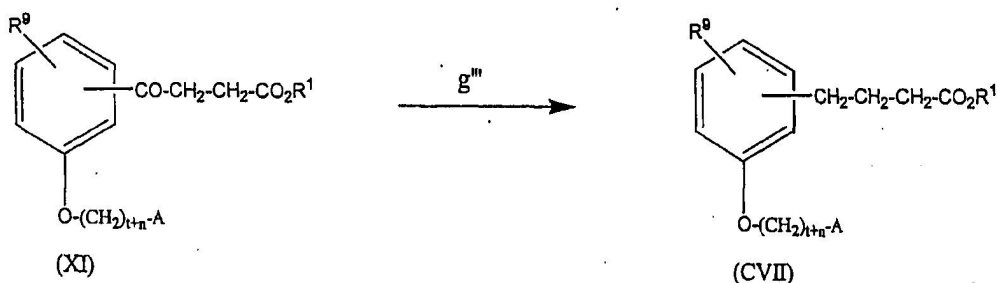
[0498]

[0499] 반응식 26에서, A, t, n, 및 R^9 은 상기한 바와 같다. R^1 은 H이다. R^6 은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬이다.

[0500] 화학식 XI의 화합물은 반응식 1에 기재된 방식으로 제조된다. 화학식 XI의 화합물은 R^1 이 1 내지 7 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 I'의 화합물이다. 화학식 XI의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R^1 이 H인 화학식 I'의 화합물을 생성시킬 수 있다.

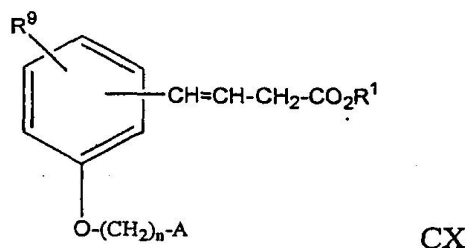
[0501] 에틸렌 글리콜과 같은 유기용매내의 히드라진 수화물 및 포타슘 히드록시드로 화학식 XI의 화합물을 처리하여, 볼프-키슈너 환원에 따라 단계 (g''')를 통하여, 화학식 XI의 화합물은 화학식 CVII의 화합물로 전환된다. 볼프-키슈너 환원에 대한 통상적인 조건은 단계 (g''')을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0502] (반응식 26)



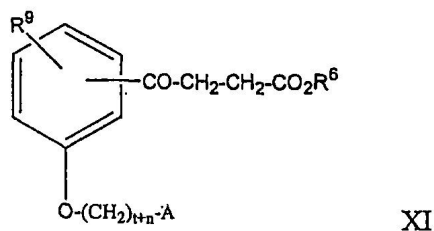
[0503]

[0504] n은 1 또는 2, R^9 은 H 및 R^1 은 수소 또는 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알킬인 다음 화학식의 화합물은 반응식 27에 따라 화학식 XI의 화합물로부터 제조될 수 있다.



[0505]

[0506] 상기 화학식에서, n , A , R^9 및 R^1 은 상기한 바와 같다.



[0507]

[0508] 반응식 27에서, R^9 은 수소원자이고, t 는 0, R^6 은 탄소원자 1 내지 7을 갖는 알킬, A 및 n 은 상기한 바와 같다.

[0509] 화학식 XI의 화합물은 반응식 1에 기재된 방식으로 제조된다.

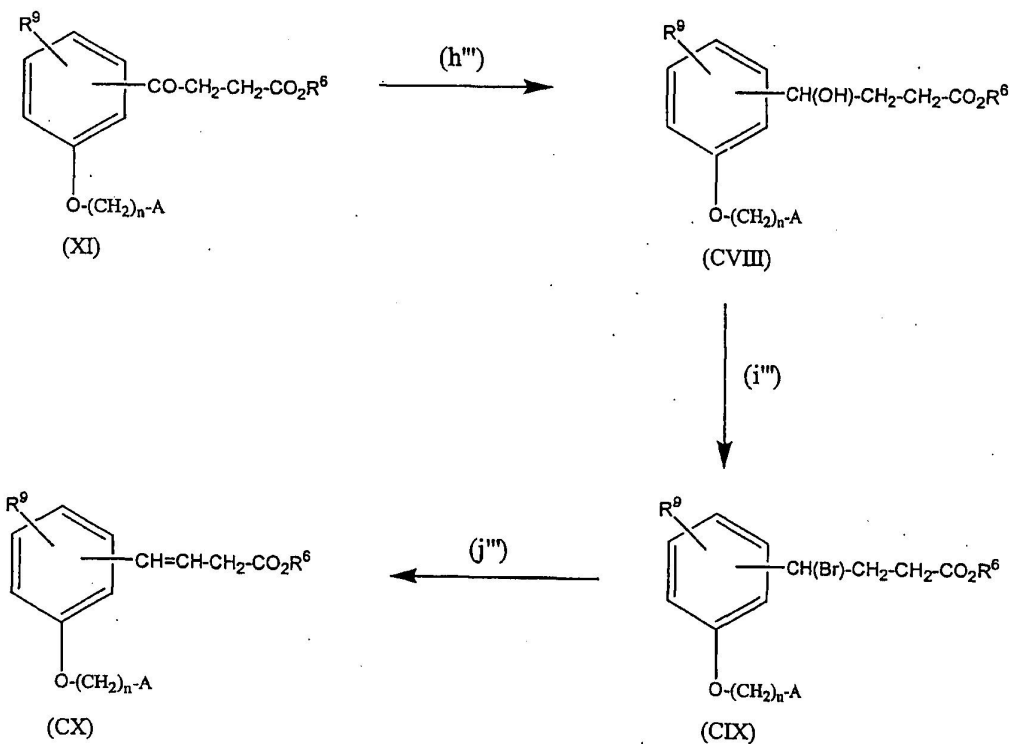
[0510] 케톤기를 알코올로 선택적으로 환원하여, 단계 (h''')에 따라, 화학식 XI의 화합물은 화학식 CVIII의 화합물로 전환될 수 있다. 상기 반응은 통상적인 환원제, 예컨대, 에탄올내 소듐 보로히드라이드, 테트라히드로푸란내의 비스-3-메틸-2-부틸-보란 등을 이용하여 실시된다. 선택적 환원 반응에 대한 통상적인 조건은 단계 (h''')을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0511] 테트라히드로푸란 또는 디옥산내의 포스포러스 트리브로마이드, 아세트산 또는 디옥산내의 브롬화 수소, 카본 테트라브로마이드 및 비스-(1,2-디페닐포스포노)에탄 등의 브롬화제로 화학식 CVIII의 화합물을 브롬화하여, 단계 (i''')에 따라, 화학식 CVIII의 화합물을 화학식 CIX의 화합물로 전환할 수 있다. 브롬화에 대한 통상적인 조건은 단계 (i''')을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0512] 단계 (j''')의 브롬화탈수소화 반응에 의해 화학식 CIX의 화합물은 화학식 CX의 화합물로 전환될 수 있다. 상기 반응은 카본 테트라클로라이드와 같은 유기용매내의 통상적인 염기, 바람직하게는 트리에틸아민을 이용하여 실시된다. 브롬화탈수소화 반응에 대한 통상적인 조건은 상기 단계 (j''')을 실시하는 데 이용될 수 있다.

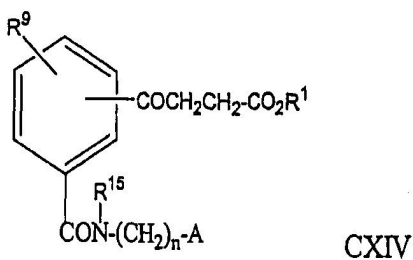
[0513] 화학식 CX의 화합물은 R^1 이 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 XCI의 화합물이다. 화학식 CX의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R^1 이 H인 화학식 XCI의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R^1 이 H인 화학식 XCI의 화합물을 생성시킬 수 있다.

[0514] (반응식 27)



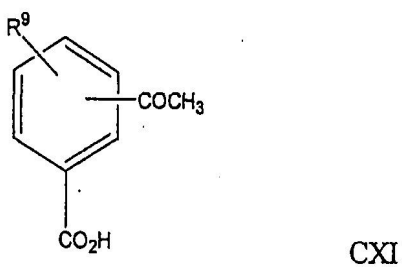
[0515]

[0516] X가 $-CH_2CH_2-$ 이고, n은 1 또는 2, R^{15} 는 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 저가 알킬기, R^9 은 히드록시, 수소, 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시 또는 할로젠, R^1 은 수소 또는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬인 화학식 CXVII의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 반응식 28에 따라 화학식 CXI 및 CXII의 화합물의 반응으로부터 제조될 수 있다.



[0517]

[0518] 상기 화학식에서, n, A, R^9 및 R^{15} 는 상기한 바와 같다.



[0519]



[0520]

[0521] 반응식 28에서, A, n, R⁹ 및 R¹⁵는 상기한 바와 같다. R⁶은 탄소원자 1 내지 3를 갖는 알킬이다.

[0522] 메틸렌 클로라이드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 유기용매내의 축합체, 예컨대, 디에틸 시아노포스페이트, 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카보디이미드 등의 축합제로 화학식 CXI의 화합물을 처리하고, 화학식 CXII의 화합물을 첨가하여, 단계 (k''')에 따라, 화학식 CXI의 화합물은 화학식 CXIII의 화합물로 전환될 수 있다.

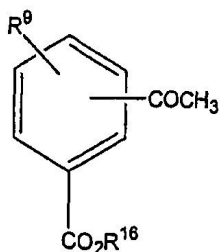
[0523] 반응온도는 0℃ 내지 실온이다.

[0524] 화학식 X의 화합물로 화학식 CXIII의 화합물을 알킬화하여, 단계 (l''')에 따라, 화학식 CXIII의 화합물을 화학식 CXIV의 화합물로 전환한다. 상기 반응은 반응식 1의 단계 (c)에 기재된 것과 동일한 방식으로 실시된다.

[0525] 화학식 CXIV의 화합물은 R⁹이 탄소원자 1 내지 3을 갖는 알콕시인 화학식 CXVII의 화합물이다. 메틸렌클로라이드내의 보론 트리브로마이드 등을 이용하여 탈메틸화를 하여, R⁹은 히드록시로 전환될 수 있다. 탈메틸화에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0526] 화학식 CXIV의 화합물은 R¹이 1 내지 3 탄소원자를 갖는 알킬기인 화학식 CXVII의 화합물이다. 화학식 CXIV의 화합물은 자유산, 즉, 에스테르 가수분해에 의해 R¹이 H인 화학식 CXVII의 화합물로 전환될 수 있다. 에스테르 가수분해의 통상적인 방법은 R¹이 H인 화학식 CXVII의 화합물을 생성시킬 수 있다.

[0527] 알킬 할리드에 의한 화학식 CI의 화합물의 에테르화반응 그리고 이어지는 에스테르 가수분해에 의해 일반화학식 CXI의 화합물은 제조될 수 있다.



[0528]

[0529] R¹⁶는 1 내지 3 탄소원자를 갖는 저가 알킬기, R⁹은 히드록시기이다.

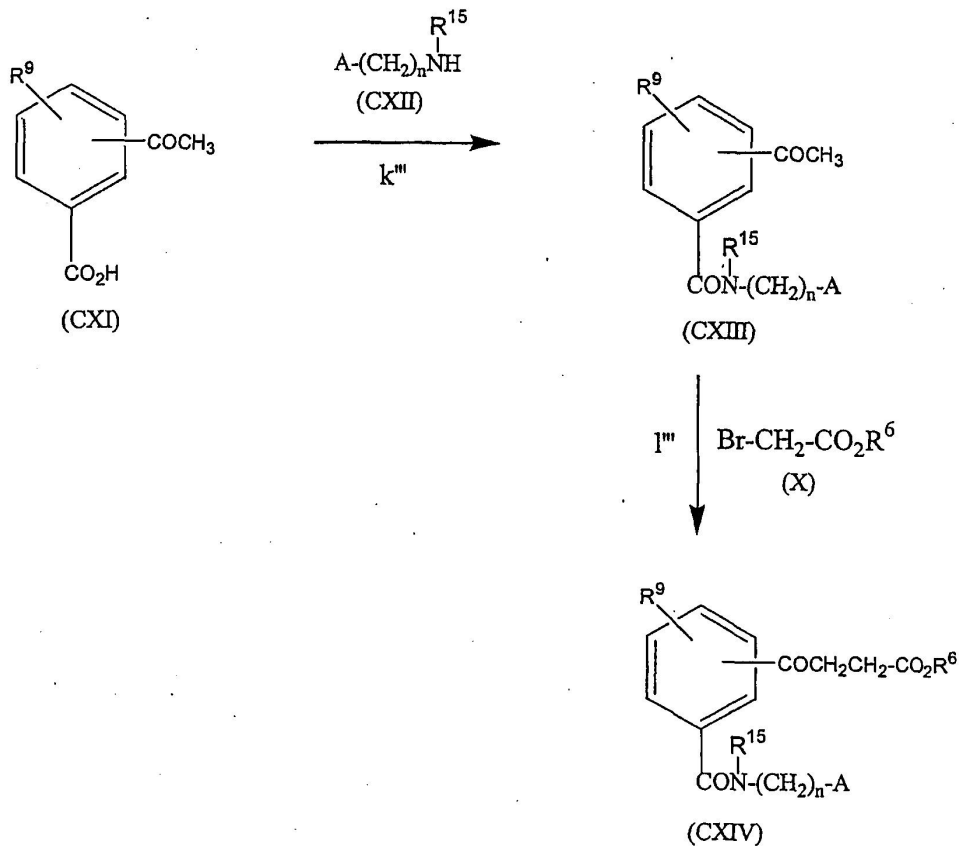
[0530] 화학식 CI의 화합물과 알킬 할리드 사이의 반응은 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트 등과 같은 염기를 이용하여, N,N-디메틸포름아미드와 같은 유기용매내에서 실시될 수 있다. 알킬화반응에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다. 에스테르 가수분해는 염산, 에탄올과 같은 유기용매와 혼합된 염산 또는 아세트산을 이용한 산성 조건하에서 실시될 수 있다. 상기 반응은 실온 내지 용매 환류 온도 범위에서 실시될 수 있다. 산성 에스테르 가수분해에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다. 만일 필요한 경우에는, 에스테르 가수분해는 수산화나트륨의 수용액 또는 에탄올과 같은 유기용매내의 수산화나트륨의 혼합용액을 이용한 염기성 조건에서 실시될 수 있다. 염기성 가수분해에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0531] 디메틸 설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드 등과 같은 유기용매내의 염소화제, 예컨대, 트리메틸실릴 클로라이드, 티오닐 클로라이드 등으로 화학식 VII의 화합물을 처리하여 화학식 CXII의 화합물을 제조할 수 있다. 염소화 반응에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0532] N,N-디메틸포름아미드, 디옥산 등의 유기용매내의 포타슘 프탈이미드로 클로로메틸 중간체를 처리하여, 가브리엘 합성에 따라, 클로로메틸 중간체는 화학식 CXII의 화합물로 전환된다. 이어, 상기 프탈이미드는 에탄올,

디옥산 등의 유기용매내에서 교환반응에 의해 히드라진과 반응하여 화학식 CXII의 화합물을 생성한다. 가브리엘 합성에 대한 통상적인 조건은 상기 반응을 실시하는 데 이용될 수 있다.

[0533] (반응식 28)

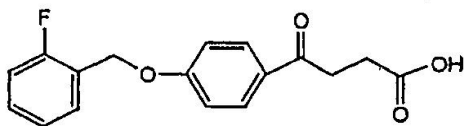


[0534]

[0535] 본 발명은 하기의 실시예를 참조하여 보다 상세하게 파악되지만, 실시예는 본 발명을 한정하지 않으며 예시하는 것이다.

[0536] 화학적 합성 실시예

[0537] 실시예 1: 4-(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0538]

[0539] 단계 A: 4-(2-플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0540] 4-히드록시아세트페논 (2.80 g, 20.6 mmol)의 건조 DMF (15 ml) 용액을 상온에서 NaH (60% 오일내에서, .794 g)의 건조 DMF (20 ml) 현탁액에 첨가하였다. 수소 방출이 멈추면, 2-플루오로벤질 브로마이드 (3 g, 15.8 mmol)을 적하하였다. 반응 혼합물을 상온에서 6 시간 동안 교반하고, 포화된 수성 NH₄Cl로 반응정지 (quenched)시키고 진공농축하였다. 잔존물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수 (brine)로 세척하였다. 유기층을 과량의 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축하였다. 플래쉬 (flash) 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 잔존물을 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0541] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.2-7.3 (m, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0542] 단계 B: 테르트-부틸 4-(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조

[0543] 교반된 4-(2-플루오로벤질옥시)아세트페논 (단계 A, 1.5 g, 6.1 mmol)의 건조 THF (20 ml) 및 DMPU (5 ml) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 7 ml) 용액을 아르곤 하에서, -60°C 에서 첨가하였다. -60°C 에서 10분간 교반한 후, 테르트-부틸 브로모아세테이트 (4.75 g, 24.4 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가적으로 10 분간 더 교반하고 그 다음, 4 시간 동안 실온까지 데웠다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

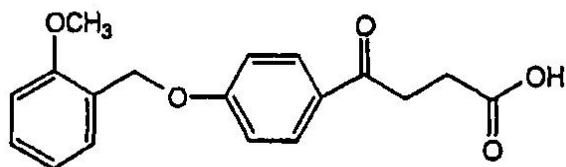
[0544] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.4 (s, 9H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.2-7.3 (m, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0545] 단계 C: 4-(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조

[0546] 테르트-부틸 4-(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 B, 1.27 g, 4.2 mmol)의 디클로로메탄 (25 ml) 용액을 트리플루오로아세트산 (5 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 진공농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (클로로포름:메탄올, 95:5 아세트산을 가함 (spiked)) 상에서 정제하여 흰 분말의 표제 화합물을 수득하였다.

[0547] ^1H NMR (270 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.2-7.3 (m, 1H); 7.4 (t, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0548] 실시예 2: 4-(4-(2-메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0549]

[0550] 단계 A: 4-(2-메톡시벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0551] 2-메톡시벤질 알코올 (2.99 g, 21.7 mmol)의 건조 THF (5 ml) 및 건조 DMF (5 ml) 용액을 교반한 4-히드록시아세트페논 (3.25 g, 23.8 mmol), 트리페닐 포스피린 (7.36 g, 28.0 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트 (4.51 g, 25.9 mmol)의 건조 THF (20 ml) 용액에 $5-10^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 2 시간 동안 혼합하고 실온까지 온도를 높이고 진공농축하였다. 잔존물을 EtOAc에 넣고 포화된 NaHCO_3 로 2 회 세척하였다. 유기층을 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (클로로포름:메탄올, 99: 1) 상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0552] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 2 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.3 (m, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0553] 단계 B: 에틸 4-(4-(2-메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0554] 교반된 4-(2-메톡시벤질옥시)아세트페논 (단계 A, 1.22 g, 4.7 mmol)의 건조 THF (20 ml) 및 DMPU (5 ml) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 5 ml) 용액을 아르곤하에서 -60℃에서 첨가하였다. 10 분 동안 -60℃에서 교반한 후, 에틸 브로모아세테이트 (2.59 g, 15.6 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가적으로 10분간 더 교반하고 2 시간 동안 실온까지 데웠다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한 번 더 추출하고 유기층을 합한 후 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex: 에틸아세테이트, 4:1) 상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

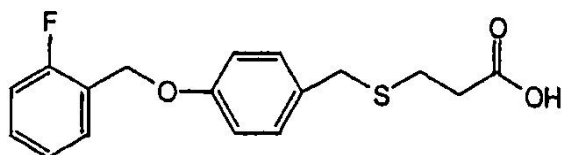
[0555] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.8 (s, 3H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.1-7.3 (m, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0556] 단계 C: 4-(4-(2-메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조.

[0557] 에틸 4-(4-(2-메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 B, 1.49 g, 4.3 mmol)의 순수 에탄올 (20 ml) 용액을 1N NaOH (6 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 1 M HCl로 산성화하였다. 결과적을 생기는 흰 고형물을 여과하고 차가운 물로 세척한 후 진공하에서 건조하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0558] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃: CD₃OD): 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.8 (s, 3H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.8 (d, 2H).

[0559] 실시예 3: 3-[(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-메틸티오]프로피온산의 합성



[0560]

[0561] 단계 A: 4-히드록시벤질 브로마이드:

[0562] PBr₃ (1.38 g, 5.0 mmol)의 건조 THF (2 ml) 용액에 -50℃에서 건조 피리딘(.201 ml)의 건조 THF (.4 ml) 용액을 첨가하였다. 4-히드록시벤질 알코올 (1.89 g, 15.2 mmol)의 건조 THF (23 ml) 용액을 상기 반응 혼합물에 적하하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 방치한 후, 그 다음 THF로 희석하고 셀리트 패드 (celite pad)로 여과하였다. 여과물을 증발시키고 남은 반고형물을 건조 톨루엔 (16 ml)에 재용해하였다. 상기 용액을 -20℃에서 2 시간 동안 유지시키고, 셀리트 패드로 여과하여 엷은 노란색 용액의 표제 화합물을 수득하였으며, 추가적으로 정제되지 않고 사용하였다.

[0563] 단계 B: 에틸 3-((4-히드록시페닐)-메틸티오)프로피오네이트:

[0564] NaH (60% 오일에 분산된, .731 g, 21.7 mmol)의 건조 DMF (15 ml) 용액에 에틸 3-메르캅토프로피오네이트 (2.66 g, 19.8 mmol)를 첨가하였다. 수소의 방출이 멈추면, 단계 A의 4-히드록시벤질 브로마이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하고, 포화된 NH₄Cl로 반응정기시키고 진공농축하였다. 잔존물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 세척하였다. 유기층을 합한 후 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (디클로로메탄:에틸아세테이트, 95:5) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0565] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.4-2.6 (m, 4H); 3.6 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 6.7 (d, 2H); 7.2 (d, 2H).

[0566] 단계 C: 에틸 3-((4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-메틸티오)프로피오네이트:

[0567] NaH (60% 오일에 분산된, .054 g, 1.3 mmol)의 건조 DMF (10 ml) 용액에 에틸 3-((4-히드로옥시페닐)-메틸티오)프로피오네이트 (단계 B, 2.5 g, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 수소의 방출이 멈추면, 2-플루오로벤질 브로마이드(.263 g, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 포화된 NH_4Cl 로 반응정지시키고 진공농축하였다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 2 회 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 세척하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 칼럼 (hex:에틸아세테이트, 4:1) 상에서 정제하고 표제 화합물을 수득하였다.

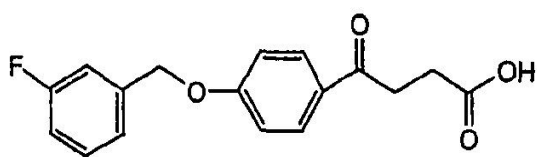
[0568] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.4-2.6 (m, 4H); 3.6 (s, 2H); 4.2 (q, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.2-7.4 (m, 5H); 7.5 (t, 1H).

[0569] 단계 D: 3-((4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-메틸티오)프로피온산:

[0570] 에틸 3-((4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-메틸티오)프로피오네이트 (단계 C, .122 g, .35 mmol)의 에탄올 (5 ml)용액에 1N NaOH (.5 ml)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고 1M HCl로 산성화하고 진공농축하여 흰 고형물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 칼럼 (클로로포름:메탄올, 92.5:7.5 아세트산을 가함)상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0571] ^1H . NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4-2.6 (m, 4H); 3.7 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.2-7.4 (m, 5H); 7.5 (t, 1H).

[0572] 실시예 4: 4-(4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0573]

[0574] 단계 A: 4-(3-플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0575] 실시예 1의 단계 A 방법을 사용하고 3-플루오로벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0576] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.2-7.3 (t, 2H); 7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0577] 단계 B: 테르트-부틸 4-(4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0578] 실시예 1의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

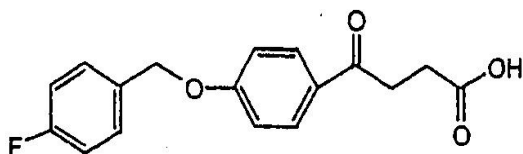
[0579] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.4 (s, 9H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.2 (t, 2H); 7.4 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

[0580] 단계 C: 4-(4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0581] 실시예 1의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0582] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 3H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (q, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0583] 실시예 5: 4-(4-(4-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조



[0584]

[0585] 단계 A: 4-(4-플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0586] 실시예 1의 단계 A 방법을 사용하고 4-플루오로벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0587] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.1 (t, 2H); 7.4 (m, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0588] 단계 B: 테르트-부틸 4-(4-(4-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0589] 실시예 1의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

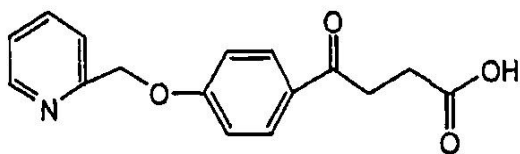
[0590] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.4 (s, 9H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.0 (m, 2H); 7.2 (t, 2H); 7.4 (m, 2H); 8.0 (d, 2H).

[0591] 단계 C: 4-(4-(4-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0592] 실시예 1의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0593] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9- 7.1 (m, 2H); 7.2-7.3 (d, 2H); 7.4 (m, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0594] 실시예 6: 4-(4-((2-피리디닐)-메톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0595]

[0596] 단계 A: 4-((2-피리디닐)-메톡시)아세트페논의 제조:

[0597] 4-히드록시아세트페논 (1.99 g, 14.6 mmol)의 건조DMF (5 ml) 용액을 실온에서 NaH (60% 오일에서, .604 g)의 건조 DMF (20 ml) 현탁액에 첨가하였다. 수고의 방출이 멈추면, 2-피콜릴 클로라이드 히드로클로라이드 (2 g, 12.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화된 수용성 NH_4Cl 으로 반응정지시키고 진공농축하였다. 잔존물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 세척하였다. 유기층을 합한 후 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼(hex:에틸아세테이트, 1:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0598] ^1H . NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.7 (t, 1H); 7.9 (d, 2H); 8.6 (s, 1H).

[0599] 단계 B: 테르트-부틸 4-(4-((2-피리디닐)-메톡시)페닐)-4-옥소부티레이트:

[0600] 교반한 4-(2-피리디닐)-메톡시)아세트페논 (단계 A.968 g, 3.6 mmol)의 건조 THF (16 ml) 및 DMPU (4 ml) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 5 ml) 용액을 아르곤 하에서, -60°C 에서 첨가하였다. -60°C 에서 10분간 교반한 후, 테르트-부틸 브로모아세테이트 (2.64 g, 13.5 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가적으로 10 분간 더 교반하고 그 다음, 4 시간 동안 실온으로 데웠다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 추출하고 유기층을 합한 후 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

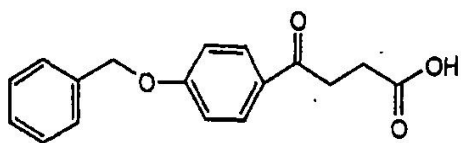
[0601] ^1H . NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.4 (s, 9H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.3 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.7 (t, 1H); 7.9 (d, 2H); 8.6 (s, 1H).

[0602] 단계 C: 4-(4-((2-피리디닐)-메톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0603] 테르트-부틸 4-(4-((2-피리디닐)-메톡시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 C, 1.27 g, 4.2 mmol)의 디클로로메탄 (25 ml) 용액을 트리플루오로아세트산 (5 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 진공농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (클로로포름:메탄올, 95:5 아세트산을 가함)상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0604] ^1H . NMR (270 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 2.7 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.3 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.3 (m, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.9 (m, 3H); 8.6 (s, 1H).

[0605] 실시예 7: 4-(4-(벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0606]

[0607] 단계 A: 4-(벤질옥시)아세토펜의 제조:

[0608] 실시예 1의 단계 A 방법을 사용하고 벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0609] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.3-7.5(m, 5H); 7.9 (d, 2H).

[0610] 단계 B: 테르트-부틸 4-(4-(벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0611] 실시예 1의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

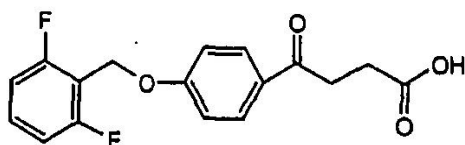
[0612] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.4 (s, 9H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.2 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.3-7.5 (m, 5H); 7.9 (d, 2H).

[0613] 단계 C: 4-(4-(벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0614] 실시예 1의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0615] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.3-7.5 (m, 5H); 7.9 (d, 2H).

[0616] 실시예 8: 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0617]

[0618] 단계 A: 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세토펜의 제조:

[0619] 4-히드록시아세토펜 (3.61 g, 26.5 mmol)의 건조 DMF (5 ml) 용액을 상온에서 NaH (60% 오일내에서, 1.21 g)의 건조 DMF (40 ml) 현탁액에 첨가하였다. 수소 방출이 멈추면, 2,6-디플루오로벤질 브로마이드 (5 g, 24.1 mmol)를 적하하였다. 반응 혼합물을 상온에서 6 시간 동안 교반하고, 포화된 수성 NH_4Cl 로 반응정지시키

고 진공농축되었다. 잔존물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 한번 더 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축하였다. 플래쉬 (flash) 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1)상에서 잔존물을 정제하여 흰색 고형물의 표제 화합물을 수득하였다.

[0620] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.3-7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0621] 단계 B: 테르트-부틸 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조

[0622] 교반된 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논 (단계 A, 6 g, 22.8 mmol)의 건조 THF (60 ml) 및 DMPU (12 ml) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 30 ml) 용액을 아르곤 하에서, -60℃에서 첨가하였다. -60℃에서 10분간 교반한 후, 테르트-부틸 브로모아세테이트 (8.97 g, 46 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가적으로 10 분간 더 교반하고 그 다음, 4 시간 동안 실온까지 데웠다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

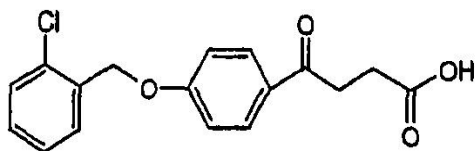
[0623] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.4 (s, 9H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-6.7 (m, 4H); 7.3-7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0624] 단계 C: 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0625] 테르트-부틸 4-(4-(2,6-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 B, 4.76 g, 12.6 mmol)의 디클로로메탄 (40 ml) 용액을 트리플루오로아세트산 (20 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 진공농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (클로로포름:메탄올, 95:5 아세트산을 가함)상에서 정제하여 흰 분말의 표제 화합물을 수득하였다.

[0626] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0627] 실시예 9: 4-(4-(2-클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0628]

[0629] 단계 A: 4-(2-클로로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0630] 실시예 1의 단계 A 방법을 사용하고 2-클로로벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0631] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.2-7.5 (m, 4H); 7.9 (d, 2H).

[0632] 단계 B: 테르트-부틸 4-(4-(2-클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0633] 실시예 1의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

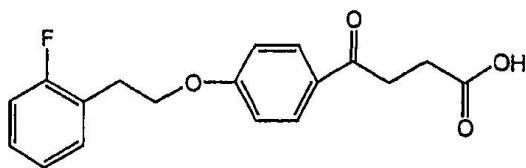
[0634] ^1H . NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.4 (s, 9H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.2 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.2-7.5 (m, 4H); 7.9 (d, 2H).

[0635] 단계 C: 4-(4-(2-클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0636] 실시예 1의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0637] ^1H NMR (270 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.2 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.3 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0638] 실시예 10: 4-(4-(2-(2-플로로페닐)에톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0639]

[0640] 단계 A: 4-(2-(2-플로로페닐)에톡시)아세트페논의 제조:

[0641] 실시예 2의 단계 A 방법을 사용하고 2-플루오로페닐에틸 알코올을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0642] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.3 (s, 3H); 2.9 (t, 2H); 4.2 (t, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.3 (m, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0643] 단계 B: 테르트-부틸 4-(4-(2-(2-플루오로페닐)에톡시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0644] 실시예 2의 단계 B 방법을 사용하고 테르트-부틸 브로모아세테이트를 출발물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0645] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.4 (s, 9H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (m, 4H); 4.2 (t, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.3 (t, 2H); 7.9 (d, 2H).

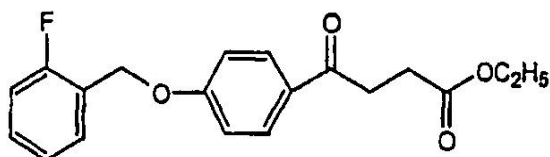
[0646] 단계 C: 4-(4-(2-(2-플루오로페닐)에톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조

[0647] 테르트-부틸 4-(4-(2-(2-플루오로페닐)에톡시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 2, 1.2 g, 3.2 mmol)의 디클로로메

탄 (25 ml) 용액을 트리플루오로아세트산 (10 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 진공농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (클로로포름:메탄올, 95:5 아세트산을 가함)상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0648] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.2 (t, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.3 (t, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0649] 실시예 11: 에틸 4-(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 합성



[0650]

단계 A: 4-(4-(2-플루오로벤질옥시)아세토펜의 제조:

[0652] 실시예 1의 단계 A 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

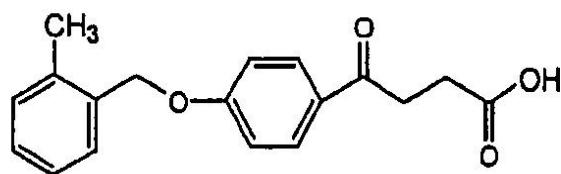
[0653] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.2-7.3 (m, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0654] 단계 B: 에틸 4-(4-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조

[0655] 교반된 4-(2-플루오로벤질옥시)아세토펜 (7.26 g, 29.7 mmol)의 건조 THF (80 ml) 및 DMPU (16 ml) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 35 ml) 용액을 아르곤 하에서, -60°C 에서 첨가하였다. -60°C 에서 10 분간 교반한 후, 에틸 브로모아세테이트 (10.12 g, 60.5 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가적으로 10 분간 더 교반하고 그 다음, 4 시간 동안 실온까지 데웠다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 4:1) 상에서 정제하여 흰 분말의 표제 화합물을 수득하였다.

[0656] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3 H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.2 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0657] 실시예 12: 4-(4-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0658]

[0659] 단계 A: 4-(2-메틸벤질옥시)아세토펜의 제조:

[0660] 실시예 1의 단계 A 방법을 사용하고 2-메틸벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0661] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 3H); 7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0662] 단계 B: 테르트-부틸 4-(4-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0663] 실시예 1의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

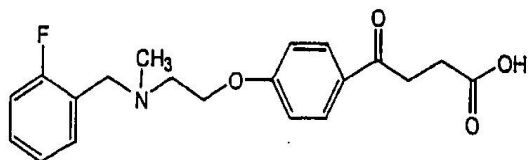
[0664] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.5 (s, 9H); 2.4 (s, 3H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 3H); 7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0665] 단계 C: 4-(4-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0666] 실시예 1의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0667] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 3H); 7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0668] 실시예 13: 4-[4-(2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)에톡시)페닐]-4-옥소부티르산의 합성



[0669]

[0670] 단계 A: 2-플루오로벤질 메탄설포네이트의 제조:

[0671] 2-플루오로벤질 알코올 (10 g, 79.28 mmol)의 건조 디클로로메탄 (200 ml)에 트리에틸아민 (12.30 g, 118.9 mmol)을 실온에서 아르곤 하에서 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드 (10.71 g, 93.5 mmol)을 상기 반응 혼합물에 0°C에서 첨가하고 3 시간 더 교반하였다. 물 (100 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 2 회 추출하였다. 유기층을 합하고 물 및 염수로 세척하였다. 반응 혼합물을 과량의 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 농축하여 노란 오일(oil)상의 표제 화합물을 얻었으며, 추가적인 정제없이 사용하였다.

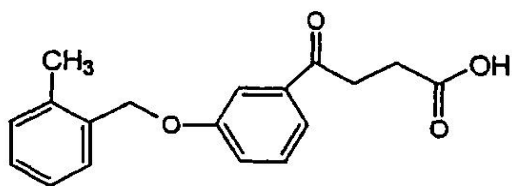
[0672] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.3 (t, 3H); 2.4-2.6 (m, 4H); 5.25 (s, 2H); 6.9-7.5 (m, 4H).

[0673] 단계 B: 2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)-에탄올의 제조:

[0674] 2-플루오로벤질 메탄설포네이트 (단계 A, 5 g, 24.5 mmol) 및 2-(메틸아미노)-에탄올 (18.4 g, 244.9 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에서, 120°C에서 7시간 동안 교반하면서 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 농축하였다. 잔존물을 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (클로로포름:메탄올, 90:10 트리에틸아민을 가함)상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

- [0675] ^1H NMR (270 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 2.3 (s, 3H); 2.6 (m, 2H); 3.6 (m, 4H); 6.9-7.5 (m, 4H).
- [0676] 단계 C: 2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)-에틸 클로라이드의 제조:
- [0677] 2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)-에탄올 (단계 B, 7.51 g, 41 mmol)의 건조 톨루엔 (50 ml) 용액에 티오닐 클로라이드 (16 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 농축하였다. 혼합물을 클로로포름으로 희석하고 수성 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 과량의 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 농축하여 표제 화합물을 얻었으며, 추가적인 정제없이 사용하였다.
- [0678] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.3 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.6 (t, 2H); 3.7 (s, 2H); 7.0-7.15(m, 2H); 7.25 (m, 1H), 7.4 (t, 1H).
- [0679] 단계 D: 4-(2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)에톡시)아세트페논의 제조:
- [0680] 2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)에틸 클로라이드 (단계 C, 7.48 g, 37 mmol) alc 4-히드로시아세트페논 (10.07 g, 74 mmol)의 건조 DMF (10 ml) 용액에 K_2CO_3 (7.77 g, 56.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C 에서 6 시간 가열하고, 냉각하고 물로 반응정지시키고 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 농축하였다. 플래쉬 (flash) 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1)상에서 잔존물을 정제하여 옅은 노란 오일상의 표제 화합물을 수득하였다.
- [0681] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.35 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.7 (s, 2H); 4.2 (t, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.0-7.15(m, 2H); 7.25 (m, 1H), 7.4 (t, 1H); 7.9 (d, 2H).
- [0682] 단계 E: 테르트-부틸 4-[4-(2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)에톡시)페닐]-4-옥소부티레이트의 제조
- [0683] 교반된 4-(2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)에톡시)아세트페논 (단계 D, 4.91 g, 16.3 mmol)의 건조 THF (60 ml) 및 DMPU (15 ml) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 20 ml) 용액을 아르곤 하에서, -65°C 에서 천천히 10 분에 걸쳐 첨가하였다. 15분간 교반한 후, 테르트-부틸 브로모아세테이트 (6.35 g, 32.6 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 추가적으로 10 분간 더 -65°C 에서 교반하고 그 다음, 2 시간 동안 실온까지 데우고, 물로 반응정지시키고 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기층을 합하고 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 1:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0684] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.5 (s, 9H); 2.4 (s, 3H); 2.6 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.7 (br, 2H); 4.2 (br, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.0-7.15(m, 2H); 7.25 (m, 1H), 7.4 (t, 1H); 7.9 (d, 2H).
- [0685] 단계 F: 4-[4-(2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)에톡시)페닐]-4-옥소부티르산의 제조
- [0686] 테르트-부틸 4-[4-(2-(N-(2-플루오로벤질)-N-메틸아미노)에톡시)페닐]-4-옥소부티레이트 (단계 E, 2.23 g, 5.3 mmol)의 디클로로메탄 (20 ml) 용액을 트리플루오로아세트산 (10 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 진공농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (클로로포름:메탄올, 92.5:7.5 아세트산을 가함)상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0687] ^1H NMR (270 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 2.5 (t, 2H); 2.6 (s, 3H); 3.0 (t, 2H); 3.4 (t, 2H); 4.2-4.5 (m, 4H); 6.9 (d, 2H); 7.0-7.15(m, 2H); 7.3 (m, 1H), 7.5 (t, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0688] 실시예 14: 4-(3-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0689]

[0690] 단계 A: 3-(2-메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0691] 실시예 12의 단계 A 방법을 사용하고 3-메틸벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0692] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.3 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.2-7.3 (m, 4H); 7.4 (m, 2H); 7.6 (m, 2H).

[0693] 단계 B: 테르트-부틸 4-(3-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0694] 실시예 1의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

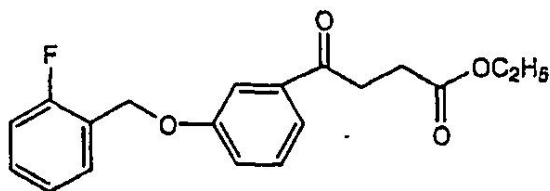
[0695] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.5 (s, 9H); 2.4 (s, 3H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.2 (s, 2H); 7.2-7.3 (m, 4H); 7.4 (m, 2H); 7.6 (m, 2H).

[0696] 단계 C: 4-(3-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0697] 실시예 1의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0698] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.2-7.3 (m, 4H); 7.4 (m, 2H); 7.6 (m, 2H).

[0699] 실시예 15: 에틸 4-(3-(2-플루오벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 합성



[0700]

[0701] 단계 A: 3-(2-플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0702] 실시예 1의 단계 A 방법을 사용하고 3-히드록시아세트페논을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

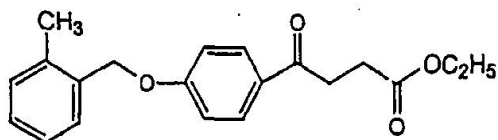
[0703] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 7.1 (m, 4H); 7.3 (m, 2H); 7.6 (m, 2H).

[0704] 단계 B: 에틸 4-(3-(2-플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0705] 실시예 11의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0706] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.3 (s, 9H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (t, 2H); 7.2 (d, 2H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (t, 1H); 7.6 (d, 2H).

[0707] 실시예 16: 에틸 4-(4-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 합성



[0708]

[0709] 단계 A: 4-(2-메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0710] 실시예 12의 단계 A 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

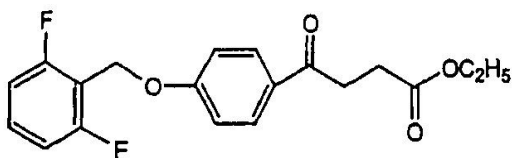
[0711] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 3H); 7.4 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

[0712] 단계 B: 에틸 4-(4-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0713] 실시예 11의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0714] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.2 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 3H); 7.4 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

[0715] 실시예 17: 에틸 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 합성



[0716]

[0717] 단계 A: 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0718] 실시예 8의 단계 A 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

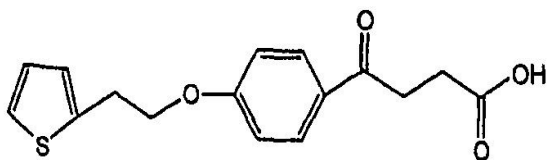
[0719] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.3-7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0720] 단계 B: 에틸 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조

[0721] 교반된 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논 (단계 A, 6 g, 22.8 mmol)의 건조 THF (60 ml) 및 DMPU (12 ml) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 30 ml) 용액을 아르곤 하에서, -60℃에서 첨가하였다. -60℃에서 10분간 교반한 후, 에틸 브로모아세테이트 (7.61 g, 45.6 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가적으로 10 분간 더 교반하고 그 다음, 4 시간 동안 실온까지 데웠다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0722] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.3 (t, 3H); 2.8 (t, 3H); 3.2 (t, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.3-7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0723] 실시예 18: 4-(4-(2-(2-티에닐)에톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0724]

[0725] 단계 A: 4-(2-(2-티에닐)에톡시)아세트페논의 제조:

[0726] 실시예 2의 단계 A 방법을 사용하고 2-(2-티에닐)에탄올을 출발 물질로 사용하며, 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 3:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0727] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.5 (s, 3H); 3.3 (t, 2H); 4.2 (t, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.2 (d, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0728] 단계 B: 에틸 4-(4-(2-(2-티에닐)에톡시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0729] 실시예 2의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

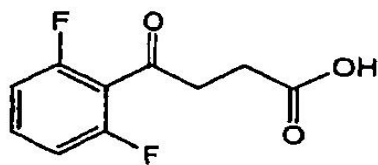
[0730] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.3 (t, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (m, 4H); 4.1 (q, 2H); 4.2 (t, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.2 (d, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0731] 단계 C: 에틸 4-(4-(2-(2-티에닐)에톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0732] 실시예 2의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0733] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.8 (t, 2H); 3.3 (m, 4H); 4.2 (t, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.2 (d, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0734] 실시예 19: 4-(2,6-디플루오페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0735]

[0736] 단계 A: 테르트-부틸 4-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소부티레이트의 제조

[0737] 교반된 2,6-디플루오로아세트페논 (5 g, 32 mmol)의 건조 THF (40 ml) 및 DMPU (8 ml) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 45 ml) 용액을 아르곤 하에서, -60℃에서 첨가하였다. -60℃에서 10분간 교반한 후, 테르트-부틸 브로모아세테이트 (6.99 g, 35.8 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가적으로 10분간 더 교반하고 그 다음, 4 시간 동안 실온까지 데웠다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

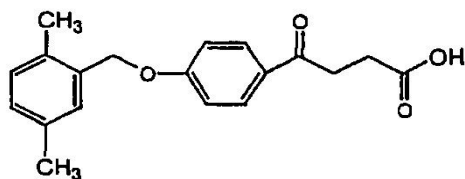
[0738] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.4 (s, 9H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 6.9-7.0 (m, 2H); 7.4 (m, 1H).

[0739] 단계 B: 화합물 AS의 제조

[0740] 테르트-부틸 4-(2,6-플루오로페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 A, 9.52 g, 35.2 mmol)의 디클로로메탄 (30 ml) 용액을 트리플루오로아세트산 (20 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (클로로포름:메탄올, 95:5 아세트산을 가함) 상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0741] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 6.9-7.0 (m, 2H); 7.4 (m, 1H).

[0742] 실시예 20: 4-(4-(2,5-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0743]

[0744] 단계 A: 4-(2,5-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0745] 실시예 8의 단계 A 방법을 사용하고 2,5-디메틸벤질 클로라이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0746] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.3 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.2 (m, 5H); 7.9 (d, 2H).

[0747] 단계 B: 에틸 4-(4-(2,5-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0748] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

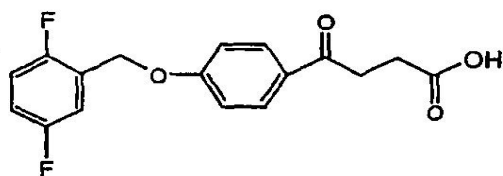
[0749] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.3 (s, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.2-7.3 (m, 3H); 7.9 (d, 2H).

[0750] 단계 C: 4-(4-(2,5-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0751] 에틸 4-(4-(2,5-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 B, 2.62 g, 7.7 mmol)의 순수 에탄올 (30 ml) 용액에 1N NaOH (10 ml)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 1M HCl로 산성화 하였다. 생성된 침전물을 여과하고 물 및 염수로 세척하고 진공 하에서 건조하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0752] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.3 (s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 3H); 8.0 (d, 2H).

[0753] 실시예 21: 4-(4-(2,5-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0754]

[0755] 단계 A: 4-(2,5-디플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0756] 실시예 8의 단계 A 방법을 사용하고 2,5-디플루오로벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0757] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 2H); 8.0 (d, 2H).

[0758] 단계 B: 에틸 4-(4-(2,5-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0759] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

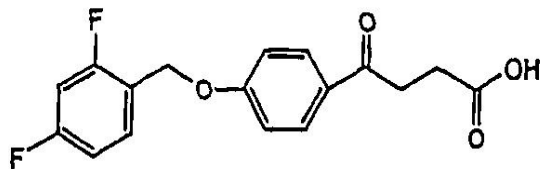
[0760] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 2H); 8.0 (d, 2H).

[0761] 단계 C: 4-(4-(2,5-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0762] 에틸 4-(4-(2,5-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 B, 16.51 g, 47.4 mmol)의 순수 에탄올 (100 ml) 용액에 1N NaOH (40 ml)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 1M HCl로 산성화 하고 진공농축하였다. 혼합물을 클로로포름에 넣고 물로 세척하였다. 수용성층을 클로로포름으로 한번 더 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0763] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 2H); 8.0 (d, 2H).

[0764] 실시예 22: 4-(4-(2,4-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0765]

[0766] 단계 A: 4-(2,4-디플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0767] 실시예 8의 단계 A 방법을 사용하고 2,4-디플루오로벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0768] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): : 2.5(s, 3H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

[0769] 단계 B: 에틸 4-(4-(2,4-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0770] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

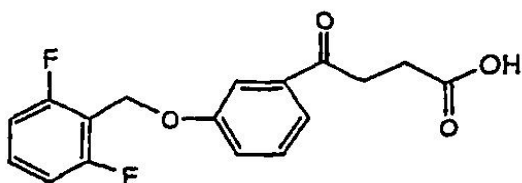
[0771] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

[0772] 단계 C: 4-(4-(2,4-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0773] 실시예 21의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0774] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

[0775] 실시예 23: 4-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0776]

[0777] 단계 A: 3-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0778] 실시예 8의 단계 A 방법을 사용하고 3-히드록시아세토폰을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0779] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): : 2.5(s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.4 (m, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0780] 단계 B: 에틸 4-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0781] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

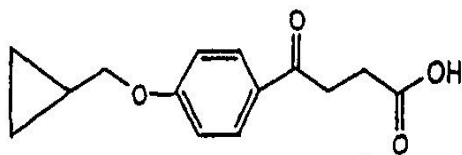
[0782] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (m, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0783] 단계 C: 4-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0784] 실시예 21의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0785] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (m, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0786] 실시예 24: 4-(4-((시클로프로필)메톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0787]

[0788] 단계 A: 4-((시클로프로필)메톡시)아세토폰의 제조:

[0789] 실시예 8의 단계 A 방법을 사용하고 시클로프로필메틸 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0790] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): .4 (m, 2H); .6 (m, 2H); 1.2 (m, 1H); 2.5 (s, 3H); 3.8 (d, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0791] 단계 B: 테르트 부틸 4-(4-((시클로프로필)메톡시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0792] 실시예 8의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

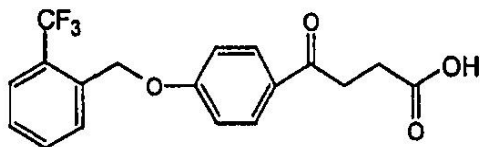
[0793] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): .4 (m, 2H); .6 (m, 2H); 1.2 (m, 1 H); 1.4 (s, 9H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.8 (d, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0794] 단계 C: 4-(4-((시클로프로필)메톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0795] 실시예 8의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0796] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): .4 (m, 2H); .6 (m, 2H); 1.2 (m, 1 H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.8 (d, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0797] 실시예 25: 4-(4-(2-트리플루오로메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0798]

[0799] 단계 A: 4-(2-트리플루오로메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0800] 실시예 8의 단계 A 방법을 사용하고 2-(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0801] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (t, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0802] 단계 B: 테르트 부틸 4-(4-(2-트리플루오로메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0803] 실시예 8의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

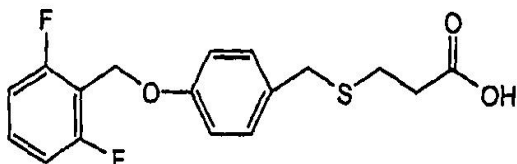
[0804] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.4 (s, 9H); 2.7 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.3 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (t, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0805] 단계 C: 4-(4-(2-트리플루오로메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0806] 실시예 8의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0807] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.3 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (t, 1H); 7.7 (t, 2H); 7.9 (d, 2H).

[0808] 실시예 26: 3-[(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)메틸티오]프로피온산의 합성



[0809]

[0810] 단계 A: 4-히드록시벤질 브로마이드의 제조

[0811] 실시예 3의 단계 A 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였으며 추가적으로 정제하지 않았다.

[0812] 단계 B: 에틸 3-[(4-히드록시페닐)메틸티오]프로피오네이트의 제조:

[0813] 실시예 3의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0814] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.4-2.6 (m, 4H); 3.6 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 6.7 (d, 2H); 7.2 (d, 2H).

[0815] 단계 C: 에틸 3-[(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)메틸티오]프로피오네이트의 제조:

[0816] 실시예 3의 단계 C 방법을 사용하고, 2,6-디플루오로벤질 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

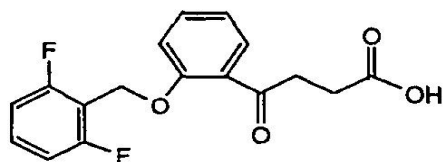
[0817] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.4-2.6 (m, 4H); 3.6 (s, 2H); 4.2 (q, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.9 (d, 4H); 7.2-7.4 (m, 3H).

[0818] 단계 D: 3-[(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)메틸티오]프로피온산의 제조:

[0819] 실시예 3의 단계 D 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0820] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5-2.6 (m, 4H); 3.7 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.2-7.4 (m, 3H).

[0821] 실시예 27: 4-(2-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0822]

[0823] 단계 A: 2-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0824] 실시예 8의 단계 A 방법을 사용하고 2-히드록시아세트페논을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0825] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 3H); 7.1 (d, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (t, 1H); 7.8 (d, 1H).

[0826] 단계 B: 에틸 4-(2-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0827] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

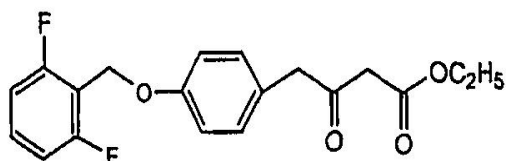
[0828] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 3H); 7.1 (d, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (t, 1H); 7.8 (d, 1H).

[0829] 단계 C: 4-(2-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0830] 실시예 21의 단계 C 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0831] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 3H); 7.1 (d, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (t, 1H); 7.8 (d, 1H).

[0832] 실시예 28: 에틸 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)메틸-3-옥소부티레이트의 합성



[0833]

[0834] 단계 A: 에틸 4-히드록시벤질레이트의 제조:

[0835] 교반된 4-히드록시벤질 알코올 (4 g, 26.28 mmol)의 건조 DMF (15 ml), 피리딘 (1 ml) 및 N,N-디클로로헥실카보디이미드 (6.50 g, 31.5 mmol) 용액에 순수 EtOH (3.26 g, 78.84 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18 시간 교반하고 여과하였다. 여과물을 감압 농축하고 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0836] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 6.7 (d, 2H); 7.1 (d, 2H).

[0837] 단계 B: 에틸 4-(2,6-플루오로벤질옥시)벤질레이트의 제조:

[0838] 상온에서 NaH (60% 오일내에서, .393 g, 9.8 mmol)의 건조 DMF (20 ml) 용액에 에틸 4-히드록시벤질레이트 (단계 A, 1.59 g, 8.8 mmol)을 첨가하였다. 수소 방출이 멈추면, 2,6-플루오로벤질 브로마이드 (1.64 g, 7.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4 시간 동안 교반하고, 포화된 NH_4Cl 로 반응정지시키고 진공농축되었다. 잔존물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 과량의 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 후 농축하였다. 플래쉬 (flash) 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1)상에서 잔존물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0839] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 4H); 7.2-7.4 (m, 3H).

[0840] 단계 C: 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)벤질산의 제조.

[0841] 교반된 에틸 4-(2,6-플루오로벤질옥시)벤질레이트 (단계 B, 2.14 g, 6.9 mmol)의 순수 에탄올 (30 ml) 용액에 1N NaOH (10 ml)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 1 M HCl로 산성화하고 여과하였다. 흰 침전물을 물로 세척한 후 진공하에서 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0842] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 : CD_3OD): 3.6 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 4H); 7.2-7.4 (m, 3H).

[0843] 단계 D: 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)벤질카복실 클로라이드의 제조:

[0844] 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)벤질산 (단계 C, 1.61 g, 5.79 mmol)에 티오닐 클로라이드 (10 ml)를 첨가하였다.

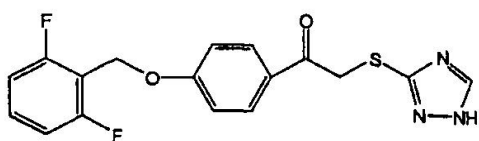
반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 환류 (reflux)하고 진공농축하여 옅은 노란색 오일을 수득하였으며, 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0845] 에틸 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)메틸-3-옥소부티레이트의 제조:

[0846] Meldrum's acid (.846 g, 5.8 mmol)의 디클로로메탄 (5 ml) 용액에 피리딘 (2 ml)을 10 분에 걸쳐 0℃에서 첨가하였다. 이 용액에 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)벤질카보닐 클로라이드 (단계 D, 1.71 g, 5.7 mmol)의 디클로로메탄 용액을 첨가하였고, 오렌지색 용액이 만들어 졌다. 상기 어두운 오렌지색 용액을 1 시간 0℃에서 교반하고 실온에서 실온까지 데웠다. 추가적으로 1 시간 더 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 2M HCl 및 얼음 위에 부었다. 층이 분리되면, 수용성층을 디클로로메탄으로 2 회 추출하였다. 유기층을 합하고 2M HCl미 염수로 2 회 세척하고 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 고형물을 얻었다. 상기 고형물을 순수 EtOH (15 ml)에 현탁하고 2.5 시간 환류하였다. 진공으로 용매를 제거하고 어두운 오일을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0847] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 3.4 (s, 2H); 3.7 (s, 2H); 4.2 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 4H); 7.1 (d, 2H); 7.3 (m, 1H).

[0848] 실시예 29: 3-(2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-2-옥소에틸)티오-(1H-1,2,4)-트리아졸의 합성



[0849]

[0850] 단계 A: 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0851] 실시예 8의 단계 A 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0852] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.3-7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0853] 단계 B: 2-브로모-1-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-에탄온의 제조:

[0854] 교반된 코퍼(2) 브로마이드 (3.70 g, 16.6 mmol)의 에틸 아세테이트 (20 ml) 용액에 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논 (단계 A, 2.74 & 10.4 mmol)의 클로로포름 (20 ml) 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 환류하고 물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기층을 합하고 물 및 염수로 세척하고 과량의 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 후 농축하였다. 플래쉬 (flash) 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 4:1)상에서 정제하여 흰 박편의 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0855] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 4.4 (s, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H), 7.3 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

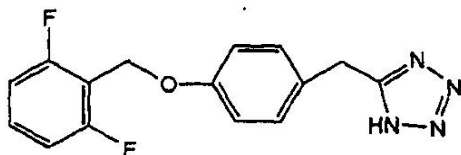
[0856] 단계 C: 3-(2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-2-옥소에틸)티오-(1H-1,2,4)-트리아졸의 제조:

[0857] 1H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (.250 g, 2.4 mmol) 및 트리에틸아민 (2.50 g, 2.4 mmol)의 건조 디클로로메탄 (20 ml) 용액에 2-브로모-1-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-에탄온 (단계 B, .851 g, 2.4 mmol)의 건조 디클로로메탄 (5 ml) 용액을 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 분간 교반하고 진공농축하였다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 1M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축한 후,

플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0858] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 4.5 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.7-7.0 (m, 4H), 7.2 (m, 1H); 7.9 (d, 2H); 8.0 (s, 1H).

[0859] 실시예 30: 5-((4-(2,6-디플루오벤질옥시)페닐)-메틸)-1H-테트라졸의 합성



[0860]

[0861] 단계 A: (4-(2,6-디플루오벤질옥시)페닐)-아세트니트릴:

[0862] 4-히드록시벤질 시아나이드 (5 g, 37.5 mmol) 및 K_2CO_3 (6.74 g, 48.8 mmol) 의 건조 DMF (20 ml) 용액에 2,6-디플루오벤질 브로마이드 (7.77 g, 37.5 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 4 시간 실온에서 진공농축하였다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

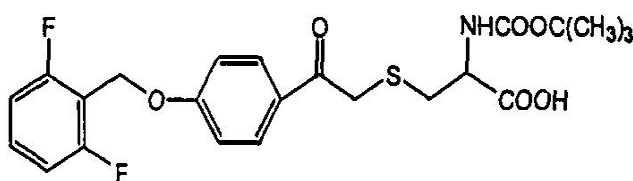
[0863] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 3.65 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.2-7.4 (m, 3H).

[0864] 단계 B: 5-((4-(2,6-디플루오벤질옥시)페닐)-메틸)-1H-테트라졸의 제조:

[0865] (4-(2,6-Difluorobenzyl)oxy)phenyl)-acetonitrile (단계 A, 5 g, 19.3 mmol), NaN_3 (1.3 g, 20 mmol), 및 NH_4Cl (1.06 g, 20 mmol)의 건조 DMF (60 ml) 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 진공으로 용매를 제거하고 오일성 잔존물을 EtOAc 및 물(conc. HCl로 pH 1로 산성화함)로 분별하였다. 유기층을 물로 세척하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축하여 갈색의 반고형물을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼(디클로로메탄:에틸아세테이트, 9:1) 상에서 정제하여 옅은 크림형의 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0866] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 4.0 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.7-6.9 (m, 4H); 7.0 (d, 2H); 7.2 (m, 1H).

[0867] 실시예 31: (2RS) 2-(N-Boc)-3-[2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-2-옥소에틸] 티오프로피온산의 합성



[0868]

[0869] 단계 A: 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0870] 4-히드록시아세트페논 (3.28 g, 24 mmol) 및 K_2CO_3 (4.33 g, 31.3 mmol)의 건조 DMF (15 ml) 용액에 2,6-디플루오로벤질 브로마이드 (5 g, 24.1 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5시간 교반하고 물로 반응정지시키

고 진공농축하였다. 잔존물을 EtOAc에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기층을 합하고 과량의 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 플래쉬 (flash) 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 2:1)상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0871] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.3-7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0872] 단계 B: 2-브로모-1-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-1-에탄논의 제조:

[0873] 실시예 29의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0874] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 4.4 (s, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H), 7.3 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

[0875] 단계 C: (2RS) 2-(N-Boe) [2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-2-옥소에틸]티오프로피오네이트의 제조

[0876] 교반되 2-브로모-1-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-1-에탄논 (단계 B, 2.07 g, 8.3 mmol)의 건조 디클로로메탄 (20 ml) 및 트리에틸아민 (8.39 g, 83 mmol) 용액에 Boc-Cys-OEt (2.94 g, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 진공농축하였다. 잔존물을 EtOAc에 넣고 1M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 물로 세척하고 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하고 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼(클로로포름:메탄올, 97.5:2.5) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

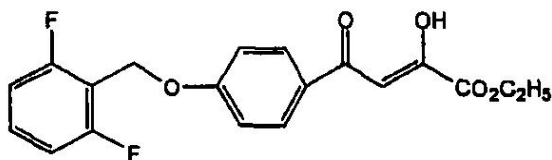
[0877] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 1.4 (s, 9H); 3.0 (m, 2H); 3.8 (s, 2H); 4.2 (q, 2H); 4.5 (br, 1H); 5.2 (s, 2H); 5.4 (d, 1H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.3 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0878] 단계 D: (2RS) 2-(N-Boe)-3-[2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-2-옥소에틸] 티오프로피온산의 제조:

[0879] 에틸 (2RS) 2-(N-Boc)-3-[2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-2-옥소에틸] 프로피오네이트 (단계 C, .761 g, 1.5 mmol)의 순수 EtOH (10 ml) 용액에 1N NaOH (3 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 1M HCl로 산성화하고 진공농축하였다. 잔존물을 클로로포름에 넣고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하고 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼(클로로포름:메탄올, 97.5:2.5) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0880] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.4 (s, 9H); 3.0 (t, 2H); 4.0 (q, 2H); 4.5 (br, 1H); 5.2 (s, 2H); 5.4 (d, 1H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.3 (in, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0881] 실시예 32: Ethyl 2-Hydroxy-4-oxo-4-(4-(2,6-difluorobenzoyloxy) phenyl)but- enoate의 합성



[0882]

[0883] 단계 A: 4-(2,6-Difluorobenzoyloxy)acetophenone의 제조:

[0884] 실시예 31의 단계 A 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

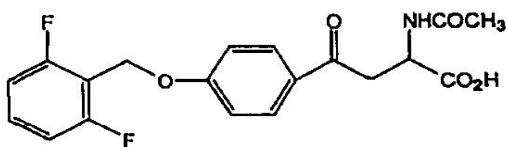
[0885] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.74 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0886] 단계 B: 에틸 2-히드록시-4-옥소-4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-but- 에노에이트의 제조:

[0887] 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논 (단계 A, 5.64 g, 21.5 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (3.14 g, 21.5 mmol) 혼합물을 얼음으로 냉각시킨 NaOEt (.490 g, 22.4 mmol of metallic Na)의 순수 EtOH (25 ml)에 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 방치하고 물 (50 ml)로 희석하고 10% HCl로 산성화하고 EtOAc로 3회 세척하였다. 유기층을 합하고 염수로 세척하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하고 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼(hex: 에틸아세테이트, 4:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0888] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.4 (t, 3H); 4.4 (q, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 5H); 7.3-7.4 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

[0889] 실시예 33: (2RS) 2-(N-Acetyl)-4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0890]

[0891] 단계 A: 4-(2,6-디플루오로벤질옥시)아세트페논의 제조

[0892] 실시예 31의 단계 A 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0893] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.0 (m, 4H); 7.3-7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0894] 단계 B: 2-브로모-1-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-1-에타논의 제조:

[0895] 실시예 29의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0896] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 4.4 (s, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H), 7.3 (m, 1H); 8.0 (d, 2H).

[0897] 단계 C: 디에틸 (N-아세틸)(2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-2-옥소에틸)프로판디오에이트의 제조:

[0898] 디에틸 아세트아미도말로네이트 (.949 g, 4.3 mmol) 및 NaOEt (.301 g, 4.4 mmol)의 순수 EtOH (25 ml)을 2-브로모-1-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-1-에타논 (단계 B, 1.42 g, 4.1 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 진공농축하였다. 잔존물을 EtOAc 및 .01N NaOH에서 분별하였다. 유기층을 물 및 .001M HCl로 세척하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼(hex: 에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0899] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 6H); 2.0 (s, 3H); 4.3 (in, 6H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.1 (in, 4H), 7.3 (in, 1H); 7.9 (d, 2H).

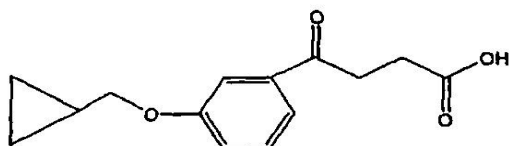
[0900] 단계 D: (2RS) 2-(N-아세틸)-4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조.

[0901] 디에틸(N-아세틸)(2-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-2-옥소에틸)프로판디오에이트 (단계 C, 1.28 g, 2.6

mmol)의 수용액(20 ml)에 NaOH (.529 g, 13.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 환류하였고, glacial 아세트산 (18 ml)을 첨가하고 추가적으로 3 시간 환류하였다. 반응 혼합물을 진공농축하고 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼(chloroform: methanol, 9: 1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0902] ^1H NMR (270 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 2.0 (s, 3H); 3.5 (m, 2H); 4.8 (t, 1H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 1H); 7.9 (d, 2H).

[0903] 실시예 34: 4-(3-((시클로프로필)-메톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0904]

[0905] 단계 A: 3-((시클로프로필)-메톡시)아세트페논의 제조

[0906] 실시예 31의 단계 A 방법을 사용하고 시클로프로필메틸 브로마이드 및 3-히드록시아세트페논을 출발 물질로 하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0907] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): .4 (m, 2H); .6 (m, 2H); 1.2 (m, 1H); 2.5 (s, 3H); 3.8 (d, 2H); 7.1 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H).

[0908] 단계 B: 테르트-부틸 4-(3-((시클로프로필)-메톡시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조 :

[0909] 실시예 8의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

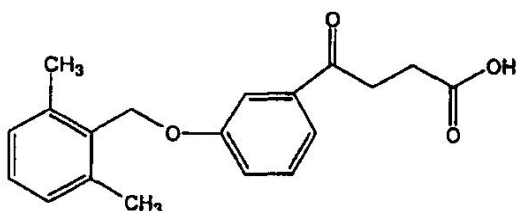
[0910] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): .4 (m, 2H); .6 (m, 2H); 1.2 (m, 1H); 1.4 (s, 9H); 2.6 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.8 (d, 2H); 7.1 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H).

[0911] 단계 C: 4-(3-((시클로프로필)-메톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0912] 실시예 8의 단계 C 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0913] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): .4 (m, 2H); .6 (m, 2H); 1.2 (m, 1H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.8 (d, 2H); 7.1 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H).

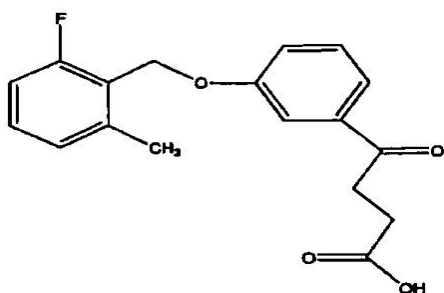
[0914] 실시예 35: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0915]

- [0916] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조:
- [0917] 2,6-디메틸벤조산 (10 g, 66.5 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (9.18 g, 66.5 mmol)의 디메틸포르아미드 (67 ml) 용액에 메틸 아이오디드 (8.28 ml, 133.16 ml)을 얼음 배스에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 톨루엔 및 물을 첨가하고 유기층을 3% K₂CO₃, 1N HCl 및 염수로 세척하고 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 오일성의 잔존물을 건조 THF (135 ml)에 재용해하고, LiAlH₄ (3.79 g, 99.8 mmol)을 첨가하고 얼음 배스에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1N HCl을 천천히 첨가하고 에틸아세테이트를 첨가하였다. 유기층을 염수로 세척하고 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 오일성 잔존물은추가적으로 정제되지 않았다.
- [0918] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.2 (m, 3H).
- [0919] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:
- [0920] 교반되 3'-히드록시아세트페논 (8.07 g, 59.24 mmol) 및 트리페닐포스피린 (1 6.93 g, 64.5 mmol)의 건조 THF (180 ml) 용액에 2,6-디메틸벤질 알코올 (8.05 g, 59.24 mmol) 및 디에틸 아코디카르복실레이트 (11.24 g, 64.57 mmol)의 건조 THF (45 ml) 및 건조 DMF (18 ml) 용액을 상온에서 적하하였다. 상온에서 1.5 시간 교반한 후, 반응 혼합물을 ether로 희석하고 물, 1N NaOH 및 염수로 2회 세척하고 과량의 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼(hex: 에틸아세테이트, 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0921] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).
- [0922] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:
- [0923] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.
- [0924] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).
- [0925] 단계 D: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:
- [0926] 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 C, 12.31 g, 36.2 mmol)의 순수 에탄올(160 ml) 용액에 1N NaOH (50 ml)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 교반하고 1M HCl로 산성화하였다. 흰 침전물을 여과하고 진공하에서 건조하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.
- [0927] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.4 (s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0928] 실시예 36: 4-(3-(2-플루오로-6-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성:



[0929]

[0930] 단계 A: 2-플루오로-6-메틸벤조산의 제조:

[0931] 실시예 89(d) of 국제 특허출원 공개 WO 97/34893, 페이지 43의 실시예 89(d)에 기재에 따라 제조하였다.

[0932] 단계 B: 2-플루오로-6-메틸벤질 알코올의 제조

[0933] 실시예 35의 단계 A 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0934] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 3H); 4.7 (s, 2H); 6.85 (t, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.15 (m, 1H).

[0935] 단계 C: 3-(2-플루오로-6-메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0936] 실시예 35의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0937] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 3H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0938] 단계 D: 에틸 4-(3-(2-플루오로-6-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0939] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

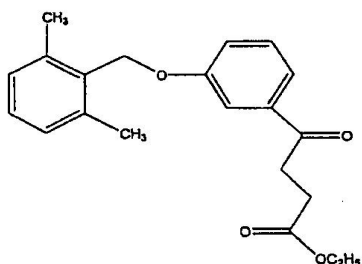
[0940] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9-7.1 (in, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0941] 단계 E: 4-(3-(2-플루오로-6-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0942] 에틸 4-(3-(2-플루오로-6-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 D, 8.5 g, 24.9 mmol)의 순수 ethanol (100 ml) 용액에 1N NaOH (40 ml)를 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 3 시간 교반하고 1M HCl로 산성화하고 농축하였다. 잔존물을 클로로포름에 넣고 1M HCl 및 염수로 세척하고 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (chloroform: methanol 95:5 아세트산을 가함) 상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

[0943] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9-7.1 (m, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0944] 실시예 37:에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 합성



[0945]

[0946] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조:

[0947] 실시예 35의 단계 A 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0948] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[0949] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0950] 실시예 35의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

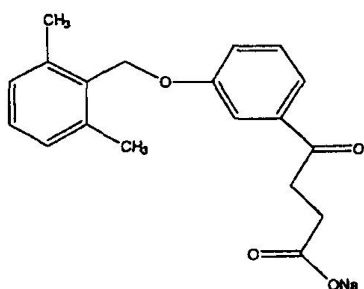
[0951] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0952] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0953] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0954] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0955] 실시예 38: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산 소듐염의 합성



[0956]

[0957] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조:

[0958] 실시예 35의 단계 A 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0959] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[0960] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0961] 실시예 35의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0962] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0963] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0964] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0965] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0966] 단계 D: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0967] 실시예 36의 단계 E 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

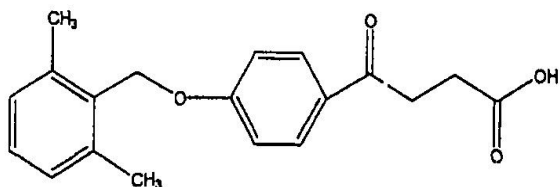
[0968] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0969] 단계 E: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산 소듐염의 제조:

[0970] 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산 (단계 D, 5.5 g, 17.6 mmol)을 순수 알코올 (20 ml)에 천천히 데우면서 용해시키고 NaOH (0.705 g)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 교반하고 진공농축하고 동결건조하여 흰 고형물을 얻었다.

[0971] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.0 (s, 6H); 2.5 (t, 2H); 3.0 (t, 2H); 4.8 (s, 2H); 6.8 (d, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.2 (t, 1H); 7.5 (d, 2H).

[0972] 실시예 39: 4-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[0973]

[0974] 단계 A: 2,6-디메틸벤질옥시 알코올의 제조:

[0975] 실시예 35의 단계 A 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0976] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[0977] 단계 B: 4-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0978] 실시예 35의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0979] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.0-7.2 (m, 5H); 8.0 (d, 2H).

[0980] 단계 C: Ethyl 4-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0981] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

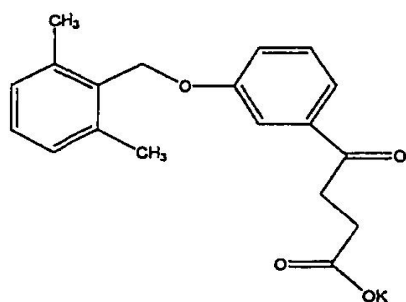
[0982] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.0-7.2 (m, 5H); 8.0 (d, 2H).

[0983] 단계 D: 4-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0984] 실시예 36의 단계 E 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0985] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.0-7.2 (m, 5H); 8.0 (d, 2H).

[0986] 실시예 40: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산 포타슘염의 합성:



[0987]

[0988] 단계 A: 2,6-디메틸벤질옥시 알코올의 제조:

[0989] 실시예 35의 단계 A 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0990] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[0991] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0992] 실시예 35의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0993] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.3 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.45 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0994] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[0995] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[0996] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.45 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[0997] 단계 D: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[0998] 실시예 36의 단계 E 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

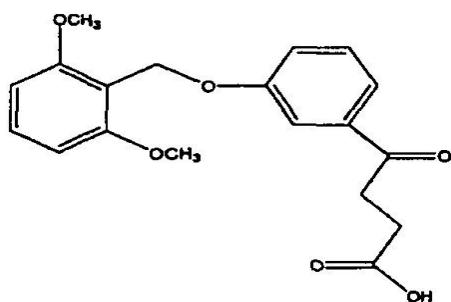
[0999] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.5 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.3 (m, 2H); 7.45 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1000] 단계 E: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산 포타슘염의 제조:

[1001] 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산 (단계 D, 6.0 g, 19.4 mmol)을 순수 에탄올 (20 ml)에 천천히 데우면서 용해시키고 KOH (1.21 g)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 교반하고 진공농축하고 동결 건조하여 흰 고형의 표제 화합물을 얻었다.

[1002] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.3 (s, 6H); 2.5 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.45 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1003] 실시예 41: 4-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[1004]

[1005] 단계 A: 2,6-디메톡시벤질옥시 알코올의 제조:

[1006] 실시예 35의 단계 A 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1007] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 3.9 (s, 6H); 4.8 (s, 2H); 6.5 (d, 2H); 7.25 (m, 1H).

[1008] 단계 B: 3-(2,6-디메톡시벤질옥시아세토펜)의 제조:

[1009] 실시예 35의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1010] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.6 (s, 3H); 3.9 (s, 6H); 5.2 (s, 2H); 6.6 (d, 2H); 7.3 (m, 3H); 7.5 (d, 1H); 7.7 (d, 1H).

[1011] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조:

[1012] 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

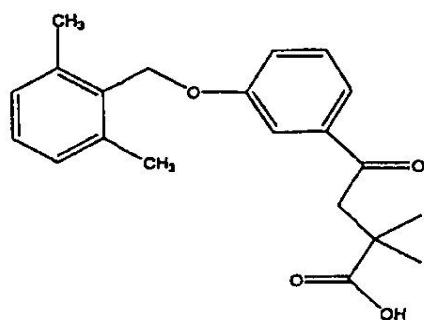
[1013] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.8 (s, 6H); 4.1 (q, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.5 (d, 2H); 7.3-7.4 (m, 3H); 7.6 (d, 1H); 7.7 (d, 1H).

[1014] 단계 D: 4-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[1015] 실시예 36의 단계 E 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1016] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.8 (s, 6H); 5.2 (s, 2H); 6.5 (d, 2H); 7.3-7.4 (m, 3H); 7.6 (d, 1H); 7.7 (d, 1H).

[1017] 실시예 42: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-2.2-디메틸부티르산의 합성



[1018]

[1019] 단계 A: 2,6-디메틸벤질옥시 알코올의 제조:

[1020] 실시예 35의 단계 A 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1021] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[1022] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조:

[1023] 실시예 35의 단계 B 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1024] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd@ 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1025] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-2.2-디메틸부티레이트의 합성.

[1026] 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논 (단계 B, 4.11 g, 16.1 mmol)의 건조 THF (60 ml) 및 DMPU (12 ml) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 17.74 ml) 용액을 아르곤 하에서, -60°C 에서 첨가하였다. -60°C 에서 10분간 교반한 후, 에틸 2-브로모이소부티레이트 (4.73 g, 24.2 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 추가적으로 10 분간 더 교반하고 그 다음, 4 시간 동안 실온까지 데웠다. 혼합물을 EtOAc에 넣고 물로 세척하였다. 수용성층을 EtOAc로 한번 더 추출하였다. 유기층을 합하고 염수로 세척하고, 과량의 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (hex:에틸아세테이트, 4:1) 상에서 정제하여 흰 고형의 표제 화합물을 수득하였다.

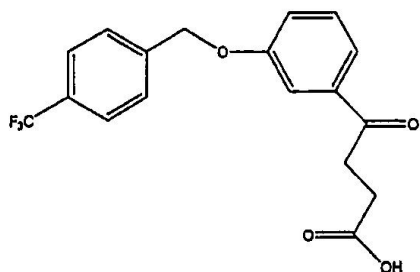
[1027] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 1.3 (s, 6H); 2.3 (s, 6H); 3.3 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1028] 단계 D: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-2.2-디메틸부티르산의 제조:

[1029] 실시예 36의 단계 E 방법을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

[1030] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.3 (s, 6H); 2.3 (s, 6H); 3.3 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1031] 실시예 43: 4-(3-(4-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 합성



[1032]

[1033] 단계 A: 3-(4-(트리플루오로메틸)벤질옥시)아세트페논의 제조:

[1034] 실시예 31의 단계 A 방법을 사용하고, 4-(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드 및 3-히드록시아세트페논을 출발 물질로 하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1035] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4-7.6 (m, 6H).

[1036] 단계 B: Ethyl 4-(3-(4-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조: 실시예 17의 단계 B 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

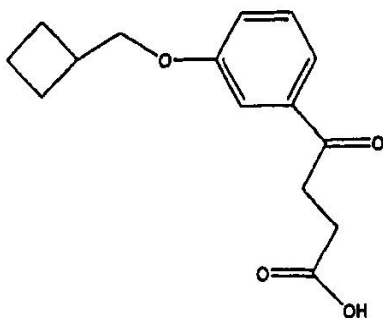
[1037] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.3 (t, 3H); 2.7 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4-7.6 (m, 6H).

[1038] 단계 C: 4-(3-(4-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조:

[1039] 실시예 36의 단계 E 방법을 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1040] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.7 (t', 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4-7.6 (m, 6H).

[1041] 실시예 44: 4-(3-((시클로부틸)-메톡시)페닐) 옥시부티르산의 합성:



[1042]

[1043] 단계 A: 3-((시클로부틸)-메톡시)아세트페논의 제조.

[1044] 실시예 31, 단계 A의 방법을 사용하고, 출발물질로서 시클로부틸메틸 브로마이드 및 3-히드록시아세트페논을 사용하여 표제의 화합물을 얻었다.

[1045] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.9 (m, 4H); 2.1 (m, 2H); 2.5 (s, 3H); 2.7 (m, 1H); 4.0 (d, 2H); 7.1 (dd, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H).

[1046] 단계 B: 에틸 4-(3-((시클로부틸)-메톡시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조.

[1047] 실시예 35, 단계 C의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

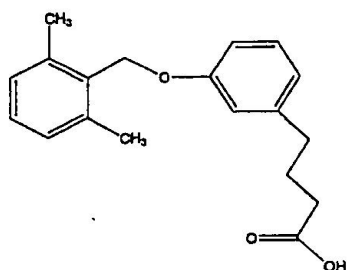
[1048] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 1.9 (m, 4H); 2.1 (m, 2H); 2.7 (m, 1H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.0 (d, 2H); 4.1 (q, 2H); 7.1 (dd, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H).

[1049] 단계 C: 4-(3-((시클로부틸)-메톡시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조.

[1050] 실시예 36, 단계 E의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1051] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.9 (m, 4H); 2.1 (m, 2H); 2.7 (m, 1H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.0 (d, 2H); 7.1 (dd, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H).

[1052] 실시예 45: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부티르산의 합성.



[1053]

[1054] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조.

[1055] 실시예 35, 단계 A의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1056] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[1057] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조.

[1058] 실시예 35, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1059] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1060] 단계 C: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트.

[1061] 실시예 17, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1062] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1063] 단계 D: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조.

[1064] 실시예 36, 단계 E의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

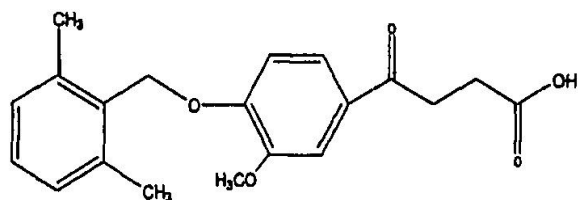
[1065] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1066] 단계 E: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부티르산의 제조.

[1067] 에틸렌 글리콜 12ml에 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-부티르산(단계 D, 3 g, 9.6 mmol), 히드라진(1.41ml, 28.8 mmol) 및 수산화칼륨(1.61 g, 28.8 mmol)을 가하고 4시간 동안 환류시키고, 반응 혼합물에 물 18ml 및 6N 염산 10ml를 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물 및 염수로 씻어 황산나트륨으로 건조시킨 다음 여과 농축하였다. 정제는 실리카 고정상의 컬럼 크로마티그래피(클로로포름:메탄올 95:5 아세트산 추가)로 수행하여 표제의 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

[1068] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (m, 8H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (in, 2H).

[1069] 실시예 46: 4-[[4-(2,6-디메틸벤질옥시)-3-메톡시]페닐]-4-옥소부티르산의 합성.



[1070]

[1071] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조.

[1072] 실시예 35, 단계 A의 방법을 사용하여, 표제화합물을 얻었다.

[1073] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[1074] 단계 B: 4-(2,6-디메틸벤질옥시)-3-메톡시아세트페논의 제조.

[1075] 실시예 35, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제화합물을 얻었다.

[1076] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.6 (m, 2H).

[1077] 단계 C: 4-[[4-(2,6-디메틸벤질옥시)-3-메톡시]페닐]-4-옥소부티레이트.

[1078] 실시예 17, 단계B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

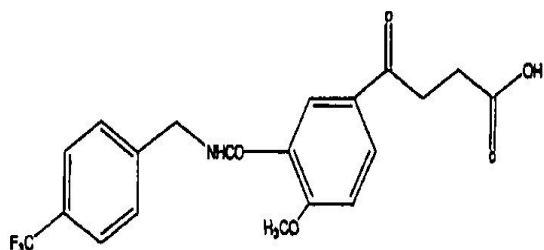
[1079] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.9 (s, 3H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.0-7.2 (m, 4H); 7.6 (m, 2H).

[1080] 단계 D: 4-[[4-(2,6-디메틸벤질옥시)-3-메톡시]페닐]-4-옥소부티르산의 제조.

[1081] 실시예 36, 단계E의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다..

[1082] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.9 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.0-7.2 (m, 4H); 7.6 (m, 2H).

[1083] 실시예 47: 4-[5-[N-(4-트리플루오로메틸벤질)아미노카르보닐]-2-메톡시]페닐]-4-옥소부티르산.



[1084]

[1085] 단계 A: 메틸 2-메톡시 아세틸벤조에이트의 제조.

[1086] DMF (200 ml)에 메틸 2-히드록시-5-아세틸벤조에이트 (12 g, 61.7 mmol)를 가하고 교반하면서 탄산세슘 (24.15 g, 74.1 mmol) 및 MeI (9.64 g, 68 mmol)를 가하였다.

[1087] 반응 혼합물은 0℃에서 16시간 동안 교반하고, 초산 에틸로 희석한 다음, 중아황산나트륨 수용액, 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켜 여과, 농축하였다.

[1088] 정제는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(초산 에틸: 헥산 1:2)로 수행하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다.

[1089] ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 7.3 (d, 1H); 8.1 (dd, 1H); 8.2 (s, 1H).

[1090] 단계 B: 2-메톡시-5-아세틸벤조산의 제조.

[1091] 메틸 2-메톡시-5-아세틸벤조에이트(단계 A, 3 g, 14.4 mmol)는 초산 (80 ml)에 용해시킨 다음 염산 (28 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물은 4시간 동안 환류시키고, 감압 하에 농축하고, 동결건조시켜 표제의 화합물을 크림 색상의 고체를 얻었고, 추가 정제없이 사용하였다.

[1092] ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2.6 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 7.3 (d, 1H); 8.1 (dd, 1H); 8.2 (s, 1H).

[1093] 단계 C: 5-아세틸-2-메톡시-N-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸] 벤즈아미드.

[1094] 염화메틸렌 (20 ml)과 DMF (5 ml)에 2-메톡시-5-아세틸벤조산 (단계 B, 2.5 g, 12.8 mmol), HOBT.H₂O (2.08 g, 15.4 mmol) 및 EDC (3.70 g, 19.3 mmol)를 가하고 교반하면서, 4-(트리플루오로메틸)벤질아민 (2.48 g, 14.1 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 혼합물은 감압 하에 농축하고 초산 에틸에 재용해

시켰다. 유기층은 3% K₂CO₃, 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에 건조시켜 여과, 농축하였다. 정제는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 95:5)로 수행하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다.

[1095] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.6 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.8 (d, 2H); 7.0 (d, 1H); 7.5 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 8.1 (dd, 1H); 8.8 (s, 1H).

[1096] 단계 D: 에틸 4-[5-[N-(4-트리플루오르메틸벤질)아미노카르보닐]-2-메톡시]페닐]-4-옥소부티레이트의 제조.

[1097] 실시예 17, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

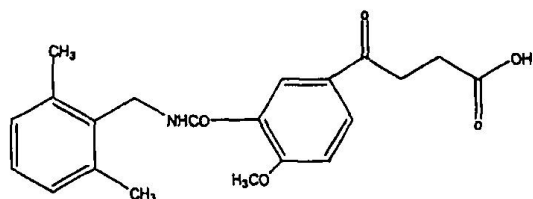
[1098] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (s, 3H); 2.6 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.4 (q, 2H); 4.8 (s, 2H); 7.0 (d, 1H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 8.1 (dd, 1H); 8.8 (s, 1H).

[1099] 단계 E: 4-[5-[N-(4-트리플루오르메틸벤질)아미노카르보닐] 메톡시]페닐]-4-옥소부티르산의 제조.

[1100] 실시예 36, 단계 E의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1101] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃: CD₃OD): 2.6 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.7 (s, 2H); 1 0 7.0 (d, 1H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 8.1 (dd, 1H); 8.8 (s, 1H).

[1102] 실시예 48: 4-[5-[N-(2,6-디메틸벤질)아미노카르보닐] 메톡시]페닐]-4- 옥소부티르산의 합성.



[1103]

[1104] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조.

[1105] 실시예 35 단계 A의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1106] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

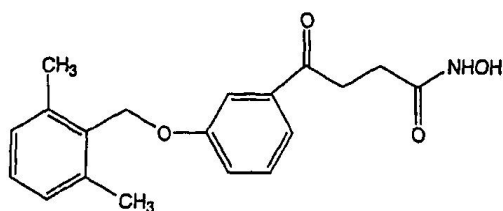
[1107] 단계 B: N- (2,6-디메틸벤질)프탈이미드의 제조.

[1108] DMSO (20 ml)에 2,6-디메틸벤질 알코올 (단계 A, 6.59 g, 48.4 mmol)을 가하고 교반하면서 실온에서 클로로트리메틸실란 (15.75 ml, 145 mmol)을 가하고, 혼합물은 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 초산 에틸과 물을 가하고, 유기층은 염수로 세척하여 황산나트륨 상에서 건조시켜, 여과, 농축하여 오일 생성물을 얻었다. 오일상 잔류물은 DMF (100 ml)에 용해시키고, 프탈이미드화 칼륨 (10.76 g, 58.1 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 16시간 교반하고, 초산 에틸을 가한 다음 유기층은 3% 탄산나트륨, 1 N 염산으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켜, 여과, 농축하여 백색 고체를 얻었다. 정제는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 95:5)로 수행하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다.

[1109] ¹H NMR (270 MHz, DMSO): 2.3 (s, 6H); 4.8 (s, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.8 (s, 4H).

- [1110] 단계 C: 2,6-디메틸벤질아민의 제조.
- [1111] 에탄올 (80 ml)에 N- (2,6-디메틸벤질)프탈이미드 (단계 B, 7.77 g, 29.3 mmol)를 가하고 교반하면서 히드라진 일수화물 (2.16 ml, 44.52 mmol)을 가하고, 반응 혼합물은 3.5시간 동안 환류하였다. 이 반응 혼합물에 염산을 가하여 pH를 1로 조절하고, 추가로 3.5시간 환류한 후, 물을 가하고, 반응 혼합물을 여과시킨 다음 여과물을 농축하고, 2 N 수산화나트륨으로 pH를 10으로 조절하였다. 잔류물은 염화메틸렌으로 추출하여 염수로 세척한 다음 황산나트륨으로 건조시켜, 여과, 농축하여 추가 정제없이 사용할 수 있는 오일상을 얻었다.
- [1112] ^1H NMR (270 MHz, DMSO): 2.3 (s, 6H); 3.8 (s, 2H); 7.0 (m, 3H).
- [1113] 단계 D: 5-아세틸-2-메톡시-N-[[2,6-디메틸)페닐]메틸] 벤즈아미드의 제조.
- [1114] 염화메틸렌 (20 ml)과 DMF (5 ml)에 2-메톡시-5-아세틸벤조산 (실시예 47, 단계 B, 2.5 g, 12.8 mmol), HOBt (2.08 g, 15.4 mmol) 및 EDC (3.70 g, 19.3 mmol)을 가하고 교반하면서 2,6-디메틸벤질 아민 (단계 C, 1.72 g, 12.8 mmol)을 가하고, 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축한 다음 초산 에틸에 재용해시켰다.
- [1115] 유기층은 3% 탄산칼륨, 1 N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켜, 여과, 농축하였다. 정제는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올 95:5)로 수행하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다.
- [1116] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.5 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.7 (s, 2H); 7.0 (d, 1H); 7.2 (m, 3H); 7.6 (br, 1H); 8.1 (dd, 1H); 8.8 (s, 1H).
- [1117] 단계 E: 에틸 4-[5-[[N-(2,6-디메틸벤질)아미노카르보닐]-2-메톡시]페닐]-4-옥소부티레이트의 제조.
- [1118] 실시예 17, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.
- [1119] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.7 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.9 (s, 3H); 4.4 (q, 2H); 4.7 (s, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 1H); 8.1 (dd, 1H); 8.7 (s, 1H).
- [1120] 단계 F: 4-[5-[[N-(2,6-디메틸벤질)아미노카르보닐]-2-메톡시]페닐]-4-옥소부티르산.
- [1121] 실시예 36, 단계 E의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.
- [1122] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 : CD_3OD): 2.4 (s, 6H); 2.7 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.9 (s, 3H); 4.7 (s, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 1H); 8.1 (dd, 1H); 8.7 (s, 1H).

[1123] 실시예 49: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄카보하이드록사믹산의 합성.



[1124]

[1125] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조.

[1126] 실시예 35, 단계 A의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1127] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[1128] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조.

[1129] 실시예 35, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1130] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1131] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조.

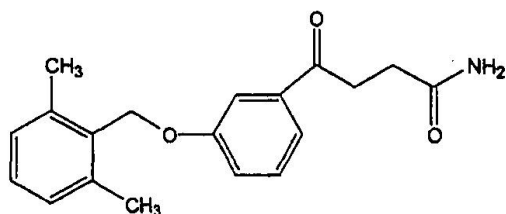
[1132] 실시예 17, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1133] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1134] 단계 D: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄카보하이드록사믹산의 제조.

[1135] 건조한 에탄올에 하이드록실아민 염산염을 가한 용액에 35??에서 건조한 에탄올에 수산화칼륨을 녹인 용액을 가한다. 혼합물을 냉각하고, 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 C) 및 수산화칼륨 분말을 가한다. 몇 시간 후, 반응 혼합물은 물로 희석하고, 염산으로 중화시킨 다음, 여과 및 재결정하여 표제 화합물을 얻었다.

[1136] 실시예 50: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르아미드.



[1137]

[1138] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조.

[1139] 실시예 35, 단계 A의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1140] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[1141] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조.

[1142] 실시예 35, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1143] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1144] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조.

[1145] 실시예 17, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1146] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1147] 단계 D: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산의 제조.

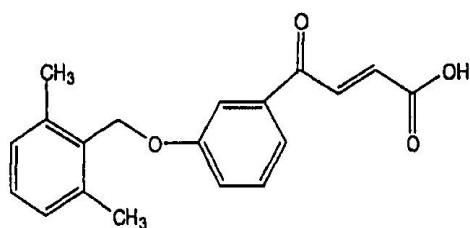
[1148] 실시예 35, 단계 D의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1149] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1150] 단계 E: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르아미드의 제조.

[1151] DMF에 4-(3-(2,6-디메틸벤질oxy)페닐)-4-옥소부티르산 (Step D)을 가한 용액에 tri에틸아민 및 BOP를 가하고, 몇 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -40°C 에서 액체 암모니아에 가하고, 얻어진 혼합물을 16시간 동안 승온시켜 표제 화합물을 얻었다.

[1152] 실시예 51: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-2-부테노산.



[1153]

[1154] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조.

[1155] 실시예 35 단계 A의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1156] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).

[1157] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조.

[1158] 실시예 35, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

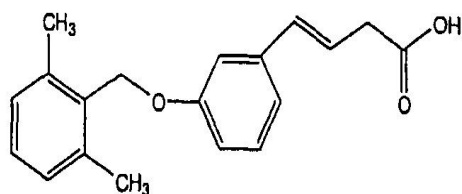
[1159] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

[1160] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조.

[1161] 실시예 17, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.

[1162] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).

- [1163] 단계 D: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-3-브로모부티레이트의 제조.
- [1164] 건조한 에테르 (70 ml)에 얼음 냉각된 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 C, 3 g, 9 mmol) 용액을 가하고 에테르 (30 ml)에 희석된 브롬 (0.7971 g, 9.9 mmol)을 한방울씩 가했다. 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 정제는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(초산 에틸:헥산, 1:4)로 수행하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다
- [1165] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.1 (m, 1H); 3.5 (m, 1 H); 4.2 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 5.5 (m, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).
- [1166] 단계 E: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-2-부테노에이트의 제조.
- [1167] 사염화탄소 (50 ml)에 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-3-브로모-부티레이트 (단계 D, 2.47 g, 5.8 mmol)를 녹인 용액에 트리에틸아민 (5.95 g, 58.9 mmol)을 가했다. 실온에서 4시간 교반한 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 패드를 통해 몇 번 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다.
- [1168] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 4.2 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (dd, 5 1H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.9 (dd, 1H).
- [1169] 단계 F: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-2-부테노산의 제조.
- [1170] 저온에서 무수 에탄올에 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소-2-부테노에이트 (단계 E)를 녹인 용액에 수산화나트륨 수용액을 가한 다음, 1시간 후 농축하고 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (클로로포름:메탄올 95:5, 아세트산 추가)로 정제하였다.
- [1171] 실시예 52: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-부테노산의 합성.



- [1172]
- [1173] 단계 A: 2,6-디메틸벤질 알코올의 제조.
- [1174] 실시예 35, 단계 A의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.
- [1175] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 4.7 (s, 2H); 7.0-7.15 (m, 3H).
- [1176] 단계 B: 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논의 제조.
- [1177] 실시예 35, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.
- [1178] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 2.6 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).
- [1179] 단계 C: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트의 제조.

- [1180] 실시예 17, 단계 B의 방법을 사용하여, 표제의 화합물을 얻었다.
- [1181] ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (s, 3H); 2.4 (s, 6H); 2.8 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 2H).
- [1182] 단계 D: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-하이드록시-부티레이트의 제조.
- [1183] THF에 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티레이트 (단계 C)를 녹인 용액에 물에 용해시킨 수소화 붕소나트륨을 가하고, 실온에서 3-4시간 교반한 후, 산으로 반응을 정지시킨다. 유기층은 염화메틸렌으로 추출하고, 물, 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조, 여과 및 농축한다. 필요하다면, 화합물은 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (초산 에틸:헥산)로 더 정제할 수 있다 (EtOAc:Hex).
- [1184] 단계 E: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-브로모-부티레이트의 제조.
- [1185] 디옥산에 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-하이드록시-부티레이트 (단계 D)를 녹인 용액에 디옥산에 녹인 삼브롬화 인을 한방울씩 가한다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 물과 클로로포름으로 반응을 정지시킨다. 몇 분 후, 반응 혼합물은 온화한 염기성 수용액으로 중화시키고, 유기층은 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 여과, 농축하고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (초산 에틸:헥산)로 정제한다.
- [1186] 단계 F: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-부테노에이트의 제조.
- [1187] 트리에틸아민을 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-브로모-부테노에이트 (단계 E)의 카본 테트라클로리드 용액에 첨가하였다. 혼합물을 약 4 시간 교반하고 실리카겔 패드 (pad)를 통하여 여과하고, 농축하여 표제화합물을 얻었다.
- [1188] 단계 G: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-부테노산의 제조:
- [1189] 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-부테노에이트 (단계 F)의 순수 에탄올 용액에 낮은 온도에서, 수성 소듐 히드록시드를 첨가하고 한 시간 후에 농축하고 플래쉬 (flash) 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔 컬럼 (클로로포름:메탄올, 95:5 아세트산 가함)상에서 정제하였다.
- [1190] **생물학적 활성 실시예**
- [1191] **실시예 A: 화합물 AH는 인슐린-의존성 당뇨병의 대사적 이상을 개선한다**
- [1192] 스트렙토조토신 (STZ)는 인슐린-생성 췌장 베타 세포를 선택적으로 파괴하는 독소이며, 실험 동물에서 인슐린-의존성 당뇨병을 유도하는 데 널리 이용되고 있다.
- [1193] 자성의 Balb/C 마우스 (8주령; 18-20 g 체중)을 스트렙토조토신 (STZ) (연속적인 5일동안 매일 50 mg/kg i. p.)으로 처리하였다.
- [1194] STZ의 최후 투여후 14일째에, 혈당량을 측정하여 동물이 당뇨병인지를 검증하고, 마우스를 5마리씩 두 개의 군으로 나누고, 한 군에는 화합물 AH (250 mg/kg)을 구강으로 매일 투여하였고, 다른 군에는 부형제 (0.75% 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 물내의 현탁제)를 투여하였다. STZ가 투여되지 않은 비당뇨성 마우스의 일군도 모니터링하였다. 혈액시료를 정기적으로 취하여, 혈당농도를 측정하였고 체중을 기록하였다.
- [1195] 치료한 다음 수주일 후에, 구강 화합물 AH로 치료된 마우스의 혈당 농도는 베이스라인으로 감소하기 시작하였고, 반면 부형제-처리된 대조군 동물에서의 혈당은 계속적으로 상승하였다. 의약 처리 14 후에서의 체중 및 혈당, 트리글리세리드 및 콜레스테롤 농도는 표 1에 기재되어 있다.

[1196]

구강 화합물 AH로 14주 치료된 스트렙토조토신 당뇨 마우스에서의 혈청 화학 및 체중

군	포도당 mg/dL	트리글리세리드 mg/dL	콜레스테롤 mg/dL	체중 (g)
비당뇨+부형제	138±6	88±9	88±6	21±0.6
당뇨+부형제	615±46	154±16	133±6	17.5±1.0
당뇨+화합물 AH	207±12	62±7*	82±2*	21.7±0.8*

*STZ 당뇨군으로부터 유의적으로 차이가 있음, P<.001

[1197]

구강 화합물 AH 치료는 인슐린-의존성 당뇨와 관련된 대사적 이상의 상당한 완화를 초래하였다.

[1198]

실시예 B: 구강 화합물 AH는 치사적 인슐린-의존성 당뇨병을 갖는 마우스의 생존을 개선한다

[1199]

자성의 Balb/C 마우스 (14주령)을 스트렙토조토신 (175 mg/kg i.p.)으로 일회 처리하여, 심각한 인슐린-의존성 당뇨를 유도하였다. 7일 후, 마우스를 3개의 치료군으로 나누었다: 화합물 AH, 피오글리타존 및 부형제. 마우스를 구강 섭식으로 매일 치료하고 시간에 따른 생존을 모니터링하였다.

표 2

[1200]

12주에서의 생존

군	생존 동물
부형제	0/5
피오글리타존 30 mg/kg/일	2/5
화합물 AH 250 mg/kg/일	4/5

[1201]

구강 부형제로 처리된 모든 당뇨 동물은 심각하고, 조절되지 않는 당뇨병에 의해 사망하였다. 피오글리타존, 비인슐린-의존성 당뇨병을 갖는 인간의 치료에 이용된느 항당뇨 인슐린 민감제로 처리된 5 동물 중 2 마리는 12주째에 생존하였으나, 체중이 15-20% 정도 감소하였다. 구강 화합물 AH로 처리된 5 동물 중 4마리는 12주째에 생존하였고, 이들의 체중은 회복되었으며, 정상적인 범위내에서 유지되었다.

[1202]

실시예 C: 구강 화합물 AA는 심각한 인슐린-의존성 당뇨병에서의 사망률을 감소시킨다

[1203]

자성의 balb/C 마우스 (실험 개시 시점에서 19주령)을 STZ의 수회 높은 투여량 (연속적인 5일동안 매일 75 mg/kg i.p.)으로 처리하였다. 이어, 동물을 당뇨의 심각성에 따라 2개의 군 (20 마우스/군)으로 나누었다. STZ의 마지막 투여를 한 다음, 14일째에, 치료를 개시하였다. 1군은 부형제 (0.4 ml of 0.75% HPMC, p.o.)가 투여되었고, 다른 군은 구강 화합물 AA (30 mg/kg/일)이 투여되었다. 매일 치료 3주 후에, 부형제군의 누적 사망률은 19/20 마우스였다. 반대로, 이 기간 동안에 화합물 AA의 군은 단지 5/20 마우스가 사망하였다.

[1204]

실시예 D: 화합물 AH는 NDO 마우스에서 자연적 당뇨병의 발생을 및 사망률을 감소시킨다

[1205]

NOD ("비-비만 당뇨) 마우스의 상당 부분은 췌장 베타 세포의 자연적 자가면역 파괴의 결과에 의해 인슐린-의존성 당뇨병을 발전시킨다. NOD 마우스 (6주령)의 20 마리의 2 군은 구강 부형제 (0.4 ml of 0.75% 물내의 : HPMQ) 또는 HPMC에 현탁된 화합물 AH (200 mg/kg/일)로 매일 처리되었다. 심각한 인슐린-의존성 당뇨의 자연적 발전에 의한 사망률은 7개월 동안 모니터링하였다. 이 시점에서, 부형제로 처리된 13/20 마우스는 비조절성 당뇨병으로 사망하였으나, 화합물 AH로 처리된 5/20 마우스가 사망하였다.

[1206]

실시예 E: 화합물 AW는 ob/ob 비만 당뇨 마우스에서 고혈당증 및 고지혈증을 감소시키고 지방간 질환을 완화시킨다

[1207]

Ob/ob 마우스는 식욕조절 및 에너지 대사에 관여한 단백질인 렙틴에 대한 유전자에 흠결이 있고, 폭식, 비만 및

인슐린 내성을 나타낸다. 상기 마우스는 고혈당증 및 지방간을 발전시킨다.

[1208] 대략 8주령의 웅성의 야원 (ob/+ 이형접합체) 및 비만 (ob/ob 동형접합체)의 C57BL/6 마우스 Jackson Labs (Bar Harbor, ME)으로부터 입수하고, 5마리의 군들로 무작위적으로 나누어, 체중 및 혈당 농도가 군들 사이에 유사하도록 하였다. 모든 동물은 조절된 온도 (23°C), 상대 습도 (50 ± 5 %) 및 광 (7:00 - 19:00)에서 유지하였고, 물 및 실험실용 음식물 (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)에 자유롭게 접근하도록 하였다. 혈당은 포도당 시험 스트립 및 글루코미터 엘리트 XL (Bayer Corporation)을 가지고 결정하였다. 선택된 시점에서, 혈청 화학 분석을 위하여 혈액 시료 (약 100 마이크로리터)를 역-오비탈 시너스를 통하여 해파린 처리된 모세관을 가지고 수득하였다. 혈청 화학 (포도당, 트리글리세리드, 콜레스테롤, BUN, 크레아틴, AST, ALT, SDH, CPK 및 자유 지방산) 분석은 Hitachi 717 분석기에서 실시하였고, 플라스마 인슐린 및 체장 인슐린은 전기화학발광 면역분석에 의해 측정하였다 (Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, MD).

[1209] ob/ob 마우스의 군들을 하기하는 바와 같이 처치 코호트에 분할하였고, 화합물 AW (10, 30, 100, 150 또는 300 mg), 로시글리타존 (1, 3, 10 또는 30 mg), 또는 피오글리타존 (30 또는 100 mg)의 매일 구강 투여를 받았다. 후자의 두 화합물은 비-인슐린 의존성 당뇨병을 갖는 인간 환자의 치료에 이용되는 인슐린 민감화 의약이고, 본 발명의 효능 및 안전에 대한 보상자로서 이용된다. 본 실시예에서 화합물의 투여량 범위는 서브최적 및 최적 투여량을 포함하도록 선택되었다.

[1210] 표 3에 기재된 바와 같이, 화합물 AW는 피오글리타존 및 로시글리타존에 의해 달성되는 혈당량 감소와 비교될 수 있는 혈당량 감소 효과를 나타내었다. 100 내지 300 mg/kg/일의 투여량에서, 화합물 AW는, 최적 항고혈당 투여량에서 피오글리타존 또는 로시글리타존의 효능보다 우수한 혈청 트리글리세리드와 지방산의 감소 효능을 나타내었다.

표 3

[1211] ob/ob 마우스에서 혈청 포도당, 트리글리세리드 및 자유 지방산에 대한 화합물 AW, 피오글리타존 (PG) 및 로시글리타존 (RSG)의 효과

군	포도당 ± SEM mg/dL	트리글리세리드 ± SEM mg/dL	자유 지방산 ± SEM 마이크로몰/L
ob/+	268.6 ± 12.9	111.6 ± 12.0	2216 ± 197.4
ob/ob	384.2 ± 53.8	106.6 ± 2.909	3399 ± 345.6
AW-10	369.6 ± 62.5	115.6 ± 7.8	3697.4 ± 357.8
AW-30	280.2 ± 46.7	96.4 ± 7.3	2552.2 ± 334.7
AW-100	286 ± 47.1	66.2 ± 5.9	1476 ± 82.1
AW-150	188.6 ± 28.8	72.6 ± 5.6	1481 ± 158.8
AW-300	128.4 ± 8.8	63.6 ± 3.4	1452.6 ± 111.1
PG-30	188.2 ± 21.4	111.2 ± 7.5	2606 ± 139.2
PG-100	174.6 ± 11.5	95.2 ± 4.8	1983.4 ± 66.1
RSG-1	142.75 ± 8.8	109.75 ± 4.4	2090.75 ± 67.7
RSG-3	190.2 ± 12.7	107.8 ± 3.8	2317.6 ± 85.3
RSG-10	188.2 ± 21.4	111.2 ± 7.5	2606.4 ± 139.2
RSG-30	174.6 ± 11.5	95.2 ± 4.8	1983.4 ± 66.1

[1212] Ob/ob 마우스는 만성적 염증성 지방간 질환을 발전하며, 비알코올 지방간염 (NASH)의 동물 모델로 간주되며, 상기 NASH는 점진성 경변증 및 간 이상증을 유발한다. NASH에서, 지방 축적은 염증성 손상에 대한 간의 민감성을 증가시킨다. 환자에서 NASH의 특징적 증상은, 바이러스 감염 또는 알코올 중독이 없는 경우, 손상된 간세포로부터 방출되는 효소의 혈청 농도가 증가되는 것이며, 상기 효소는, 예컨대, 알라닌 아미노트랜스퍼라아제 (ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제 (AST) 및 소르비톨 탈수소효소 (SDH)를 포함한다. 지방간 및 이차 염증의 결과로서, 상기 효소는 ob/ob 마우스에서 상승되어 있다. 표 4에서, 화합물 AW, 피오글리타존 및 로시글리타존로 처리된 마우스의 혈청에서의 ALT, AST 및 SDH가 기재되어 있으며, 또한 정상 야원 마우스 및 부형제로 처리된 당뇨 대조군 마우스로부터 얻은 혈청에 대한 자료도 있다. 야원 마우스와 비교하여, 비만 당뇨 ob/ob 마우스에서 ALT, AST 및 SDH는 상당히 상승되어 있다. 30 mg/kg/일 내지 300 mg/kg/일의 범위 내에서의 투여량으로 화합물 AW 치료를 하는 경우, 혈청 간 효소의 투여량-의존 감소가 발생하였다. 반대로, 피오글리타존 (30 및 100 mg/kg/일) 및 로시글리타존 (1 내지 30 mg/kg/일)은 ALT 및 AST의 상승을 유발하였으나,

SDH는 변화가 없었다. 상기 혈청 간 효소 프로파일은 간의 조직학과 관련이 있었다. 부형제-처리된 ob/ob 비만 당뇨 마우스는 간에서 한정된 세포내 방울로 상당한 지방 축적을 나타내었다. 4주 동안의 화합물 AW의 매일 치료는 간 지방 방울의 상당한 감소를 초래하였으나, 피오글리타존 및 로시글리타존은 간세포내의 지방 방울의 크기 또는 밀도를 감소시키지 않았다.

표 4

[1213] 간 손상의 혈청 효소 지표에 대한 화합물 AW, 피오글리타존 및 로시글리타존의 효과

군	ALT(U/L) ± SEM	AST(U/L) ± SEM	SDH(U/L) ± SEM
약원	106.4 ± 16.3	25.6 ± 2.7	23.2 ± 4.5
당뇨	447.2 ± 63.4	645.6 ± 104.8	745.8 ± 102.4
2022-10	483.8 ± 81.9	653.4 ± 104.8	626.8 ± 93.8
AW-30	320.2 ± 46.2	399.6 ± 74.4	333.0 ± 66.9
AW-100	202.8 ± 38.0	143.8 ± 30.4	121.2 ± 14.1
AW-150	149.2 ± 15.6	185.8 ± 26.0	166.2 ± 20.0
AW-300	188.2 ± 10.3	335.4 ± 44.8	207.0 ± 29.3
PG-30	713.6 ± 80.6	1024 ± 88.7	782.0 ± 70.6
PG-100	646.0 ± 56.1	901.0 ± 49.3	603.0 ± 27.3
RSG-1	668.8 ± 42.9	798.0 ± 73.8	644.5 ± 51.6
RSG-3	716.6 ± 56.6	853.8 ± 43.8	615.4 ± 38.6
RSG-10	713.6 ± 80.5	1024.0 ± 88.7	782.0 ± 70.6
RSG-30	646.0 ± 56.1	901.2 ± 49.3	603.0 ± 27.3

[1214] ob/ob 마우스는 4주의 치료 기간동안 체중을 얻었다. 표 5에 기재된 바와 같이, 피오글리타존 및 로시글리타존은 부형제-처리된 마우스와 비교하여 체중 증대를 악화시켰으나, 화합물 AW는 체중 증대에 대한 투여량-의존 억제 효과를 유도하였다.

표 5

[1215] ob/ob 마우스의 체중 증대에 대한 화합물 AW, 피오글리타존 및 로시글리타존의 효과

군	평균 체중 증대 (그램)
HPMC (부형제)	+7.4
AW-3 mg/kg/일	+7.3
AW-3 mg/kg/일	+6.7
AW-3 mg/kg/일	+6.4
AW-3 mg/kg/일	+3.4
AW-3 mg/kg/일	+4.6
AW-3 mg/kg/일	-0.7
PG-30 mg/kg/일	+10.0
PG-100 mg/kg/일	+13.6
RSG-1 mg/kg/일	+8.2
RSG-3 mg/kg/일	+8.5
RSG-10 mg/kg/일	+11.0
RSG-30 mg/kg/일	+12.0

[1216] 실시예 F: 당뇨 마우스에서 본 발명의 화합물의 급성 저혈당 효과: 실시예 1.

[1217] 본 발명의 화합물은 비 인슐린-의존성 당뇨병을 갖는 동물에서 급성 저혈당 활성을 나타낸다.

[1218] 웅성의 ob/ob 당뇨 마우스를 5마리의 동물의 군들로 무작위적으로 분할하였다. 체중은 50-55 g이고, 혈당은 섭식 상태에서 대략 300 mg/dL 이었다. 0.5% 카복시메틸셀룰로오스 부형제내에 현탁된 시험 물질의 일회 구강 투여량을 섭식으로 투여하였다. 초기 투여 후 0, 0.5, 2, 4, 6 및 18시간 시점에서, 혈당은 면도날로 꼬리 정맥을 찔라서 얻은 혈적을 이용하고 글루코미터 시험 스트립 및 글루코미터 엘리트 XL (Bayer)을 이용하여, 결정하였다. 구강 부형제에 대한 혈당의 10% 감소는 포지티브 스트리밍 결과로 간주한다. 혈당 감소는 의약 투여 6시간 후에 일반적으로 최대치를 나타내었다.

표 6

[1219] ob/ob 비만 당뇨 마우스에서 본 발명 화합물의 급성 저혈당 효과

처치군	6시간 후 혈당량	대조군 대비 % 감소
부형제	297±35	0.0±11.8
화합물 AA	242±25	-18.5±8.4
화합물 AB	181±19	-39.1±6.4
화합물 AF	314±32	-24.6±7.7*
화합물 AG	222±23	-25.3±7.7
화합물 AH	223±11	-24.9±3.7
화합물 AI	255±9	-14.1±3.0
화합물 AJ	190±14	-36.0±4.7
화합물 AK	210±10	-29.3±3.4
화합물 AL	168±13	-43.4±4.4

* 이 군에서의 초기 혈당량은 416±29 mg/dL 이었고, 6시간 리딩은 초기값에 대하여 정규화되었다. 실험에서의 모든 다른 군들은 평균 초기 혈당량이 ≤300 mg/dL 이었다.

[1220] 실시예 G: 비인슐린-의존성 당뇨 동물에서 본 발명의 화합물의 급성 저혈당 효과: 실시예 2.

[1221] 본 발명의 화합물은 비인슐린-의존성 당뇨 동물에서 급성 저혈당 활성을 나타낸다.

[1222] 웅성의 ob/ob 당뇨 마우스 (50-55 그램; 혈당량 약 300 mg/dL)를 5마리의 동물의 군들로 무작위적으로 분할하였고, 0.5% 카복시메틸셀룰로오스 부형제내에 현탁된 시험 물질의 일회 구강 투여량을 투여하였다. 대조군은 구강 부형제만을 투여하였다. 시험 의약 또는 부형제 (대조군)의 구강 투여 6시간 후, 혈액시료를 꼬리 정맥으로부터 얻고, 포도당 함량은 글루코미터로 결정하였다.

표 7

[1223] ob/ob 비만 당뇨 마우스에서 본 발명 화합물의 급성 저혈당 효과

처치군	6시간 후의 혈당량 mg/dL	대조군 대비 % 감소
부형제 대조군	305±20	0.0±5.0
화합물 AN	152±11	-50.2±4.5%
화합물 AQ	220±17	-27.9±4.2%
화합물 AR	179±14	-41.3±4.2%
화합물 AS	167±28	-45.2±2.0%
화합물 AT	198±28	-35.1±2.3%
화합물 AU	224±26	-26.6±2.8%
화합물 AV	207±23	-32.1±3.0%
화합물 AW	143±15	-53.1±3.1%
화합물 AX	165±23	-45.9±2.4%
화합물 AY	185±21	-39.3±2.9%
화합물 AZ	186±10	-39.0±6.1%

[1224] 본 발명의 화합물의 구강 투여는 비만 당뇨 마우스에서 급성 항고혈당 효과를 발휘한다.

[1225] 실시예 H: db/db 마우스에서 본 발명 화합물의 항당뇨 효과

[1226] Db/db 마우스는 랩틴 시스넬링이 결여되어 있어서, 식욕, 비만 및 당뇨를 유발한다. 더욱이, 상대적으로 건강한 소도를 갖는 ob/ob 마우스와는 다르게, 상기 마우스의 인슐린-생성 췌장 소도 세포는 만성 고혈당증에서 부전을 나타내며, 결국 상기 마우스는 고인슐린증 (말초의 인슐린 내성에 수반됨)에서부터 저인슐린성 당뇨로 전이된다.

[1227] 웅성의 db/db 마우스에 매일 구강으로 부형제 (0.75% 히드록시프로필메틸셀룰로오스) 또는 하기의 항당뇨 화합물을 투여하였다. 혈청 화학 분석을 위하여, 혈액 시료를 역-오비탈 시너스부터 얻었고, 또한 시험 스트립과

글루코미터에 의한 포도당 측정을 위해 꼬리 정맥으로부터 얻었다.

- [1228] 매일 구강 투여의 4주 후에, 화합물 AW 및 BH는 혈당량의 상당한 감소를 초래하였다. 피오글리타존은 초기에는 처음 3주 동안 혈당량을 감소시켰으나, 이러한 활성은 4주 이후부터는 크게 감소하였다. 본 실험에서 이용된 피오글리타존의 투여량은 db/db 마우스의 치료에 최대-유효량으로 문헌에 공지된 것이다 (Shimaya 등 (2000), Metabolism 49:411-7).

표 8

[1229]

군	포도당 mg/dL	포도당 (대조군의 %)
부형제 (대조군)	562±24	100±4
화합물 AW - 150 mg/kg	313±34*	56±6*
화합물 BH - 150 mg/kg	229±49*	41±9*
피오글리타존 - 100 mg/kg	558±28	99±5
*부형제 대조군 값보다 낮음, p<.05		

- [1230] db/db 마우스에서의 이차 실험에서, 화합물 BI의 항당뇨 활성은 로시글리타존의 것과 비교될 정도였다. 처치 8주 후에, 혈당량 및 트리글리세리드는, 부형제-처치된 대조군과 비교하여, 화합물 BI 또는 로시글리타존으로 처치된 동물에서 상당히 낮게 나왔다. 본 실험에서 이용된 로시글리타존의 투여량은 말기 db/db 마우스의 치료에 최적량으로 문헌에 공지된 것이다 (Lenhard 등., (1999) Diabetologia 42:545-54). 군은 각각 6-8 마우스로 구성되어 있다.

표 9

[1231]

군	포도당 (mg/dL)	트리글리세리드 (mg/dL)
부형제 (대조군)	686±47	147±13
로시글리타존 - 20 mg/kg	343±38*	89±16*
화합물 BI - 150 mg/kg	254±30*	99±8*
*부형제 대조군 값보다 낮음, p<.05 (일방 ANOVA)		

- [1232] 실시예 I: db/db 마우스에서 본 발명 화합물의 항당뇨 효과

- [1233] db/db 마우스는 랩틴 시스넨링이 결여되어 있어서, 식욕, 비만 및 당뇨를 유발한다. 더욱이, C57BL/6J 바탕의 ob/ob 마우스와는 다르게, C57BL/KS 바탕의 db/db 마우스의 인슐린-생성 췌장 소도 베타 세포는 부전을 나타내며, 결국 상기 마우스는 고인슐린증 (말초의 인슐린 내성에 수반됨)에서부터 저인슐린성 당뇨로 전이된다.

- [1234] 대략 8주령의 웅성의 비만 (db/db 동형접합체) C57BL/Ksola 마우스는 Jackson Labs (Bar Harbor, ME)으로부터 입수하고, 5-7마리의 군들로 무작위적으로 나누어, 체중 (50-55 g) 및 혈당 농도 (≥ 300)가 군들 사이에 유사하도록 하였다; 웅성의 야윈 (db/+ 이형접합체) 마우스는 코호트 대조군으로 이용하였다. 최소 7일 동안은 적응기간으로 하였다. 모든 동물은 조절된 온도 (23°C), 상대 습도 (50 ± 5 %) 및 광 (7:00 - 19:00)에서 유지하였고, 물 및 실험실용 음식물 (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)에 자유롭게 접근하도록 하였다.

- [1235] 처치 코호트는 2주 동안 1% 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 화합물 BI, B0, BP 또는 BQ로 매일 구강 투여되었다. 처치 기간말에, 혈청 화학 분석을 위하여 db/db 마우스의 역-오비탈 시너스로부터 해파린 처리된 모세관으로 정맥혈 100 μ l을 취하였다.

- [1236] 비단식 혈당에 대한 본 발명 화합물의 효과는 표 10에 기재되어 있으며, 혈청 트리글리세리드 및 자유 지방산에 대한 효과는 표 11에 기재되어 있다.

표 10

[1237]

db/db 마우스에서 혈당에 대한 화합물 BI, BO, BP 또는 BQ의 효과

군	포도당 mg/dL	포도당 (대조군의 %)
부형제 (대조군)	632±19	100±3
BI - 150 mg/kg	279±35*	44±6*
BI - 100mg/kg	423±53*	67±8*
BO - 100mg/kg	586±58	93±9
BP - 100mg/kg	629±86	99±14
BQ - 100mg/kg	473±49*	75±7*
BR - 82 mg/kg	703±64	111±10
야윈, 비당뇨 db/+ 이형접합 마우스에서 혈당량은 225±15 mg/dL 이었다.		

표 11

[1238]

db/db 마우스에서 화합물 BI, BO, BP 또는 BQ의 혈당, 혈청 트리글리세리드 및 자유 지방산에 대한 효과

군	트리글리세리드±SEM (mg/dL)	자유 지방산±SEM (uM)
야윈 마우스	142.4±6.3	2577.6±80.8
당뇨	444.3±57.3	4044.9±158.5
BI-150	103.6±8.3	2234.0±162.5
BI-100	134.0±13.1	2999.9±98.7
BO-100	261.1±24.3	3766.3±234.5
BP-100	302.1±28.1	3772.6±182.5
BQ-100	131.6±20.7	2825.9±110.9
BR-82	253.0±32.0	3653.4±207.5

[1239]

실시예 J: db/db 마우스에서 본 발명 화합물의 항당뇨 효과

[1240]

db/db 마우스는 랩틴 시스널링이 결여되어 있어서, 식욕, 비만 및 당뇨를 유발한다. 더욱이, C57BL/6J 바탕의 ob/ob 마우스와는 다르게, C57BL/KS 바탕의 db/db 마우스의 인슐린-생성 췌장 소도 베타 세포는 부전을 나타내며, 결국 상기 마우스는 고인슐린증 (말초의 인슐린 내성에 수반됨)에서부터 저인슐린성 당뇨로 전이된다.

[1241]

대략 8주령의 웅성의 비만 (db/db 동형접합체) C57BL/Ksola 마우스는 Jackson Labs (Bar Harbor, ME)으로부터 입수하고, 5-7마리의 군들로 무작위적으로 나누어, 체중 (50-55 g) 및 혈당 농도 (≥ 300)가 군들 사이에 유사하도록 하였다; 웅성의 야윈 (db/+ 이형접합체) 마우스는 코호트 대조군으로 이용하였다. 최소 7일 동안은 적응기간으로 하였다. 모든 동물은 조절된 온도 (23°C), 상대 습도 (50 ± 5 %) 및 광 (7:00 - 19:00)에서 유지하였고, 물 및 실험실용 음식물 (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)에 자유롭게 접근하도록 하였다.

[1242]

처치 코호트는 2주 동안 1% 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 화합물 BI, BS, BT, BU, BV 또는 페노피브레이트로 매일 구강 투여되었다. 처치 기간말에, 혈청 화학 분석을 위하여 db/db 마우스의 역-오비탈 시너스로부터 채취된 처리된 모세관으로 정맥혈 100 μ l을 취하였다.

[1243]

비단식 혈당에 대한 본 발명 화합물의 효과는 표 12에 기재되어 있으며, 혈청 트리글리세리드 및 자유 지방산에 대한 효과는 표 13에 기재되어 있다.

표 12

[1244]

db/db 마우스에서 혈당에 대한 화합물 BI, BS, BT, BU, BV 또는 페노피브레이트의 효과

군	포도당 (mg/dL)	포도당 (대조군의 %)
부형제 (대조군)	692.5±55.4	100±8
BI-100 mg/kg	347.0±43.1*	50±6*

BS-93 mg/kg	372.0±53.8*	54±8*
BT-107 mg/kg	684.3±63.6	99±9
BU-128 mg/kg	533.3±46.7	77±7
BV-115 mg/kg	789.5±38.9	114±6
페노피브레이트-113 mg/kg	563.2±49.0	81±7
야원, 비당뇨 db/+ 이형접합 마우스의 혈당량은 208.5±6.6 mg/dL 이었다		

표 13

[1245] db/db 마우스에서 화합물 BI, BS, BT, BU, BV 또는 페노피브레이트의 혈당, 혈청 트리글리세리드 및 자유 지방산에 대한 효과

군	트리글리세리드±SEM (mg/dL)	자유 지방산±SEM (uM)
야원 마우스	114.2±8.7	2315.8±238.3
부형제	232.8±20.7	3511.8±257.6
BI	77.8±5.3	1997.2±196.4
BS	132.0±15.2	2867.4±267.7
BT	211.5±21.5	3897.7±291.3
BU	172.5±9.9	3587.0±156.3
BV	153.2±14.2	3373.8±233.6
페노피브레이트	109.3±9.1	3318.5±208.7

[1246] 실시예 K: 주커 당뇨 지방 (Zucker diabetic fatty: ZDF) 래트에서 본 발명 화합물의 백내장신생 억제

[1247] 백내장은 점진적인 시력 감퇴 및 시력 상실을 유발하는 요인 중 하나이며, 이는 노화 및 당뇨병에 수반되고, 주커 당뇨 지방 (Zucker diabetic fatty: ZDF) 모델은 인간의 백내장신생과 많은 유사성을 갖고 있으며, 이는 렌즈에서의 생화학적 변화 및 산화성 스트레스를 포함한다. 그러나, 상기 래트는 전형적으로 14-16 주령에서 백내장신생을 나타낸다.

[1248] 12 주령의 옹성의 ZDF 래트 및 그들의 연령-부합 주커 (ZL) 상대자 (fa/+ 또는 +/+)를 Genetic Models, Inc. (Indianapolis, IN)로부터 입수하였고, 연구 전 1주일 동안 순응시켰다. 모든 동물은 조절된 온도 (23℃), 상대 습도 (50 ±5 %) 및 광 (7:00 - 19:00)에서 유지하였고, 물 및 실험실용 음식물 (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)에 자유롭게 접근하도록 하였다. 처치 코호트는 매일 구강으로 부형제 및 100 mg/kg의 BI 또는 BH를 10주 동안 투여되었다. 체중 및 혈당은 꼬리 혈액을 가지고 포도당 시험 스트립 및 글루코미터 엘리트 XL (Bayer Corporation)을 이용하여 결정하였다 (일주일에 한번, 보통 오전 10:00). 처치 기간말에, 혈청 화학 분석 (Anilytics, Inc., Gaithersburg, MD)을 위하여 db/db 마우스의 역-오비탈 시너스로부터 채취된 처리된 모세관으로 정맥혈 100 µl을 취하였다 (보통 오전 10:00). 혈청 화학 (포도당 (GL), 트리글리세리드 (TG), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제 (AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라아제 (ALT), 소비톨 탈수소효소 (SDH) 및 자유 지방산 (FFA)) 분석은 Hitachi 717 분석기 (Anilytics, Inc., Gaithersburg, MD)에서 실시하였다. 플라즈마 인슐린은 전기화학발광 면역분석, ECL에 의해 측정하였다 (Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, MD). 동물을 희생시키고, 조직 및/또는 (렌즈 및 간)을 적출한 다음 중량 (습윤 중량)을 측정하고, 생화학 분석을 실시하였다. 말론디알데히드 (MDA), 간 과산화의 주요한 생성물을 Ohkawa et al (1979), Analytical Biochem. 95, 351-358의 방법에 따라 렌즈에 대하여 분석하였다

[1249] 표 14는 ZDF 래트의 분에서의 백내장 발생율을 보여준다. 표 15는 동일 동물에서의 백내장신생의 추가적인 정량적인 지표를 나타낸다.

표 14

[1250] ZDF 래트에서의 화합물 BH 및 BI에 의한 백내장신생의 억제

동물군	N	백내장 형성		% 보호	
		좌측눈	우측눈	좌측눈	우측눈
부형제-대조군	6	6/6	6/6	0	0

BI	6	3/6	1/6	50	83
BH	6	4/6	5/6	33	17
야원 마우스	6	0/4	0/4	N/A	N/A

표 15

[1251]

ZDF 래트에서의 화합물 BH 및 BI에 의한 백내장신생의 억제

군	체중 (mg)		크기 (mm)		렌즈의 MDA (nmol/g 렌즈)
	좌측 렌즈	우측 렌즈	좌측 렌즈	우측 렌즈	
야원 마우스	51.2±3.5	59.0±0.4	3.8±0.2	3.9±0.1	0.4±0.0
부형제	15.1±1.4	16.8±1.7	1.9±0.1	2.0±0.2	2.4±0.2
BI	38.1±7.3**	54.9±1.2*	3.4±0.2*	3.8±0.1*	0.8±0.1***
BH	27.0±7.2	20.0±6.6	2.5±0.3	2.1±0.4	1.9±0.2

데이터는 평균±SEM이다. *각각 부형제-대조군 (당뇨) 및 화합물 BH-처치군과 비교한 p<0.05; **부형제-대조군과 비교한 p<0.05; ***각각 부형제-대조군 및 화합물 BH 우측 렌즈와 비교한 p<0.05 (일반 ANOVA, 터키 시험) 모든 쌍 멀티플 비교.

[1252]

실시예 L: 구강 BI 및 BL은 고지방-비육 C57BI/6J 마우스에서, 순환 트리글리세리드, 자유 지방산, 인슐린 및 렙틴을 저하시킨다

[1253]

고지방-비육 마우스는 고트리글리세리드증 및 높은 순환 지방산 농도에 대한 모델로서, 사람에서 발견되는 인슐린 및 렙틴 내성을 갖고며, 비만, 당뇨, 심혈관 질환 및 다른 질환을 갖는다. 약 8주령의 웅성의 C57BI/6J 마우스를 6마리의 군으로 무작위적으로 분할하였다. 동물들은 조절된 온도 (23℃), 상대 습도 (50 ±5 %) 및 광 (7:00 - 19:00)에서 유지하였고, 물 및 음식물에 자유롭게 접근하도록 하였다. 마우스는 6주 동안 고지방 음식 (음식번호 D12451, 지방으로 45%의 칼로리 포함 (Research Diets, New Brunswick, NJ))을 섭취하도록 하였다. 6주 후에, 부형제 (히드록시메틸셀룰로오스), BI, BL, Wy14,643 또는 로시글리타존을 구강 섭식으로 추가적인 4주 동안 정해진 양을 투여하였고, 이동한 고-지방 음식은 계속적으로 유지하였다. 플라스마 화학 인자 (Anilytics, Inc., Gaithersburg, MD)을 의약 처리 2주 후에 분석하였다. 의약 처리 4주 후에, 플라스마 혈청 인슐린 (도 1) 및 렙틴 (도 2)는 전기화학발광 면역분석, ECL에 의해 측정하였다 (Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, MD).

[1254]

BI 및 BL은 인슐린 및 렙틴 혈청 농도뿐만 아니라 혈청 트리글리세리드 및 자유 지방산의 농도도 효과적으로 낮추었다. 정규적인 실험실 음식 (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)으로 유지된 동일한 코호트 ("야원 대조군")로부터의 마우스의 혈청 값은 비교로서 기재되어 있다.

표 16

[1255]

-	트리글리세리드 (mg/dL)	자유 지방산 (umo1/L)
부형제	135±40.1	1686±359.3
BI(10 mg/kg)	68.8±5.7	1227±193.7
"(30 mg/kg)	66.5±14.7	1292±231.4
"(100 mg/kg)	37.4±8.3	992.8±172.1
BL (10 mg/kg)	80±12.2	1571.8±100.9
"(30 mg/kg)	66.4±13.7	1413.2±228.7
"(100 mg/kg)	41±5.6	1133.5±132.7
로시글리타존(1 mg/kg)	76.6±16.5	1537±256.3
"(3 mg/kg)	103.2±10.8	1833.2±169.8
"(10 mg/kg)	129.5±48.7	1810.3±595
"(100 mg/kg)	88±7.2	1568.5±197
Wy14643(10 mg/kg)	70.6±10.8	1512.2±172.9
"(30 mg/kg)	88±12.5	1676±237
"(100 mg/kg)	88.4±18.8	1839.8±154.8
로시(3 mg/kg)+ Wy14643(100 mg/kg)	54.3±10.5	1649.7±260.5

- [1256] 실시예 M: 구강 BI는 고지방-비육 스프라그 돌리 래트에서, 순환 트리글리세리드, 자유 지방산, 인슐린 및 렙틴을 저하시킨다
- [1257] 고지방-비육 마우스는 인슐린 및 렙틴 내성에 대한 모델이다. 스프라그 돌리 래트는 완전한 렙틴 시스템을 갖고 있으며, 간, 지방조직과 근육과 같은 말초조직에서의 정상적 인슐린 반응의 하향조절 때문에 고인슐린증을 가지고 고지방 음식에 대하여 반응한다.
- [1258] 대략 17주령의 웅성의 스프라그 돌리 래트는 Jackson Labs (Bar Harbor, ME)으로부터 입수하고, 5-7마리의 군들로 무작위적으로 나누어, 체중 및 혈당 농도가 군들 사이에 유사하도록 하였다. 모든 동물들은 12 h 광/암 사이클을 갖는 조절된 온도 (25℃)에서 유지하였고, 물 및 음식물에 자유롭게 접근하도록 하였다. 의약 투여 전 1개월 동안 래트는 고지방 음식 (음식번호 D12451, 지방으로 45%의 칼로리 포함 (Research Diets, New Brunswick, NJ))을 섭취하도록 하였다.
- [1259] 6 마리의 스프라그-돌리 래트의 군에 대해서는, 부형제 (히드록시메틸셀룰로오스), BI (10, 30 및 100 mg/kg) 또는 로시글리타존 (3 mg/kg)을 하루 일회 투여로 6주 동안 투여하였고, 이 동안 고-지방 음식은 계속적으로 유지하였다. 혈청 화학 분석을 위하여, 정해진 시점에서 혈액 시료 (약 100 μ l)을 꼬리 정맥으로부터 취하였다.
- [1260] BI (30 mg/kg)은 혈청 인슐린, 트리글리세리드를 감소시켰고, 모든 투여량에서 BI는 자유 지방산을 감소시켰다.

표 17

- [1261] 고지방-비육 스프라그-돌리 래트에서 혈청 포도당, 인슐린, 트리글리세리드 및 자유 지방산에 대한 BI 및 로시글리타존의 효과

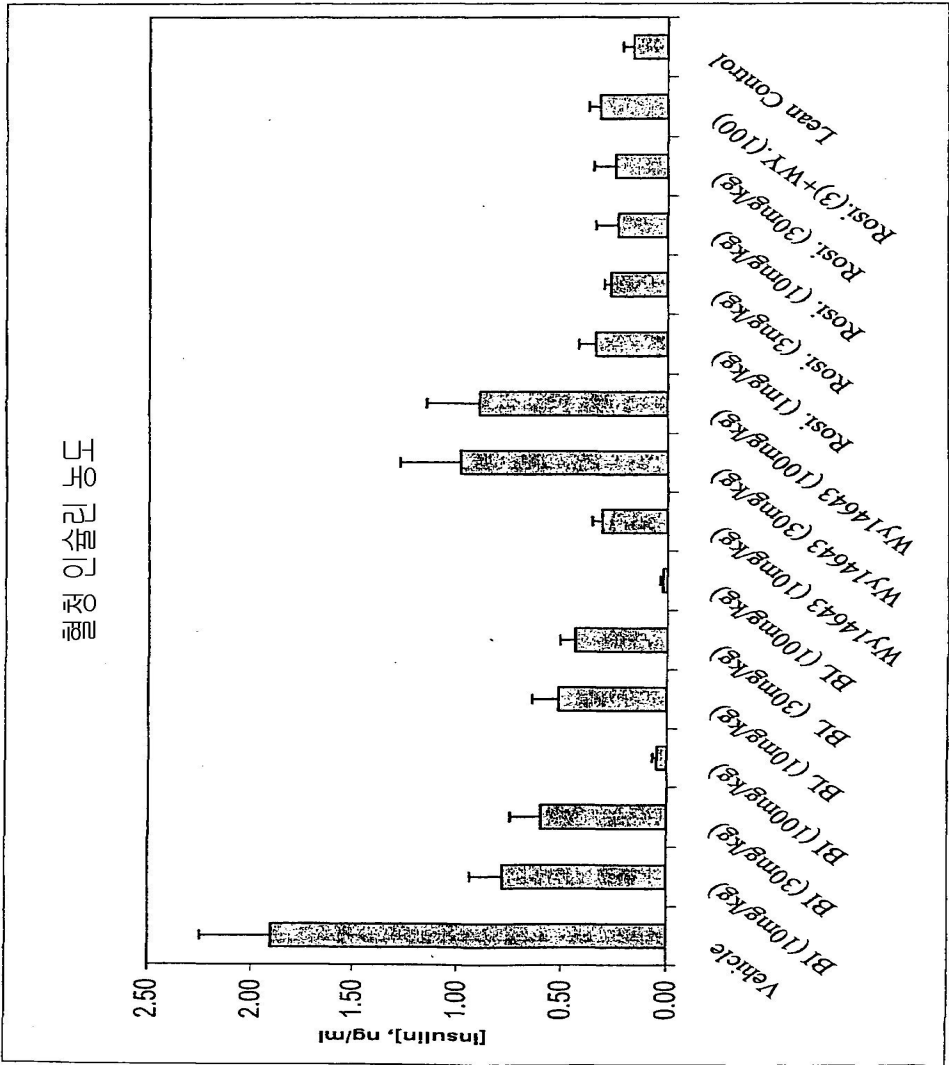
군	포도당 (mg/dL)	인슐린 (ng/ml)	트리글리세리드 (mg/dL)	자유 지방산 (μ Mol/L)
야원 마우스	123.8 $\pm$ 7.0	0.72 $\pm$ 0.1	179.0 $\pm$ 72.3	743.5 $\pm$ 57.4
부형제	122.3 $\pm$ 5.9	1.78 $\pm$ 0.3	200.7 $\pm$ 39.2	942.5 $\pm$ 181.0
BI-10	117.3 $\pm$ 8.8	2.18 $\pm$ 0.9	183.7 $\pm$ 58.4	923.7 $\pm$ 161.3
BI-30	127.3 $\pm$ 22.2	1.46 $\pm$ 0.2	129.3 $\pm$ 20.0	738.7 $\pm$ 50.0
BI-100	19.3 $\pm$ 3.5	1.79 $\pm$ 0.2	171.7 $\pm$ 33.1	725.7 $\pm$ 87.5
RG-3	119.8 $\pm$ 5.4	1.57 $\pm$ 0.2	134.2 $\pm$ 15.2	758.8 $\pm$ 61.0

부호의 설명

- [1262] 부호의 설명 없음

도면

도면1



도면2

