



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0085917
(43) 공개일자 2016년07월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4025 (2006.01) *A61K 31/164* (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01) *A61K 31/357* (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) *A61K 31/422* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/5377*
(2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4025 (2013.01)
A61K 31/164 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7018039(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년10월03일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2010-7009935
원출원일자(국제) 2008년10월03일
심사청구일자 2013년10월02일
- (85) 번역문제출일자 2016년07월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/011450
- (87) 국제공개번호 WO 2009/045503
국제공개일자 2009년04월09일
- (30) 우선권주장
60/997,803 2007년10월05일 미국(US)

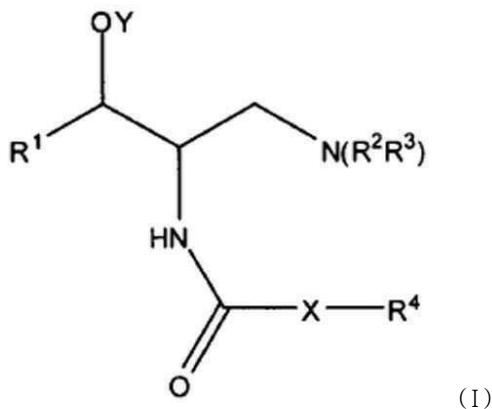
- (71) 출원인
젠자임 코포레이션
미국, 메사추세츠주 02142, 캠브리지, 500 켄들
스트리트
- (72) 발명자
나탈리, 토마스, 에이.
미국 01801 매사추세츠주 우번 넘버 28 캠브릿지
로드 80
이브라기노브-베스크로브나야, 옥사나
미국 01772 매사추세츠주 사우쓰베로우 블렌顿 우
즈 드라이브 3
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 세라마이드 유도체로 다낭성 신장질환을 치료하는 방법

(57) 요약

하기 구조식(I)으로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에 유효량으로 투여함을 포함하는, 대상체의 다낭성 신장질환을 치료하는 방법:



(52) CPC특허분류

A61K 31/27 (2013.01)

A61K 31/357 (2013.01)

A61K 31/421 (2013.01)

A61K 31/422 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

(72) 발명자

레오나르드, 존, 피.

미국 03104 뉴햄프셔주 맨체스터 테니슨 드라이브

89

예우, 넬슨, 에스.

미국 01568 매사추세츠주 웨스트 업톤 락데일 힐

서클 25

쳉, 승, 에이치.

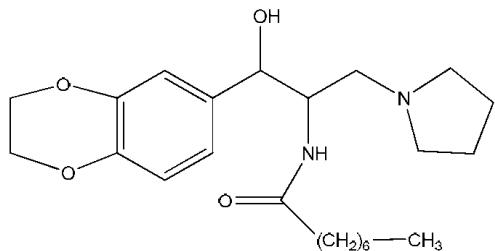
미국 02481 매사추세츠주 웰슬리 월 스트리트 50

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효량으로 투여함을 포함하는, 대상체의 다낭성 신장질환을 치료하는 방법.



발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 미국 가출원 번호 제60/997,803호 (2007년 10월 5일 출원)의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 교시는 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003]

낭포(cyst)는 신장, 간, 췌장, 비장 및 심장과 같이 신체의 많은 부위에서 형성될 수 있는 비정상적인 낭액으로 채워진 주머니이다. 다낭성 질환(polycystic disease)은 상당히 많은 수의 낭포가 이들 기관을 손상시킬 때 발생하는 질환이다. 예를 들어, 다낭성 신장질환(PKD)은 신장 도처에서 많은 낭포가 성장하는 것을 특징으로 하는 질환이다. PKD 낭포는 서서히 신장의 대부분을 치환하여, 신장의 기능을 약화시키고, 신부전을 야기할 수 있다. 가장 흔한 유형의 PKD를 갖는 사람들 중 대략 절반이 신부전으로 진행되며, 투석이나 신장 이식을 필요로 한다. PKD는 또한 비장, 췌장, 심장 및 뇌혈관 뿐만 아니라 가장 흔하게는 간과 같은 기타 기관에서 낭포가 생기게 할 수 있다. 미국에서는 약 500,000명의 사람들이 PKD를 가지고 있으며, PKD는 신부전의 4번째 주요 원인이다. 상염색체 우성 PKD(ADPKD)가 전체 PKD 환자의 약 90% 및 말기 신장질환의 전체 환자의 약 8-10%를 차지한다. 현재까지 PKD에 대한 승인된 치료법이나 치유책은 없다. 현 의학적 및 수술적 방법들은 단지 신장낭포의 확장으로 인한 고통을 줄이거나 감염 또는 고혈압과 같은 PKD와 연관된 기타 증상들을 해결하는 것에 불과하다. 신장 이식을 제외한 이들 방법들 중 어떠한 것도 상기 질환의 진전을 현저하게 늦추진 못한다.

[0004]

따라서, PKD의 개시를 예방하거나 PKD의 진전을 늦추기 위한 제제 및 방법이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

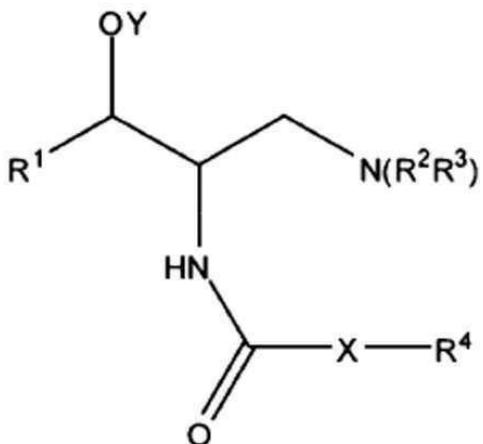
[0005]

본 출원인들은 신장 무게/체중의 비율(kidney/body weight ratio) 및 낭포 부피에 의해 측정된 바와 같이, 특정 세라마이드 유도체가 다낭성 신장질환의 동물 모델에서 낭포 성장을 감소시킬 수 있음을 발견하였다. 이 발견에 기초하여, 상기 세라마이드 유도체를 이용하여 다낭성 신장질환을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시된다.

과제의 해결 수단

[0006]

하나의 구체예에서, 본 발명은 대상체에 구조식 (1)로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효량으로 투여함을 포함하는, 대상체의 다낭성 신장질환을 치료하는 방법에 관한 것이다:



[0007]

상기 식에서,

[0009]

 R^1 는 치환 또는 비치환된 아릴 기 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이고;

[0010]

Y 는 $-H$, 가수분해성 기, 또는 치환 또는 비치환된 알킬 기이고;

[0011]

 R^2 및 R^3 각각은 독립적으로 $-H$, 치환 또는 비치환된 지방족 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이고, 또는 R^2 및 R^3 는 $N(R^2R^3)$ 의 질소원자와 함께 치환 또는 비치환된 비방향족 복소환고리를 형성하고;

[0012]

X 는 공유결합; $-(CR^{5,6})_m-$; $-(CR^{5,6})_n-Q-$; $-O-$; $-S-$; 또는 $-NR^7-$ 이고;

[0013]

Q 는 $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)O-$, $-C(S)S-$, $-C(O)NR^8-$, $-NR^8-$, $-NR^8C(O)-$, $-NR^8C(O)NR^8-$, $-OC(O)-$, $-SO_3-$, $-SO-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2NR^8-$, 또는 $-NR^8SO_2-$ 이고;

[0014]

X 가 $-(CR^{5,6})_m$ 일 때, R^4 는 치환 또는 비치환된 지방족 기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기, $-CN$, $-NCS$, $-NO_2$ 또는 할로겐이고; 또는

[0015]

X 가 $-(CR^{5,6})_m$ 이외일 때, R^4 는 치환 또는 비치환된 지방족 기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이고;

[0016]

 R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 $-H$, $-OH$, $-SH$, 할로겐, 치환 또는 비치환된 저급 알콕시 기, 치환 또는 비치환된 저급 알킬티오 기, 또는 치환 또는 비치환된 저급 지방족 기이고;

[0017]

각 R^7 은 독립적으로 $-H$, 치환 또는 비치환된 지방족 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이고, 또는 R^7 및 R^4 는 NR^7R^4 의 질소원자와 함께 치환 또는 비치환된 비방향족 복소환기를 형성하고;

[0018]

각 R^8 은 독립적으로 $-H$, 치환 또는 비치환된 지방족 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이고;

[0019]

n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 이고;

[0020]

m 은 1, 2, 3, 4 또는 5 이다.

[0021]

또한, 본 발명은 대상체의 다낭성 신장질환을 치료하기 위한, 본 명세서에 개시된 세라마이드 유도체의 용도를

포함한다.

[0022]

본 발명은 또한 다낭성 신장질환을 가지고 있는 대상체를 치료하기 위한 의약품의 제조를 위한, 본 명세서에 개시된 세라마이드 유도체의 용도를 포함한다.

발명의 효과

[0023]

본 발명은 많은 이점을 가지고 있다. 특히, 본 발명은 PKD 와 관련된 증상을 단순히 개선하기 보다는 오히려 근원적인 질병 상태를 다루는 PKD 의 치료 방법을 제공한다. 그와 같은 화합물은 PKD 를 앓고 있는 환자에서 신장 투석 또는 이식에 대한 필요성을 감소시킬 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024]

본 발명은 본 명세서에 개시된 세라마이드 유도체를 대상체에 유효량으로 투여함을 포함하는, 다낭성 신장질환 (PKD)의 치료 방법에 관한 것이다. 실시예 4 에 보여진 바와 같이, 본 출원인은, 어떤 세라마이드 유도체가 낭종(囊腫) 형성의 성장 및/또는 동물 모델 PKD 의 성장을 감소시킬 수 있다는 것을 발견했다.

[0025]

하나의 구체예에서, 세라마이드 유도체는 구조식 (I), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 표현된다. 구조식 (I) 의 변수에 대한 값 및 바람직한 값의 제1 세트는 하기 단락에 제공된다:

[0026]

Y 는 -H, 가수분해성 기, 또는 치환 또는 비치환된 알킬 기이다. 가수분해성 기의 예는 -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', C(S)R, -C(S)OR, -C(O)SR 또는 -C(S)NRR' 을 포함한다. 가수분해성 기의 특정 예는 아세틸, -C(=O)(CH₂)CH₃ 및 -C(=O)-(1-저급 알킬-1,4-디히드로페리딘-4-일)을 포함한다. 특정 구체예에서, Y 는 -H, 가수분해성 기, 또는 알킬 기이다. 다른 특정 구체예에서, Y 는 -H, -C(O)R, -C(O)OR 또는 -C(O)NRR' 이다. 또 다른 특정 구체예에서, Y 는 -H 이다.

[0027]

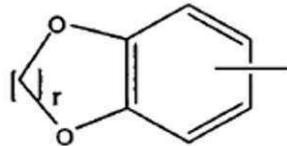
X 는 공유결합; -(CR⁵R⁶)_n-Q-, -O-; -S-; 또는 -NR⁷- 이다.

[0028]

Q 는 -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -C(O)NR⁸-, -NR⁸-, -NR⁸C(O)-, -NR⁸C(O)NR⁸-, -OC(O)-, -SO₃-, -SO-, -S(O)₂-, -SO₂NR⁸-, 또는 -NR⁸SO₂- 이다. 특정 구체예에서, Q 는 -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -C(O)NR⁸-, -NR⁸C(O)NR⁸-, 또는 -OC(O)- 이다. 또 다른 특정 구체예에서, Q 는 -O-, -S-, -C(O)-, -NR⁸(CO)- 또는 -C(O)NR⁸- 이다. 또 다른 특정 구체예에서, Q 는 -O-, -S-, -C(O)- 또는 -C(S)- 이다. 또 다른 특정 구체예에서, Q 는 -O- 또는 -C(O)- 이다.

[0029]

R¹ 는 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이다. 특정 구체예에서, R¹ 는 치환 또는 비치환된 아릴 기, 예컨대 치환 또는 비치환된 폐닐 기이다. 다른 특정 구체예에서, R¹ 은



이고, 여기서 r 는 1, 2, 3 또는 4, 바람직하게는 1 또는 2 이다.

[0030]

R¹ 로 표시되는 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 적합한 치환기는 할로겐, 알킬, 할로알킬, Ar¹, -OR³⁰, -O-(할로알킬), -SR³⁰, -NO₂, -CN, -NCS, -N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)R³⁰, -NR³¹C(O)OR³², -N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂, -C(O)R³⁰, -C(S)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)N(R³¹)₂, -S(O)R³⁰, -SO₂N(R³¹)₂, -S(O)R³², -SO₃R³², -NR³¹SO₂N(R³¹)₂, -NR³¹SO₂R³², -V₀-Ar¹, -V₀-OR³⁰, -V₀-O(할로알킬), -V₀-SR³⁰, -V₀-NO₂, -V₀-CN, -V₀-N(R³¹)₂, -V₀-NR³¹C(O)R³⁰, -V₀-NR³¹C(O)N(R³¹)₂, -V₀-NR³¹CO₂R³², -V₀-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂, -V₀-C(O)R³⁰, -V₀-C(S)R³⁰, -V₀-CO₂R³⁰, -V₀-OC(O)R³⁰, -V₀-C(O)N(R³¹)₂, -V₀-S(O)R³², -V₀-SO₂N(R³¹)₂, -V₀-S(O)R³², -V₀-SO₃R³², -V₀-NR³¹SO₂N(R³¹)₂, -V₀-NR³¹SO₂R³², -O-V₀-Ar¹, -O-V₁-N(R³¹)₂, -S-V₀-Ar¹, -S-V₁-N(R³¹)₂, -N(R³¹)-V₀-Ar¹, -N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-V₀-N(R³¹)₂, -NR³¹C(O)-V₀-Ar¹, -C(O)-V₀-

$N(R^{31})_2$, $-C(O)-V_0-Ar^1$, $-C(S)-V_0-N(R^{31})_2$, $-C(S)-V_0-Ar^1$, $-C(O)O-V^1-N(R^{31})_2$, $-C(O)O-V_0-Ar^1$, $-O-C(O)-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-C(O)-V_0-Ar^1$, $-C(O)N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-C(O)N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2-V_0-N(R^{31})_2$, $-S(O)_2-V_0-Ar^1$, $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-SO_2N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-S(O)-V_0-N(R^{31})_2$, $-S(O)-V_0-Ar^1$, $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S(O)_2-O-V_0-Ar^1$, $-NR^{31}SO_2-V_0-N(R^{31})_2$, $-NR^{31}SO_2-V_0-Ar^1$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$, 또는 $-[CH_2]_q-$ 을 포함한다. R^1 으로 표시되는 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 어떤 특정 치환기는 할로겐, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{31})_2$, Ar^1 , $-V_0-OR^{30}$, $-V_0-N(R^{31})_2$, $-V_0-Ar^1$, $-O-V_0-Ar^1$, $-O-V_1-N(R^{31})_2$, $-S-V_0-Ar^1$, $-S-V_1-N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})-V_0-Ar^1$, $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$, 또는 $-[CH_2]_q-$ 을 포함한다. 대안적으로, R^1 로 표시되는 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 어떤 특정 치환기는 할로겐, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 아릴옥시, $-OH$, 알콕시, $-O-[CH_2]_p-O-$, 및 $-[CH_2]_q-$ 을 포함한다. 대안적으로, R^1 로 표시되는 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 어떤 특정 치환기는 $-OR^{30}$ (예, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$), 알킬, (예, C1-C6 알킬), 또는 $-O-[CH_2]_p-O-$ 을 포함한다.

[0031] R^2 및 R^3 각각은 독립적으로 $-H$, 치환 또는 비치환된 지방족 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이고, 또는 R^2 및 R^3 는 $N(R^2R^3)$ 의 질소원자와 함께 치환 또는 비치환된 비방향족 복소환고리를 형성한다. 특정 구체예에서, R^2 및 R^3 은 $N(R^2R^3)$ 의 질소원자와 함께 5- 또는 6-원의, 임의 치환된 비방향족 복소환고리를 형성한다. 다른 특정 구체예에서, $-N(R^2R^3)$ 는 임의 치환된 피롤리디닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 기이다. 다른 특정 구체예에서, $-N(R^2R^3)$ 은 비치환된 피롤리디닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 기, 바람직하게는 비치환된 피롤리디닐 기이다.

[0032] R^2 및 R^3 로 표시되는 지방족, 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 적합한 치환기, 및 $N(R^2R^3)$ 로 표시되는 비방향족 복소환고리에 대한 적당한 치환기 각각은 독립적으로 할로겐, 알킬, 할로알킬, $-OR^{40}$, $-O(할로알킬)$, $-SR^{40}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{41})_2$, $-NR^{41}C(O)R^{40}$, $-NR^{41}C(O)OR^{42}$, $-N(R^{41})C(O)N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{40}$, $-C(S)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-S(O)_2R^{42}$, $-SO_2N(R^{41})_2$, $-S(O)R^{42}$, $-SO_3R^{42}$, Ar^2 , V_2-Ar^2 , $-V_2-OR^{40}$, $-V_2-O(할로알킬)$, $-V_2-SR^{40}$, $-V_2-NO_2$, $-V_2-CN$, $-V_2-N(R^{41})_2$, $-V_2-NR^{41}C(O)R^{40}$, $-V_2-NR^{41}CO_2R^{42}$, $-V_2-N(R^{41})C(O)N(R^{41})_2$, $-V_2-C(O)R^{40}$, $-V_2-C(S)R^{40}$, $-V_2-CO_2R^{40}$, $-V_2-OC(O)R^{40}$, $-V_2-C(O)N(R^{41})_2$, $-V_2-S(O)_2R^{42}$, $-V_2-SO_2N(R^{41})_2$, $-V_2-S(O)R^{42}$, $-V_2-SO_3R^{42}$, $-O-V_2-Ar^2$ 및 $-S-V_2-Ar^2$ 를 포함한다.

[0033] R^2 및 R^3 로 표시되는 지방족, 아릴 및 헤테로아릴 기, 및 $N(R^2R^3)$ 로 표시되는 비방향족 복소환고리에 대한 어떤 특정 치환기 각각은 독립적으로 할로겐, 알킬, 할로알킬, $-OR^{40}$, $-O(할로알킬)$, $-SR^{40}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{40}$, $-C(S)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, Ar^2 , V_2-Ar^2 , $-V_2-OR^{40}$, $-V_2-O(할로알킬)$, $-V_2-SR^{40}$, $-V_2-NO_2$, $-V_2-CN$, $-V_2-N(R^{41})_2$, $-V_2-C(O)R^{40}$, $-V_2-C(S)R^{40}$, $-V_2-CO_2R^{40}$, $-V_2-OC(O)R^{40}$, $-O-V_2-Ar^2$ 및 $-S-V_2-Ar^2$ 를 포함한다. 대안적으로, R^2 및 R^3 로 표시되는 지방족, 아릴 및 헤테로아릴 기 및 $N(R^2R^3)$ 로 표시되는 비방향족 복소환고리에 대한 어떤 특정 치환기 각각은 독립적으로 할로겐, C1-C10 알킬, C1-C10 할로알킬, $-O(C1-C10 알킬)$, $-O(C1-C10 할로알킬)$, $-S(C1-C10 알킬)$, $-S(C1-C10 할로알킬)$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH(C1-C10 알킬)$, $-N(C1-C10 알킬)_2$, $-NH(C1-C10 할로알킬)$, $-N(C1-C10 할로알킬)_2$, $-NH(페닐)$, $-N(페닐)_2$, $-C(O)(C1-C10 알킬)$, $-C(O)(C1-C10 할로알킬)$, $-C(O)(페닐)$, $-C(S)(C1-C10 알킬)$, $-C(S)(C1-C10 할로알킬)$, $-C(S)(페닐)$, $-C(O)O(C1-C10 알킬)$, $-C(O)O(C1-C10 할로알킬)$, $-C(O)O(페닐)$, $페닐$, $-V_2-페닐$, $-V_2-O-페닐$, $-V_2-O(C1-C10 알$

킬), $-V_2-O(C1-C10)$ 할로알킬), $-V_2-S-$ 페닐, $-V_2-S(C1-C10)$ 알킬), $-V_2-S(C1-C10)$ 할로알킬), $-V_2-NO_2$, $-V_2-CN$, $-V_2-NH(C1-C10)$ 알킬), $-V_2-N(C1-C10)_2$, $-V_2-NH(C1-C10)$ 할로알킬), $-V_2-N(C1-C10)$ 할로알킬), $-V_2-NH(페닐)$, $-V_2-N(페닐)_2$, $-V_2-C(O)(C1-C10)$ 알킬), $-V_2-C(O)(C1-C10)$ 할로알킬), $-V_2-C(O)(페닐)$, $-V_2-C(S)(C1-C10)$ 알킬), $-V_2-C(S)(C1-C10)$ 할로알킬), $-V_2-C(S)(페닐)$, $-V_2-C(O)O(C1-C10)$ 알킬), $-V_2-C(O)O(C1-C10)$ 할로알킬), $-V_2-C(O)O(페닐)$, $-V_2-OC(O)(C1-C10)$ 알킬), $-V_2-OC(O)(C1-C10)$ 할로알킬), $-V_2-OC(O)(페닐)$, $-O-V_2-$ 페닐 및 $-S-V_2-$ 페닐을 포함한다. 대안적으로, R^2 및 R^3 로 표시되는 지방족, 아릴 및 헤테로아릴 기 및 $N(R^2R^3)$ 로 표시되는 비방향족 복소환 고리에 대한 어떤 특정 치환기 각각은 독립적으로 할로젠, C1-C5 알킬, C1-C5 할로알킬, 히드록시, C1-C5 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C5 알콕시카르보닐, C1-C5 알킬카르보닐, C1-C5 할로알콕시, 아미노, C1-C5 알킬아미노 및 C1-C5 디알킬아미노를 포함한다.

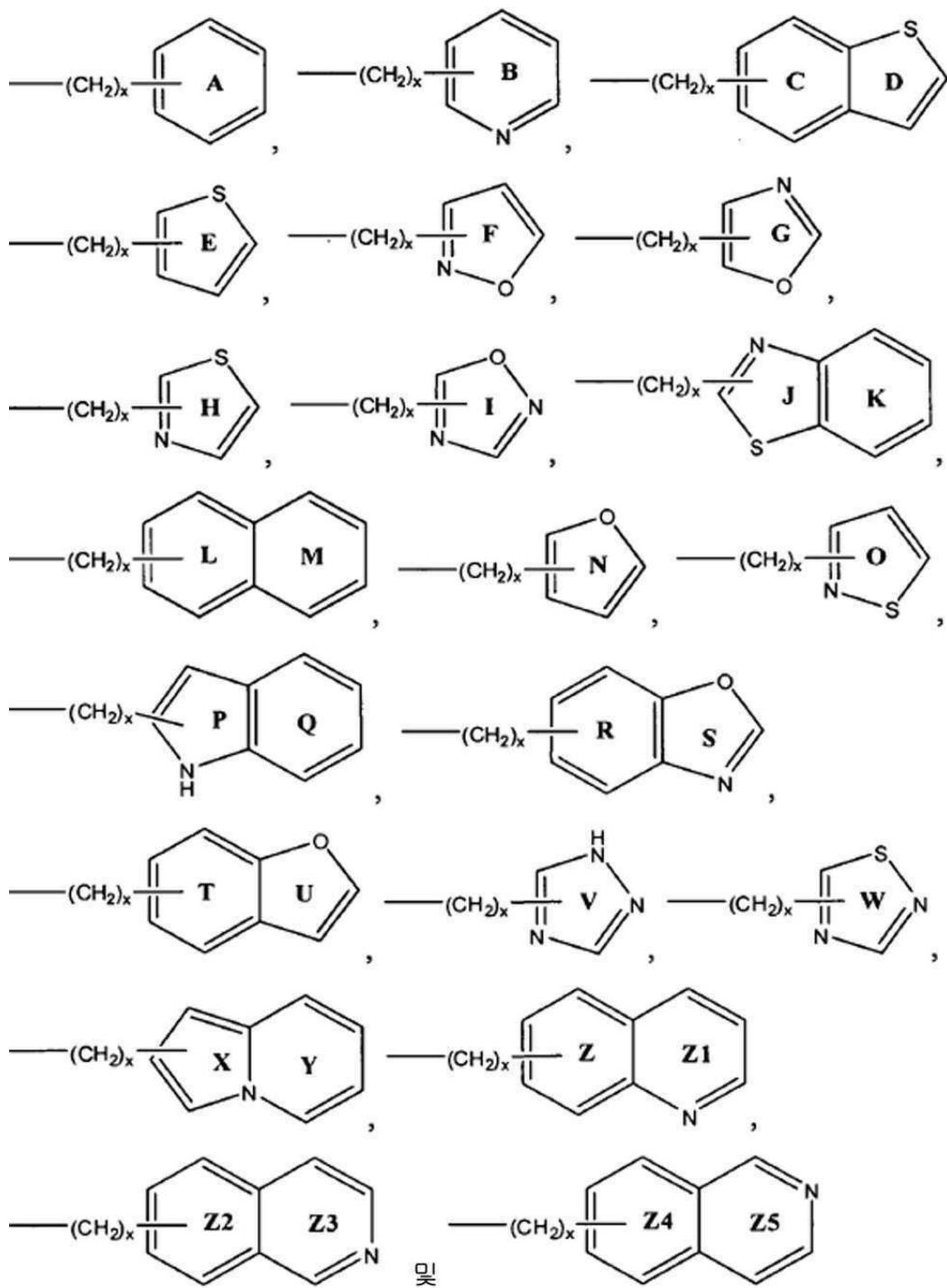
[0034] X 가 $-(CR^5R^6)_m$ 일 때, R^4 는 치환 또는 비치환된 지방족 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기, $-CN$, $-NCS$, $-NO_2$ 또는 할로겐이고, 또는 X 가 $-(CR^5R^6)_n$ 이외일 때, R^4 는 치환 또는 비치환된 지방족 기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이다. 명확하게는, R^4 는 치환 또는 비치환된 지방족 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이다.

[0035] 특정 구체예에서, R^4 는 임의 치환된 지방족 기, 예컨대 임의 치환된 알킬 기이다. 이러한 특정 구체예의 하나의 측면에서, 임의 치환된 알킬 기를 포함하는 임의 치환된 지방족 기는 비환형이다. 추가 특정 구체예에서, R^4 는 알킬 기이다. 다른 추가 특정 구체예에서, R^4 는 C6-C18 알킬 기, 예컨대 C6, C7, C8, C9 또는 C10 알킬 기이다. 이를 추가 특정 구체예의 하나의 측면에서, C6, C7, C8, C9 또는 C10 알킬 기를 포함하는 알킬기는 비환형이다.

[0036] 다른 특정 구체예에서, R^4 는 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴 기, 또는 임의 치환된 알킬 기이다.

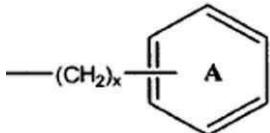
[0037] 또 다른 특정 구체예에서, R^4 는 임의 치환된 페닐 기 또는 임의 치환된 알킬 기, 예컨대 C1-C10 알킬 기, 또는 C6-C8 알킬 기이다.

[0038] 또 다른 특정 구체예에서, R^4 는 아릴 기, 헤테로아릴 기, 저급 아릴알킬 기 또는 저급 헤테로아릴알킬 기, 또는 대안적으로, R^4 는 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 헤테로아릴 기이다. 추가 특정 구체예에서, R^4 로 표시되는 아릴, 헤테로아릴, 저급 아릴알킬 및 저급 헤테로아릴 기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

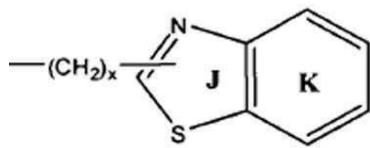


[0039]

[0040] 상기 식에서, 고리 A-Z5 각각은 임의로 독립적으로 치환되고; 각 x 는 독립적으로 0 또는 1 이고, 명확하게는 x



는 0 이다. 더욱 더 바람직하게는, R^4 는 임의 치환된 페닐 기이다. 대안적으로, R^4 는 아릴 기 또는 헤테로아릴 기이고, 이를 각각은 Ar^3 로 독립적으로 임의 치환되고, 예를 들어 Ar^3 로 임의 치환된 페닐 기이다. 상기에서 보여진 바와 같이, 고리 A-Z5 는 2개의 아릴 기를 브릿지(bridge)하는 위치에는 없는 고리 A-Z5 의 어떤 고리 탄소에서 $-(CH_2)_x$ 를 통해 구조식 (I)의 변수



"X"에 부착될 수 있다는 것을 주목한다. 예를 들어,

고리 J 또는 고리 K를 통해 변수 "X"에 부착되는 것을 의미한다.

[0041]

알킬 기, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 기 및 고리 A-Z5를 포함하는, R^4 로 표시되는 지방족, 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 적합한 치환기는 하기를 포함한다: 할로겐, 알킬, 할로알킬, Ar^3 , Ar^3-Ar^3 , $-OR^{50}$, $-O(할로알킬)$, $-SR^{50}$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-NR^{51}C(O)OR^{52}$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$, $-C(O)R^{50}$, $-C(S)R^{50}$, $-C(O)OR^{50}$, $-OC(O)R^{50}$, $-C(O)N(R^{51})_2$, $-S(O)R^{52}$, $-SO_2N(R^{51})_2$, $-S(O)R^{52}$, $-SO_3R^{52}$, $-NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$, $-NR^{51}SO_2R^{52}$, $-V_4-Ar^3$, $-V_4-OR^{50}$, $-V_4-O(할로알킬)$, $-V_4-SR^{50}$, $-V_4-NO_2$, $-V_4-CN$, $-V_4-N(R^{51})_2$, $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-V_4-NR^{51}CO_2R^{52}$, $-V_4-N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$, $-V_4-C(O)R^{50}$, $-V_4-C(S)R^{50}$, $-V_4-CO_2R^{50}$, $-V_4-OC(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)N(R^{51})_2$, $-V_4-S(O)R^{52}$, $-V_4-SO_2N(R^{51})_2$, $-V_4-SO_3R^{52}$, $-V_4-NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$, $-V_4-NR^{51}SO_2R^{52}$, $-O-V_4-Ar^3$, $-O-V_5-N(R^{51})_2$, $-S-V_4-Ar^3$, $-S-V_5-N(R^{51})_2$, $-N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)-V_4-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)-V_4-N(R^{51})_2$, $-C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(S)-V_4-N(R^{51})_2$, $-C(S)-V_4-Ar^3$, $-C(O)O-V_5-N(R^{51})_2$, $-C(O)O-V_4-Ar^3$, $-O-C(O)-V_5-N(R^{51})_2$, $-O-C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$, $-C(O)N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-S(O)_2-V_4-N(R^{51})_2$, $-S(O)_2-V_4-Ar^3$, $-SO_2N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$, $-SO_2N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-S(O)-V_4-N(R^{51})_2$, $-S(O)-V_4-Ar^3$, $-S(O)_2-O-V_5-N(R^{51})_2$, $-S(O)_2-O-V_4-Ar^3$, $-NR^{51}SO_2-V_4-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}SO_2-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$, 및 $-[CH_2]_q-$ 다. 알킬 기, 아릴알킬 기, 헤테로아릴알킬 기 및 고리 A-Z5를 포함하는, R^4 로 표시되는 지방족 기, 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 어떤 특정 치환기는 하기를 포함한다: 할로겐, C1-C10 알킬, C1-C10 할로알킬, Ar^3 , Ar^3-Ar^3 , $-OR^{50}$, $-O(할로알킬)$, $-SR^{50}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-C(O)R^{50}$, $-C(O)OR^{50}$, $-OC(O)R^{50}$, $-C(O)N(R^{51})_2$, $-V_4-Ar^3$, $-V_4-OR^{50}$, $-V_4-O(할로알킬)$, $-V_4-SR^{50}$, $-V_4-NO_2$, $-V_4-CN$, $-V_4-N(R^{51})_2$, $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)R^{50}$, $-V_4-CO_2R^{50}$, $-V_4-OC(O)R^{50}$, $-V_4-C(O)N(R^{51})_2$, $-O-V_4-Ar^3$, $-S-V_5-N(R^{51})_2$, $-N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)-V_4-N(R^{51})_2$, $-NR^{51}C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)-V_4-N(R^{51})_2$, $-C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)O-V_5-N(R^{51})_2$, $-C(O)O-V_4-Ar^3$, $-O-C(O)-V_5-N(R^{51})_2$, $-O-C(O)-V_4-Ar^3$, $-C(O)N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$, $-C(O)N(R^{51})-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_p-O-$ 및 $-[CH_2]_q-$. 대안적으로, 알킬 기, 아릴알킬 기, 헤테로아릴알킬 기 및 고리 A-Z5를 포함하는, R^4 로 표시되는 지방족 기, 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 어떤 특정 치환기는 하기를 포함한다: 할로겐, 시아노, 니트로, C1-C10 알킬, C1-C10 할로알킬, 아미노, C1-C10 알킬아미노, C1-C10 디알킬아미노, $-OR^{50}$, $-Ar^3$, $-V_4-Ar^3$, $-V_4-OR^{50}$, $-O(C1-C10 할로알킬)$, $-V_4-O(C1-C10 할로알킬)$, $-O-V_4-Ar^3$, $-O-[CH_2]_p-O-$ 및 $-[CH_2]_q-$. 대안적으로, 알킬 기, 아릴알킬 기, 헤테로아릴알킬 기 및 고리 A-Z5를 포함하는, R^4 로 표시되는 지방족 기, 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 어떤 특정 치환기는 하기를 포함한다: 할로겐, 시아노, 아미노, 니트로, Ar^3 , C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, C1-C6 알콕시, 히드록시 및 C1-C6 할로알콕시. 대안적으로, 알킬 기, 아릴알킬 기, 헤테로아릴알킬 기 및 고리 A-Z5를 포함하는, R^4 로 표시되는 지방족 기, 아릴 및 헤테로아

릴 기 각각에 대한 어떤 특정 치환기는 $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ 및 $-O-[CH_2]_p-O-$ 를 포함한다. 명확하게는 R^4 가 임의 치환된 페닐 고리 A 일 때, 고리 A 의 임의 치환기들 중의 적어도 하나는 파라 위치에 있다.

[0042] R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 $-H$, $-OH$, $-SH$, 할로겐, 치환 또는 비치환된 저급 알콕시 기, 치환 또는 비치환된 저급 알킬티오 기, 또는 치환 또는 비치환된 저급 지방족 기이다. 명확하게는, R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 $-H$; $-OH$; 할로겐; 또는 저급 알콕시 또는 저급 알킬 기이다. 더욱 명확하게는, R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 $-H$, $-OH$ 또는 할로겐이다. 더욱 더 명확하게는, R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 $-H$ 이다.

[0043] R^7 및 R^8 각각은 독립적으로 $-H$, 치환 또는 비치환된 지방족 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이다. 대안적으로, R^7 및 R^8 은 $-NR^7R^4$ 의 질소원자와 함께 치환 또는 비치환된 비방향족 복소환 기를 형성한다. 일부 특정 구체예에서, R^7 및 R^8 각각은 독립적으로 $-H$, 임의 치환된 지방족 기 또는 임의 치환된 페닐 기이다. 일부 특정 구체예에서, R^7 및 R^8 각각은 독립적으로 $-H$, 임의 치환된 알킬 기 또는 임의 치환된 페닐 기이다. 다른 특정 구체예에서, R^7 및 R^8 각각은 독립적으로 $-H$ 또는 C1-C6 알킬 기, 페닐 또는 벤질이다. R^7 및 R^8 각각으로 표시되는 지방족, 아릴 및 헤�테로아릴 기에 대한, 특정 예를 포함하는 적당한 치환기의 예는 독립적으로 가변성 R^4 에 대해 상기에서 기재된 바와 같다. $-NR^7R^4$ 로 표시되는 비방향족 복소환 기에 대한 적당한 치환기의 예는 할로겐, $=O$, $=S$, $=N(C1-C6$ 알킬), C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, (C1-C6 알콕시)카르보닐, (C1-C6 알킬)카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, (C1-C6 알킬)아미노 및 (C1-C6 디알킬)아미노를 포함한다. $-NR^7R^4$ 로 표시되는 비방향족 복소환 기에 대한 어떤 특정 치환기는 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, (C1-C6 알콕시)카르보닐, (C1-C6 알킬)카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, (C1-C6 알킬)아미노 및 (C1-C6 디알킬)아미노를 포함한다.

[0044] n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 이다. 명확하게는, n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이다. 대안적으로, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 이다. 대안적으로, n 은 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이다. 대안적으로, n 은 1, 2, 3 또는 4 이다. 대안적으로, n 은 2, 3, 4 또는 5 이다.

[0045] m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5, 명확하게는 1, 2, 3 또는 4 이다.

[0046] 각 p 는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4, 명확하게는 1 또는 2 이다.

[0047] 각 q 는 독립적으로 3, 4, 5 또는 6, 명확하게는 3 또는 4 이다.

[0048] 각 p' 는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4, 명확하게는 1 또는 2 이다.

[0049] 각 q' 은 독립적으로 3, 4, 5 또는 6, 명확하게는 3 또는 4 이다.

[0050] 각 V₀ 은 독립적으로 C1-C10 알킬렌 기, 명확하게는 C1-C4 알킬렌 기이다.

[0051] 각 V₁ 은 독립적으로 C2-C10 알킬렌 기, 명확하게는 C2-C4 알킬렌 기이다.

[0052] 각 V₂ 은 독립적으로 C1-C4 알킬렌 기이다.

[0053] 각 V₄ 은 독립적으로 C1-C10 알킬렌 기, 명확하게는 C1-C4 알킬렌 기이다.

[0054] 각 V₅ 은 독립적으로 C2-C10 알킬렌 기, 명확하게는 C2-C4 알킬렌 기이다.

[0055] 각 Ar¹ 는 아릴 기 또는 헤테로아릴 기이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 명확하게는, Ar¹ 는 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택

된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 더욱 명확하게는, Ar¹ 는 할로젠, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 폐널 기이다.

[0056] 각 Ar² 는 아릴 기 또는 헤테로아릴 기, 예컨대 폐널 기, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, C1-C6 알킬아미노 및 C1-C6 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0057] 각 Ar³ 은 독립적으로 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기이고, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 명확하게는, 각 Ar³ 은 독립적으로 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기이고, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, C1-C10 알킬, C1-C10 할로알킬, 히드록시, C1-C10 알콕시카르보닐, C1-C10 알킬카르보닐, C1-C10 할로알콕시, 아미노, C1-C10 알킬아미노 및 C1-C10 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 더욱 더 명확하게는, 각 Ar³ 은 독립적으로 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기이고, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, C1-C4 알킬, C1-C4 할로알킬, 히드록시, C1-C4 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C4 알콕시카르보닐, C1-C4 알킬카르보닐, C1-C4 할로알콕시, 아미노, C1-C4 알킬아미노 및 C1-C4 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0058] 각 R³⁰ 은 독립적으로 하기이다: i) 수소; ii) 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 iii) 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시, 알콕시카르보닐 및 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬 기. 명확하게는, 각 R³⁰ 은 독립적으로 하기이다: i) 수소; ii) 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 iii) 할로젠, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐 및 C1-C6 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬 기. 더욱 명확하게는, 각 R³⁰ 은 독립적으로 하기이다: i) 수소; ii) 할로젠, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 폐널 기; 또는 iii) 할로젠, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐 및 C1-C6 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬 기.

[0059] 각 R³¹ 은 독립적으로 R³⁰, -CO₂R³⁰, -SO₂R³⁰ 또는 -C(O)R³⁰ 이고; 또는 함께 결합된 -N(R³¹)₂ 는 임의 치환된 비방향족 복소환 기이다. 특정 구체예에서, 각 R³¹ 은 독립적으로 R³⁰ 이고, 또는 -N(R³¹)₂ 는 임의 치환된 비방향족 복소환 기이다. -N(R³¹)₂ 로 표시되는 비방향족 복소환 기에 대한 적합한 치환기는 하기를 포함한다: 할로젠, =O, =S, -N(C1-C6 알킬), C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, (C1-C6 알콕시)카르보닐, (C1-C6 알킬)카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, (C1-C6 알킬)아미노 및 (C1-C6 디알킬)아미노. -N(R³¹)₂ 로 표시되는 비방향족 복소환 기에 대한 어떤 특정 치환기는 하기를 포함한다: 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, (C1-C6 알콕시)카르보닐, (C1-C6 알킬)카르보닐,

C1-C6 할로알콕시, 아미노, (C1-C6 알킬)아미노 및 (C1-C6 디알킬)아미노.

[0060] 각 R³² 은 독립적으로 하기이다: i) 아릴 기 또는 헤테로아릴 기, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 ii) 할로겐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시, 알콕시카르보닐 및 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬 기. 명확하게는, 각 R³² 은 독립적으로 하기이다: i) 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 ii) 할로겐, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐 및 C1-C6 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬 기. 더욱 명확하게는, 각 R³² 은 독립적으로 하기이다: i) 할로겐, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 폐닐 기; 또는 ii) 할로겐, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐 및 C1-C6 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬 기.

[0061] 각 R⁴⁰ 은 독립적으로 하기이다: i) 수소; ii) 아릴 기 또는 헤테로아릴 기, 예컨대 폐닐 기, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, C1-C6 알킬아미노 및 C1-C6 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 iii) 할로겐, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, C1-C6 알킬아미노 및 C1-C6 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬 기.

[0062] 각 R⁴¹ 은 독립적으로 R⁴⁰, -CO₂R⁴⁰, -SO₂R⁴⁰ 또는 -C(O)R⁴⁰ 이고; 또는 함께 결합된 -N(R⁴¹)₂ 는 임의 치환된 비방향족 복소환 기이다. 특정 구체예에서, 각 R⁴¹ 은 독립적으로 R⁴⁰ 이고, 또는 -N(R⁴¹)₂ 는 임의 치환된 비방향족 복소환 기이다. -N(R⁴¹)₂ 로 표시되는 비방향족 복소환 기에 대한, 특정 예시적인 치환기를 포함하는 적합한 예시적인 치환기는 -N(R³¹)₂ 로 표시되는 비방향족 복소환 기에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.

[0063] 각 R⁴² 은 독립적으로 하기이다: i) 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기, 예컨대 폐닐 기, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, C1-C6 알킬아미노 및 C1-C6 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 ii) 할로겐, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, C1-C6 알킬아미노 및 C1-C6 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬 기.

[0064] 각 R⁵⁰ 은 독립적으로 하기이다: i) 수소; ii) 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기, 예컨대 폐닐 기, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 iii) 할로겐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬 기. 명확하게는, 각 R⁵⁰ 은 독립적으로 하기이다: i) 수소; ii) 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기, 예컨대 폐닐 기, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, C1-C6 알킬아미노 및 C1-C6 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 iii) 할로겐, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, C1-C6 알킬아미노 및 C1-C6 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬

기.

[0065] 각 R^{51} 은 독립적으로 R^{50} , $-CO_2R^{50}$, $-SO_2R^{50}$ 또는 $-C(O)R^{50}$ 이고, 또는 함께 결합된 $-N(R^{51})_2$ 은 임의 치환된 비방향족 복소환 기이다. 특정 구체예에서, 각 R^{51} 은 독립적으로 R^{50} 이고, 또는 $-N(R^{51})_2$ 는 임의 치환된 비방향족 복소환 기이다. $-N(R^{51})_2$ 로 표시되는 비방향족 복소환 기에 대한, 특정 예시적인 치환기를 포함하는 적합한 예시적인 치환기는 $-N(R^{31})_2$ 로 표시되는 비방향족 복소환 기에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.

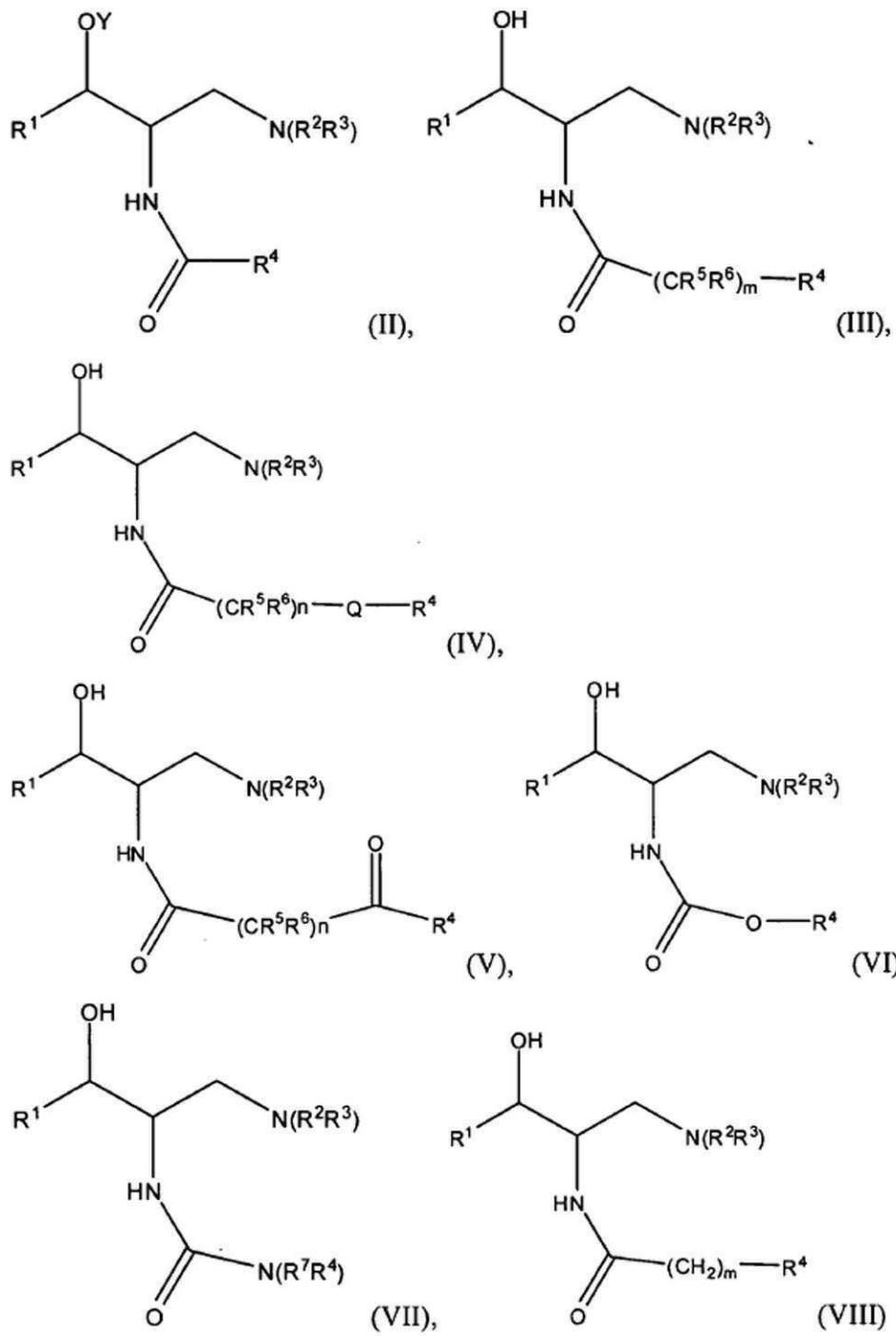
[0066] 각 R^{52} 은 독립적으로 하기이다: i) 아릴 기 또는 헤테로아릴 기, 예컨대 페닐 기, 이를 각각은 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 1개 또는 2개의 치환기로 임의 치환됨; 또는 ii) 할로겐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬 기. 명확하게는, 각 R^{52} 은 독립적으로 하기이다: i) 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기, 예컨대 페닐 기, 이를 각각은 독립적으로 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, C1-C6 알킬아미노 및 C1-C6 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 ii) 할로겐, C1-C6 할로알킬, 히드록시, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐, C1-C6 할로알콕시, 아미노, C1-C6 알킬아미노 및 C1-C6 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬 기.

[0067] R 및 R' 각각은 독립적으로 하기이다: i) -H; ii) 할로겐, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알콕시, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C6 지방족 기; 또는 iii) 아릴 또는 헤�테로아릴 기, 이를 각각은 독립적으로 할로겐, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 지방족 기 및 C1-C6 할로지방족 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨. 대안적으로, R 및 R' 는 NRR'의 질소원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 비방향족 복소환 고리를 형성한다: 할로겐; -OH; -CN; -NCS; -NO₂; -NH₂; C1-C6 알콕시; C1-C6 할로알콕시; 할로겐, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알콕시, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C6 지방족 기; 및 아릴 또는 헤�테로아릴 기, 이를 각각은 독립적으로 할로겐, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 지방족 기 및 C1-C6 할로지방족 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨. 특정 구체예에서, R 및 R' 각각은 독립적으로 하기이다: i) -H; ii) 할로겐, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알콕시, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C6 지방족 기; 또는 iii) 할로겐, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 지방족 기 및 C1-C6 할로지방족 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 폐닐 기. 대안적으로, R 및 R' 는 NRR'의 질소원자와 함께 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 비방향족 복소환 고리를 형성한다: 할로겐; -OH; -CN; -NCS; -NO₂; -NH₂; C1-C6 알콕시; C1-C6 할로알콕시; 할로겐, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알콕시, 아릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C6 지방족 기; 및 할로겐, -OH, -CN, -NCS, -NO₂, -NH₂, C1-C6 알콕시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 지방족 기 및 C1-C6 할로지방족 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 폐닐 기. 다른 특정 구체예에서, R 및 R' 각각은 독립적으로 -H; 할로겐, 폐닐, 히드록시, C1-C4 알콕시, C1-C4 할로알콕시 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C6 지방족 기; 폐닐; 또는 벤질이다. 각 R 및 R' 의 특정 예는 -H, C1-C4 알킬, 폐닐 및 벤질을 포함한다.

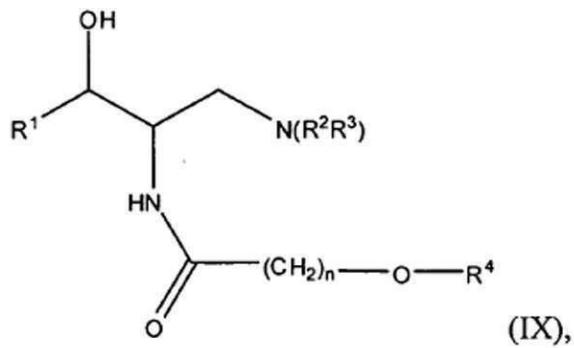
[0068] 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제2 세트는 하기 단락에 제공된다:

[0069] Y 는 -H, -C(O)R, -C(O)OR 또는 -C(O)NRR', 바람직하게는 -H 이다.

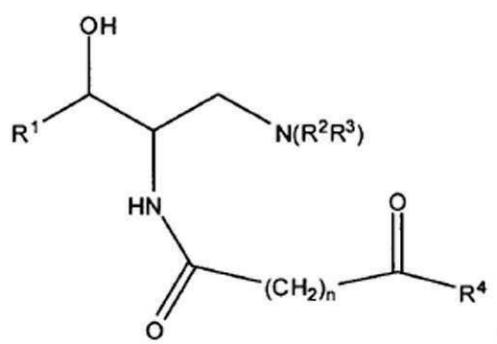
- [0070] R^1 는 임의 치환된 아릴 기 또는 임의 치환된 헤테로아릴 기이다. R^1 로 표시되는 아릴 및 헤�테로아릴기에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.
- [0071] R^2 및 R^3 는 $N(R^2R^3)$ 의 질소 원자와 함께 5- 또는 6-원의, 임의 치환된 비방향족 복소환 고리를 형성한다. $-NR^2R^3$ 로 표시되는 비방향족 복소환 고리에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.
- [0072] 구조식 (I)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 값의 제1 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.
- [0073] 구조식 (I) 의 변수에 대한 값의 제3 세트는 하기 단락에 제공된다:
- [0074] Y 는 $-H$, $-C(0)R$, $-C(0)OR$ 또는 $-C(0)NRR'$, 바람직하게는 $-H$ 이다.
- [0075] R^1 는 임의 치환된 아릴 기 또는 임의 치환된 헤�테로아릴 기이다. R^1 로 표시되는 아릴 및 헤�테로아릴기에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.
- [0076] R^2 및 R^3 는 $N(R^2R^3)$ 의 질소원자와 함께 5- 또는 6-원의, 임의 치환된 비방향족 복소환 고리를 형성한다. $-NR^2R^3$ 로 표시되는 비방향족 복소환 고리에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.
- [0077] R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 $-H$, $-OH$, 할로겐, 저급 알콕시 기 또는 저급 알킬 기이다.
- [0078] 구조식 (I)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 값의 제1 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.
- [0079] 구조식 (I) 의 변수에 대한 값의 제4 세트는 하기 단락에 제공된다:
- [0080] Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 값의 제3 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.
- [0081] X 는 $-(CR^5R^6)_n-Q-$ 이고; Q 는 $-O-$, $-S-$, $-C(0)-$, $-C(S)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)O-$, $-C(S)S-$, $-C(O)NR^8-$, $-NR^8-$, $-NR^8C(O)-$, $-NR^8C(O)NR^8-$, $-OC(O)-$, $-SO_3-$, $-SO-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2NR^8-$, 또는 $-NR^8SO_2-$ 이고; R^4 는 $-H$, 치환 또는 비치환된 지방족 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기이다. 대안적으로, X 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^7-$ 이고; R^4 는 치환 또는 비치환된 지방족 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴 기이다. 대안적으로, X 는 $-(CR^5R^6)_m-$ 이고; R^4 는 치환 또는 비치환된 환형 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환된 환형 알케닐 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴 기, $-CN$, $-NCS$, $-NO_2$ 또는 할로겐이다. 대안적으로, X 는 공유결합이고; R^4 는 치환 또는 비치환된 아릴 기 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴 기이다.
- [0082] n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 이다.
- [0083] 구조식 (I)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 값의 제1 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.
- [0084] 제2 구체예에서, 세라마이드 유도체는 하기 구조식 (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 표시된다:



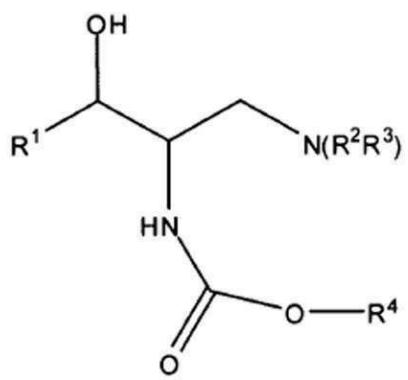
[0085]



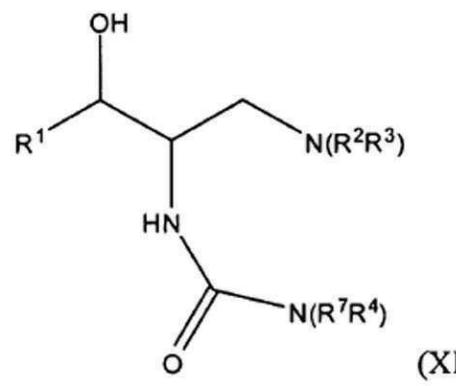
(IX),



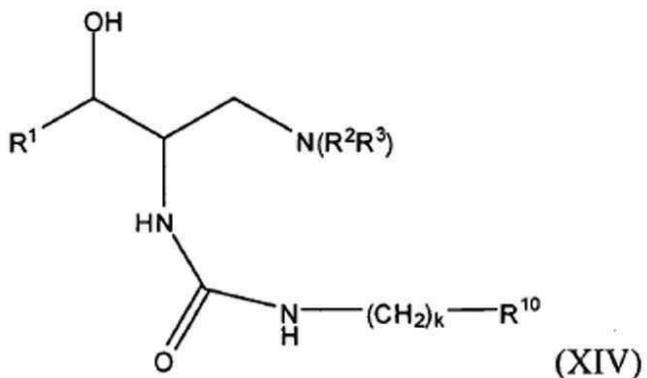
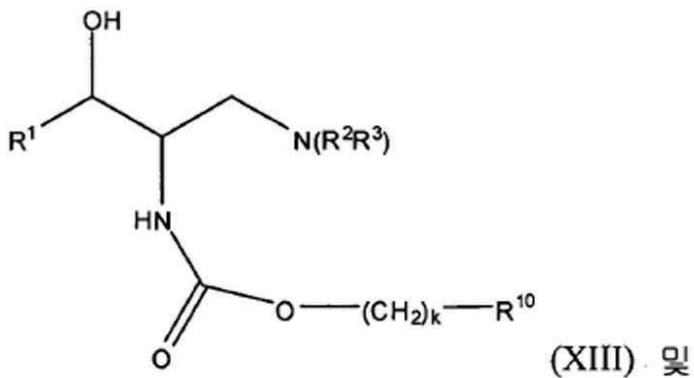
(X),



(XI),



(XII),



[0087]

[0088] 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제1 세트는 하기 단락에 제공된다:

[0089] 구조식 (II)에서의 Y는 -H, -C(O)R, -C(O)OR 또는 -C(O)NRR', 바람직하게는 -H이다.

[0090]

R^1 는 임의 치환된 아릴 기 또는 임의 치환된 헤테로아릴 기이다. R^1 로 표시되는 아릴 및 헤�테로아릴 기에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.

[0091]

R^2 및 R^3 은 $N(R^2R^3)$ 의 질소원자와 함께 5- 또는 6-원의, 임의 치환된 비방향족 복소환 고리를 형성한다. $-NR^2R^3$ 로 표시되는 비방향족 복소환 고리에 대한 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.

[0092]

구조식 (II)에 대해, 하나의 특정 구체예에서, R^4 는 임의 치환된 지방족 기이다. 다른 특정 구체예에서, R^4 는 임의 치환된 지방족 기, 임의 치환된 아릴 기, 임의 치환된 헤�테로아릴 기, -CN, -NCS, -NO₂ 또는 할로겐이다.

이러한 다른 특정 구체예의 하나의 추가 측면에서, R^4 는 임의 치환된 아릴 기 또는 임의 치환된 헤�테로아릴 기이다. R^4 로 표시되는 지방족, 아릴 및 헤�테로아릴 기에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.

[0093]

구조식 (IV), (V), (VI), (VII), (X), (XI) 및 (XII)에서의 각 R^4 는 독립적으로 임의 치환된 지방족 기, 임의 치환된 아릴 기 또는 임의 치환된 헤�테로아릴 기이다. 명확하게는, 구조식 (VI) 및 (VII)에 대해, 각 R^4 는 독립적으로 임의 치환된 아릴 기, 임의 치환된 헤�테로아릴 기, 임의 치환된 저급 아릴알킬 기 또는 임의 치환된 헤테로아릴알킬 기이다. R^4 로 표시되는 지방족, 아릴 및 헤�테로아릴 기에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.

[0094]

구조식 (III), (IV) 및 (V)에서의 R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 -H, -OH, 할로겐, C1-C6 알콕시 기 또는 C1-C6 알킬 기이다.

[0095]

구조식 (III) 및 (VIII)에서의 각 R^4 는 독립적으로 임의 치환된 환형 알킬 (예, C3-C8) 기, 임의 치환된 환형

알케닐 (예, C3-C8) 기, 임의 치환된 아릴 기, 또는 임의 치환된 헤테로아릴 기, -CN, -NCS, -NO₂ 또는 할로겐이다. 명확하게는, R⁴ 는 임의 치환된 아릴 기 또는 임의 치환된 헤�테로아릴 기이다. R⁴ 로 표시되는 알킬, 알케닐, 아릴 및 헤�테로아릴기에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.

[0096] 구조식 (VII) 및 (XII)에서의 각 R⁷ 은 독립적으로 -H 또는 C1-C6 알킬이다.

[0097] 구조식 (IV)에 대해, Q 및 R⁸ 각각의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)에 대한 값의 제1 세트에서 상기에서 기재된 바와 같다. 구조식 (IV)의 특정 구체예에서, Q 는 -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -NR⁸(CO)-, -C(O)NR⁸- 또는 -OC(O)- 이고; R⁸ 은 임의로 -H, 임의 치환된 지방족 기, 임의 치환된 아릴 기 또는 임의 치환된 헤�테로아릴 기이다. 구조식 (IV)의 다른 특정 구체예에서, Q 는 -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -C(S)O-, -C(S)S-, -NR⁸(CO)-, -C(O)NR⁸- 또는 -OC(O)- 이고; R⁸ 은 임의로 -H, 임의 치환된 지방족 기 또는 임의 치환된 페닐 기이다. 구조식 (IV)의 또 다른 특정 구체예에서, Q 는 -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁸(CO)- 또는 -C(O)NR⁸- 이고; R⁸ 은 임의로 -H, 임의 치환된 지방족 기, 임의 치환된 아릴 기 또는 임의 치환된 헤�테로아릴 기이다. 구조식 (IV)의 또 다른 특정 구체예에서, Q 는 -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁸(CO)- 또는 -C(O)NR⁸- 이고; R⁸ 은 임의로 -H, 임의 치환된 지방족 기 또는 임의 치환된 페닐 기이다. 구조식 (IV)의 또 다른 특정 구체예에서, Q 는 -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -NR⁸(CO)- 또는 -C(O)NR⁸- 이고; R⁸ 은 임의로 -H, 임의 치환된 지방족 기 또는 임의 치환된 페닐 기이고; R⁸ 은 -H 또는 C1-C6 알킬 기, 페닐 또는 벤질이다. R⁸ 로 표시되는 알킬, 알케닐, 아릴 및 헤�테로아릴 기에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.

[0098] 구조식 (XIII) 및 (XIV)에서의 각 R¹⁰ 은 독립적으로 하기이다: i) -H; ii) 아릴 기 또는 헤�테로아릴 기, 각각은 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, 할로알콕시, 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 iii) C1-C6 알킬 기, 이를 각각은 임의로 독립적으로 할로겐, 시아노, 니트로, C1-C10 알킬, C1-C10 할로알킬, 아미노, C1-C10 알킬 아미노, C1-C10 디알킬아미노, 아릴, 헤�테로아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 히드록시, C1-10 알콕시, -O-[CH₂]_p-O- 또는 -[CH₂]_q- 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨.

[0099] 구조식 (XIII) 및 (XIV)에서의 각 k 는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 이다.

[0100] 구조식 (IV) 및 (V)에서의 각 n 은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 이다. 구조식 (II)-(XIV)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)에 대한 값의 제1 세트에서 상기에서 기재된 바와 같다.

[0101] 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제2 세트는 하기 단락에 제공된다:

[0102] Y, Q, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R¹⁰ 각각은 독립적으로 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제1 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.

[0103] R¹ 는 할로겐, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, -OR³⁰, -SR³⁰, -N(R³¹)₂, Ar¹, -V₀-OR³⁰, -V₀-N(R³¹)₂, -V₀-Ar¹, -O-V₀-Ar¹, -O-V₁-N(R³¹)₂, -S-V₀-Ar¹, -S-V₁-N(R³¹)₂, -N(R³¹)-V₀-Ar¹, -N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂, -O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_p-S-, 또는 -[CH₂]_q- 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 기이다. 명확하게는, R¹ 는 할로겐, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 아릴옥시, -OH, 알콕시, -O-[CH₂]_p-O- 및 -[CH₂]_q- 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 기이다. 명확하게는, 예시적인 치환기의 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기에서 언급되는 "알킬"이란 독립적으로 C1-C6 알킬이다.

[0104] Ar¹ 는 할로겐, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노,

히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 임의 치환된 페닐 기이다. 바람직하게는, Ar¹ 는 할로젠, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 임의 치환된 페닐 기이다.

[0105] 각 R³⁰ 은 독립적으로 하기이다: i) 수소; ii) 할로젠, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 기; 또는 iii) 할로젠, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬 기.

[0106] 각 R³¹ 은 독립적으로 R³⁰ 이고, 또는 -N(R³¹)₂ 는 임의 치환된 비방향족 복소환 기이다. -NR²R³ 로 표시되는 비방향족 복소환 고리에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적당한 치환기의 예는 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다.

[0107] 구조식들 (II)-(XIV)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)에 대한 값의 제1 세트에서 상기에서 기재된 바와 같다.

[0108] 구조식 (II)-(XIV)에서의 변수에 대한 값의 제3 세트는 하기 단락에 제공된다:

[0109] Y, Q, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹ 및 Ar¹ 각각은 독립적으로 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제2 세트에 대해 상기에서 정의된 바와 같다.

[0110] 각 -N(R²R³) 는 할로젠, C1-C5 알킬, C1-C5 할로알킬, 히드록실, C1-C5 알콕시, 니트로, 시아노, C1-C5 알콕시카르보닐, C1-C5 알킬카르보닐 또는 C1-C5 할로알콕시, 아미노, C1-C5 알킬아미노 및 C1-C5 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 피롤리디닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 기이다.

[0111] 구조식 (II)-(XIV)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)에 대한 값의 제1 세트에서 상기에서 기재된 바와 같다.

[0112] 구조식 (II)-(XIV)에서의 변수에 대한 값의 제4 세트는 하기 단락에 제공된다:

[0113] Y, Q, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹ 및 Ar¹ 각각은 독립적으로 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제3 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.

[0114] 각 -N(R²R³) 은 비치환된 피롤리디닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐 기이다.

[0115] 구조식 (II)-(XIV)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)에 대한 값의 제1 세트에서 상기에서 기재된 바와 같다.

[0116] 구조식 (II)-(XIII)에서의 변수에 대한 값의 제5 세트는 하기 단락에 제공된다:

[0117] Y, Q, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹ 및 Ar¹ 각각은 독립적으로 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제4 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.

[0118] R¹ 는 -OR³⁰ (예, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅), 알킬 (예, C1-C10 알킬) 및 -O-[CH₂]_p-O-로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 기이다. 명확하게는, R¹ 은 4-히드록시페닐 또는 3,4-에틸렌디옥시-

1-페닐이다.

[0119] 구조식 (II)-(XIV)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)에 대한 값의 제1 세트에서 상기에서 기재된 바와 같다.

[0120] 구조식 (II)-(XIV)에서의 변수에 대한 값의 제6 세트는 하기 단락에 제공된다:

[0121] Y, Q, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹ 및 Ar¹ 각각은 독립적으로 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제5 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.

[0122] 구조식 (II), (IV) -(VII), (IX) 및 (X)에 대한 각 R⁴는 독립적으로 하기이다: i) 아릴 기 또는 헤테로아릴 기, 이를 각각은 독립적으로 할로겐, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, -OR⁵⁰, -Ar³, -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -O(할로알킬), -V₄-O(할로알킬), -O-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O- 및 -[CH₂]_q-로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환됨; 또는 ii) 할로겐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, -OR⁵⁰, -Ar³, -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -O(할로알킬), -V₄-O(할로알킬), -O-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O- 및 -[CH₂]_q-로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 지방족 기.

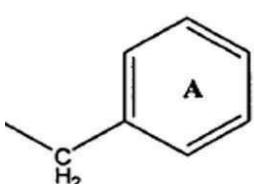
[0123] 구조식 (XI) 및 (XII)에 대한 각 R⁴는 독립적으로 아릴 기, 헤테로아릴 기, 저급 아릴알킬 기 또는 저급 헤테로아릴 기이고, 이를 각각은 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다: 할로겐, 알킬, 할로알킬, Ar³, -OR⁵⁰, -O(할로알킬), -SR⁵⁰, -NO₂, -CN, -N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹C(O)R⁵⁰, -C(O)R⁵⁰, -C(O)OR⁵⁰, -OC(O)R⁵⁰, -C(O)N(R⁵¹)₂, -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -V₄-O(할로알킬), -V₄-SR⁵⁰, -V₄-NO₂, -V₄-CN, -V₄-N(R⁵¹)₂, -V₄-NR⁵¹C(O)R⁵⁰, -V₄-C(O)R⁵⁰, -V₄-CO₂R⁵⁰, -V₄-OC(O)R⁵⁰, -V₄-C(O)N(R⁵¹)₂- , -O-V₄-Ar³, -O-V₅-N(R⁵¹)₂, -S-V₄-Ar³, -S-V₅-N(R⁵¹)₂, -N(R⁵¹)-V₄-Ar³, -N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂, -NR⁵¹C(O)-V₄-Ar³, -C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂, -C(O)-V₄-Ar³, -C(O)O-V₅-N(R⁵¹)₂, -C(O)O-V₄-Ar³, -O-C(O)-V₅-N(R⁵¹)₂, -O-C(O)-V₄-Ar³, -C(O)N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂, -C(O)N(R⁵¹)-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O- 및 -[CH₂]_q-. 명확하게는, R⁴는 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 헤테로아릴 기이고, 이를 각각은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다: 할로겐, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, -OR⁵⁰, -Ar³, -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -O(할로알킬), -V₄-O(할로알킬), -V₄-O(할로알킬), -O-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O- 및 -[CH₂]_q-.

[0124] 구조식 (III) 및 (VIII)에 대한 각 R⁴는 독립적으로 아릴 기이고, 이를 각각은 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다: 할로겐, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, -OR⁵⁰, -Ar³, -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -O(할로알킬), -V₄-O(할로알킬), -O-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O- 및 -[CH₂]_q.

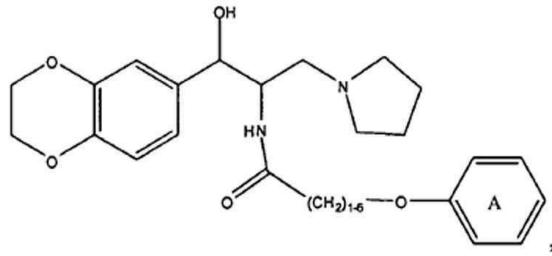
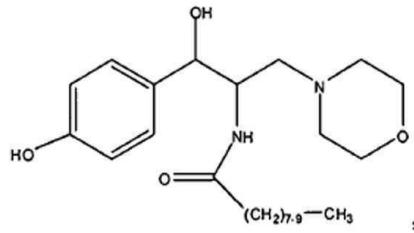
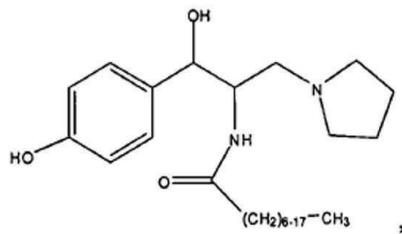
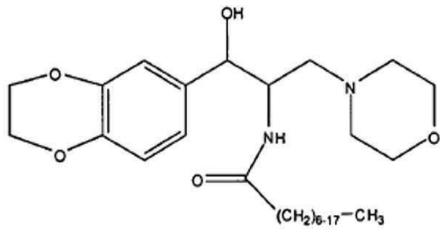
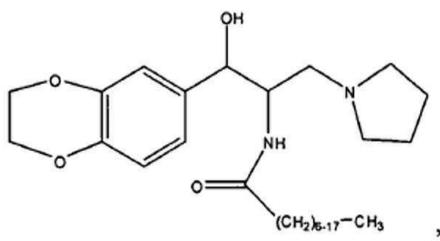
[0125] 구조식 (II)-(XIV)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)에 대한 값의 제1 세트에서 상기에서 기재된 바와 같다.

[0126] 구조식 (II)-(XIV)에서의 변수에 대한 값의 제7 세트는 하기 단락에 제공된다:

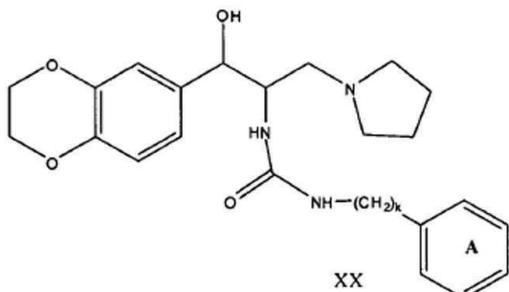
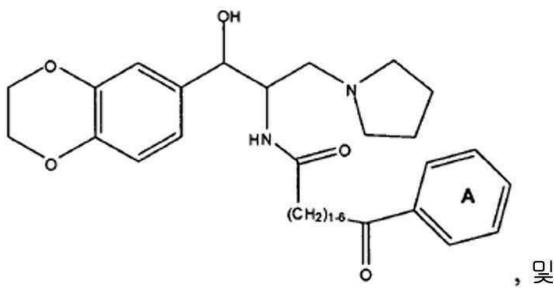
[0127] Y, Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹ 및 Ar¹ 각각은 독립적으로 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제6 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.

- [0128] 각 Ar³ 은 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 기이다: 할로겐, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬.
- [0129] 각 R⁵⁰ 은 독립적으로 하기이다: i) 수소; ii) 할로겐, C1-C6 알킬, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 기; 또는 iii) 할로겐, 아미노, C1-C6 알킬아미노, C1-C6 디알킬아미노, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, C1-C6 할로알콕시, C1-C6 알콕시카르보닐, C1-C6 알킬카르보닐 및 C1-C6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 C1-C10 알킬 기.
- [0130] 구조식 (II)-(XIV)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)에 대한 값의 제1 세트에서 상기에서 기재된 바와 같다.
- [0131] 구조식 (II)-(XIV)에서의 변수에 대한 값의 제8 세트는 하기 단락에 제공된다:
- [0132] Y, Q, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R³⁰, R³¹, R⁵⁰, Ar¹ 및 Ar³ 각각은 독립적으로 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제7 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.
- [0133] 각 -N(R²R³) 은 독립적으로 N-페롤리디닐 또는 N-모르폴리닐이다.
- [0134] 구조식 (II)에 대한 R⁴ 는 지방족 기이다. 명확하게는, R⁴ 는 C6-C18 알킬 기 또는 C6-C8 알킬 기 (예, C6, C7, C8, C9 또는 C10 알킬 기)이다.
- [0135] 구조식 (IX) 및 (X)에 대한 각 R⁴ 는 독립적으로 알킬 기, 또는 임의 치환된 페닐 기이다. 명확하게는, 각 R⁴ 은 비치환된 알킬 기 (예, C1-C10 알킬), 또는 -OH, -OCH₃ 및 -OC₂H₅로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐 기이다.
- [0136] 구조식 (XI) 및 (XII)에 대한 각 R⁴ 는 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 헤테로아릴 기이고, 이를 각각은 할로겐, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, -OR⁵⁰, -Ar³, -V₄-Ar³, -V-OR⁵⁰, -O(할로알킬), -V₄-O(할로알킬), -O-V₄-Ar³, -O-[CH₂]_p-O- 및 -[CH₂]_q-로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 명확하게는, 예시적인 치환기의 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알킬아미노 및 디알킬아미노 기에서 언급된 "알킬"이란 독립적으로 C1-C10 알킬, 또는 대안적으로, C1-C6 알킬이다.
- [0137] 구조식 (III) 또는 (VIII)에 대한 R⁴ 는 할로겐, 시아노, 아미노, 니트로, Ar³, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 비아릴 기이다.
- [0138] 명확하게는, 임의 치환된 비아릴 기는 임의 치환된 비페닐 기이다. 대안적으로, -(CH₂)_n-R⁸ 는
- 
- 이고, 여기서 페닐 고리 A는 할로겐, 시아노, 아미노, 니트로, Ar³, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 히드록시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.
- [0139] 구조식 (XIII) 및 (XIV)에 대한 각 R¹⁰ 은 독립적으로 C1-C6 알킬 기; 임의 치환된 페닐 기; 또는 임의 치환된, 단일환 또는 이중환 헤테로아릴 기이다. 알킬, 페닐 및 헤�테로아릴 기 각각에 대한, 특정 치환기를 포함하는 적합한 치환기는 구조식 (I)의 R⁴에 대한 값의 제1 세트에서 기재된 바와 같다. 명확하게는, 알킬, 페닐 및 헤�테로아릴 기 각각에 대한 예시적인 치환기는 구조식 (XIII) 및 (XIV)에 대한 R⁸에 대한 제7 세트에서 기재된 바와 같다.

- [0140] 구조식 (III) 및 (VIII)에 대해, m 은 1, 2 또는 3 이다.
- [0141] 구조식 (IX) 및 (X)에 대해, 각 n 은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5 이다. 명확하게는, 구조식 (IX)에 대해, n 은 1, 2, 3 또는 4 이다. 명확하게는, 구조식 (X)에 대해, n 은 3, 4 또는 5 이다.
- [0142] 구조식 (II)-(XIV)의 각 변수의 나머지의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)에 대한 값의 제1 세트에서 상기에서 기재된 바와 같다.
- [0143] 제9 세트에서, 구조식 (II)-(XIV)의 Y, Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R³⁰, R³¹, R³², R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², Ar¹, Ar², 및 Ar³ 각각의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (I)의 변수에 대한 값의 제1 세트, 제2 세트, 제3 세트 또는 제4 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다. 구조식 (II)-(XIV)의 각 나머지 변수의 값 및 바람직한 값은 독립적으로 구조식 (II)-(XIV)의 변수에 대한 값의 제1 세트, 제2 세트, 제3 세트, 제4 세트, 제5 세트, 제6 세트, 제7 세트 또는 제8 세트에 대해 상기에서 기재된 바와 같다.
- [0144] 본 발명에서 이용될 수 있는 세라마이드 유도체의 어떤 특정 예는 하기 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 같다:



- [0145]

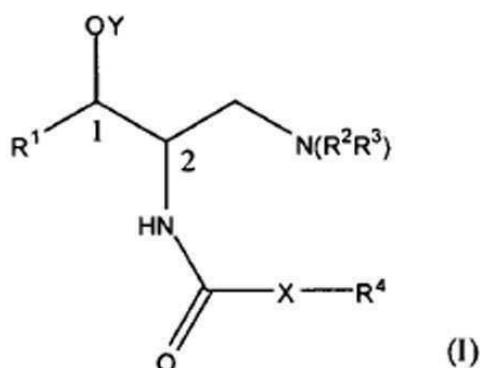


[0146]

[0147] 상기 식에서, 각 고리 A는 할로젠, 알킬 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

[0148] 어떤 화합물이 명칭 또는 구조로 본 명세서에서 불릴 때, 그의 용매화물, 수화물 및 다형체도 포함된다는 것을 이해해야 한다.

[0149] 본 명세서에 개시된 세라마이드 유도체는 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중결합을 함유할 수 있고, 따라서, 입체이성질체, 예컨대 이중결합 이성질체(즉, 기하 이성질체), 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 세라마이드 유도체가 입체화학없이 본 명세서에서 묘사 또는 명명될 때, 입체적으로 순수한 형태(예, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태) 및 입체이성질체 혼합물이 포함된다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 하기 구조식(I)로 표시되는 화합물은 키랄 중심 1 및 2를 갖는다. 따라서, 구조식(I)로 묘사되는 세라마이드 유도체는 (1R,2R), (1R,2S), (1S,2R) 또는 (1S,2S) 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다.



[0150]

[0151] 일부 특정 구체예에서, 구조식(I)로 표시되는 세라마이드 유도체는 (1R,2R) 입체이성질체이다.

[0152] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 라세미 혼합물은 분자 내의 모든 키랄 중심에 대해 약 50%의 하나의 거울상이성질체 및 약 50%의 그의 상응하는 거울상이성질체를 의미한다.

[0153] 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 공지된 방법(예컨대 키랄상 가스 크로마토그래피, 키랄상 고성능액체 크로마토그래피, 키랄 염착체로서 화합물을 결정화시킴, 또는 키랄 용매에서 화합물을 결정화시킴)으로 그의 구성 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 또한 공지된 비대칭 합성 방법으로 부분입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약, 및 촉

때로부터 얻을 수 있다.

[0154] 개시된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명 또는 묘사될 때, 명명 또는 묘사된 입체이성질체는 다른 입체이성질체에 대해 중량에 의해 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 가 순수하다. 단일 거울상이성질체가 구조에 의해 명명 또는 묘사될 때, 묘사 또는 명명된 거울상이성질체는 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 가 광학적으로 순수하다. 중량에 의한 광학 순도(%)는 거울상 이성질체의 중량 + 그의 광학 이성질체의 중량에 대한 거울상이성질체의 중량의 비이다.

[0155] 세라마이드 유도체의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에 개시된 방법에서 사용될 수 있다. 하나 이상의 염기성 아민 기를 포함하는 세라마이드 유도체는 약제학적으로 허용가능한 산(들)과 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 하기의 하기의 산의 염을 포함한다: 무기산 (예컨대, 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산) 및 유기산 (예컨대, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이센티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 숙신산, p-톨루엔설폰산, 및 타르타르산). 하나 이상의 산성 기, 예컨대 카르복실산을 포함하는 세라마이드 유도체는 약제학적으로 허용가능한 염기(들)과 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염 (예컨대, 나트륨 및 칼륨 염) 및 알칼리 토금속 염 (예컨대, 망간 및 칼슘 염)을 포함한다.

[0156] 용어 "할로"는 본 명세서에 사용된 바와 같이 할로겐을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0157] "지방족 기"란 비방향족이고, 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 불포화, 예를 들어, 이중 및/또는 삼중 결합의 하나 이상의 단위를 임의로 함유할 수 있다. 지방족 기는 직쇄, 분지쇄 또는 환형일 수 있다. 직쇄 또는 분지쇄 일 때, 지방족 기는 전형적으로 전형적으로 1 내지 20개의 탄소원자, 전형적으로 1 내지 10개의 탄소원자, 더욱 전형적으로 1 내지 6개의 탄소원자를 함유한다. 환형일 때, 지방족 기는 전형적으로 3 내지 10개의 탄소원자, 더욱 전형적으로 약 3 내지 7개의 탄소원자를 함유한다. "치환된 지방족 기"는 어떤 하나 이상의 "치환가능한 탄소원자"에서 치환된다. 지방족 기 중 "치환가능한 탄소원자"는 하나 이상의 수소 원자에 결합된 지방족 기 중 탄소이다. 하나 이상의 수소 원자는 적당한 치환기로 임의로 치환될 수 있다. "할로지방족 기"는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된, 상기에서 정의된 지방족 기이다. 지방족 기의 치환가능한 탄소원자 상의 적합한 치환기는 알킬 기에 대한 것과 동일하다.

[0158] 용어 "알킬"은, 본 명세서에 사용된 바와 같이 단독으로 또는 더 큰 부분, 예컨대 "알콕시", "할로알킬", "아릴 알킬", "알킬아민", "시클로알킬", "디알킬아민", "알킬아미노", "디알킬아미노" "알킬카르보닐", "알콕시카르보닐" 등의 일부로서 사용되고, 포화된, 직쇄, 환형 또는 분지된 지방족 기를 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, C1-C6 알킬 기를, "저급 알킬"로 부른다. 마찬가지로, 용어 "저급 알콕시", "저급 할로알킬", "저급 아릴알킬", "저급 알킬아민", "저급 시클로알킬알킬", "저급 디알킬아민", "저급 알킬아미노", "저급 디알킬아미노" "저급 알킬카르보닐", "저급 알콕시카르보닐"은 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 분지된 포화 사슬을 포함한다. 일부 특정 구체예에서, "알킬"은 단독으로 또는 더 큰 부분, 예컨대 "알콕시", "할로알킬", "아릴알킬", "알킬아민", "시클로알킬", "디알킬아민", "알킬아미노", "디알킬아미노" "알킬카르보닐", "알콕시카르보닐" 등의 일부로서 사용되고, 독립적으로 C1-C10 알킬, 또는 대안적으로, C1-C6 알킬이다.

[0159] 용어 "알콕시"란 -O-알킬을 의미하고; "히드록시알킬"이란 히드록시로 치환된 알킬을 의미하고; "아르알킬"이란 아릴 기로 치환된 알킬을 의미하고; "알콕시알킬"이란 알콕시 기로 치환된 알킬을 의미하고; "알킬아민"이란 알킬 기로 치환된 아민을 의미하고; "시클로알킬알킬"이란 시클로알킬로 치환된 알킬을 의미하고; "디알킬아민"이란 2개의 알킬 기로 치환된 아민을 의미하고; "알킬카르보닐"이란 -C(O)-R* 를 의미하는데, 여기서 R* 는 알킬이고; "알콕시카르보닐"이란 -C(O)-OR* 을 의미하는데, 여기서 R* 는 알킬이고; 알킬은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0160] 용어 "할로알킬" 및 "할로알콕시"란 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 또는 알콕시를 의미한다. 용어 "할로겐"이란 F, Cl, Br 또는 I 를 의미한다. 바람직하게는 할로알킬 또는 할로알콕시에서 할로겐은 F 이다.

[0161] 용어 "아실 기"란 -C(O)R* 를 의미하고, 여기서 R* 는 임의 치환된 알킬 기 또는 아릴 기 (예, 임의 치환된 폐닐)이다. R* 은 바람직하게는 비치환된 알킬 기 또는 폐닐이다.

[0162] "알킬렌 기"는 $-[\text{CH}_2]_z-$ 로 표시되고, 여기서 z 는 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 8, 더욱 바람직하게는 1 내

지 4 이다.

[0163] "알케닐렌 기"는, 적어도 한 쌍의 인접 메틸렌이 -CH=CH-로 치환되는 알킬렌이다.

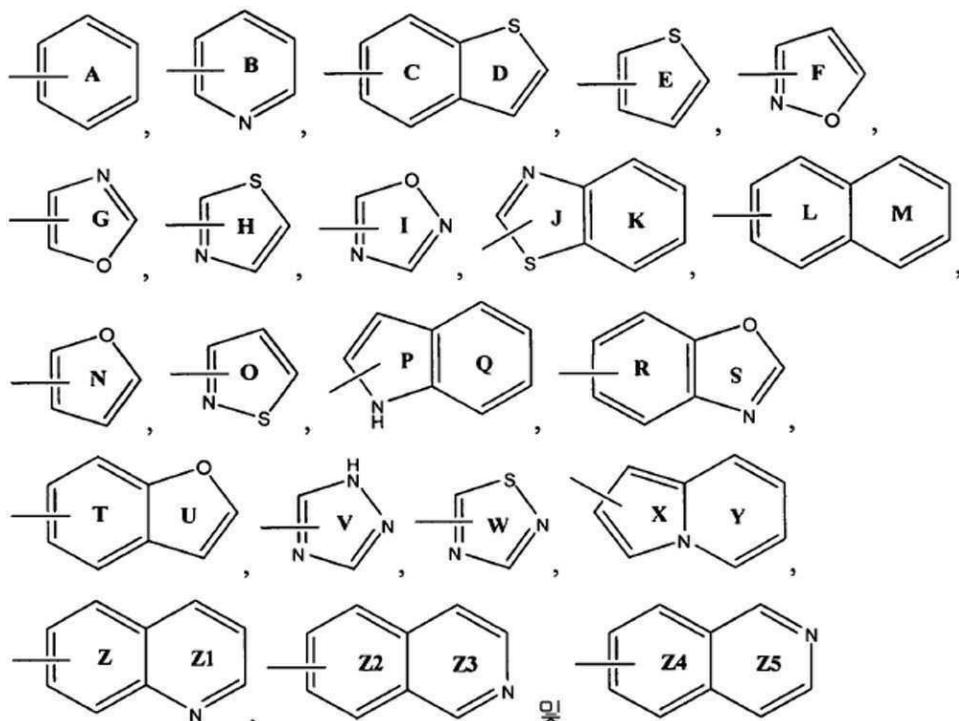
[0164] "알키닐렌 기"는, 적어도 한 쌍의 인접 메틸렌이 -C=C-로 치환되는 알킬렌이다.

[0165] 용어 "아릴 기"는 단독으로 또는 더 큰 부분, 예컨대 "아릴알킬", "아릴알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"의 일부로서 사용되고, 탄소환형방향족 고리를 의미한다. 용어 "탄소환형방향족 기"는 용어 "아릴", "아릴 고리" "탄소환형방향족 고리", "아릴 기" 및 "탄소환형방향족 기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 아릴 기는 전형적으로 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는다. "치환된 아릴 기"는 어떤 하나 이상의 치환가능한 고리 원자에서 치환된다. 용어 "C₆₋₁₄ 아릴"은 본 명세서에 사용된 바와 같이 6 내지 14개의 탄소원자를 함유하는 단일환, 이중환 또는 삼중환형 탄소환형고리계를 의미하고, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐 등을 포함한다.

[0166] 용어 "헤테로아릴", "헤테로방향족", "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기" 및 "헤테로방향족 기"는 단독으로 또는 더 큰 부분, 예컨대 "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"의 일부로서 사용되고, 탄소 및 적어도 하나(전형적으로 1 내지 4개, 더욱 전형적으로 1 또는 2개)의 헤테로원자(예, 산소, 질소 또는 황)으로부터 선택된 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 방향족 고리 기를 의미한다. 그것들은, 단일환 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 다른 탄소환형방향족 또는 헤테로방향족 고리에 융합된 단일환 고리 및 다환형 고리를 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "5 내지 14원 헤테로아릴"이란 1개 또는 2개의 방향족 고리, 및 달리 특정되지 않으면 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개가 N, NH, N(C₁₋₆ 알킬), O 및 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자인 5 내지 14개의 원자를 함유하는 단일환, 이중환 또는 삼중환형 고리계를 의미한다.

[0167] R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, Ar¹, Ar² 및 Ar³ 각각으로 표시되는, 예를 들어 헤테로아릴 기에 대한 단일환 헤�테로아릴 기의 예는 하기를 포함한다: 푸라닐(예, 2-푸라닐, 3-푸라닐), 아미다졸릴(예, N-아미다졸릴, 2-아미다졸릴, 4-아미다졸릴, 5-아미다졸릴), 이속사졸릴(예, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴), 옥사디아졸릴(예, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴), 옥사졸릴(예, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 피라졸릴(예, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴), 피롤릴(예, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 피리딜(예, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피리미디닐(예, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐), 피리다지닐(예, 3-피리다지닐), 티아졸릴(예, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 트리아졸릴(예, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴), 테트라졸릴(예, 테트라졸릴) 및 티에닐(예, 2-티에닐, 3-티에닐). R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, Ar¹, Ar² 및 Ar³ 각각으로 표시되는, 예를 들어 헤테로아릴 기에 대한 단일환 6원 질소 함유 헤�테로아릴 기의 예는 피리미디닐, 피리디닐 및 피리다지닐을 포함한다. R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, Ar¹, Ar² 및 Ar³ 각각으로 표시되는, 예를 들어 헤�테로아릴 기에 대한 다환형 방향족 헤�테로아릴 기의 예는 하기를 포함한다: 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 또는 벤즈이속사졸릴.

[0168] 전형적으로, R, R', R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² 및 Ar³ 각각으로 표시되는 아릴 및 헤테로아릴 기는 각각 C_{6-C14} 아릴 및 5 내지 14원 헤�테로아릴 기이다. R, R', R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² 및 Ar³ 각각으로 표시되는 것을 포함하는 아릴 및 헤�테로아릴 기의 특정 예는 독립적으로 하기를 포함한다:



[0169]

[0170]

상기 식에서, 고리 A-Z5 각각은 임의로 독립적으로 치환된다. 고리 A-Z5에 대한 적합한 치환기는 상기에서 정의한 바와 같다. 특정 구체예에서, R, R', R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² 및 Ar³ 각각으로 표시되는 것을 포함하는 아릴 및 헤테로아릴 기는 단일환 고리 A, B, E, F, G, H, I, N, O, V, 및 W를 포함하고, 여기서 각 고리는 임의로 독립적으로 치환된다.

[0171]

R, R', R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² 및 Ar³ 각각으로 표시되는 것을 포함하는 아릴 및 헤테로아릴 기는 임의 치환될 수 있다. 어떤 구체예에서, 아릴 및 헤테로아릴 기 각각은 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다: 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록시, C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, C₂₋₂₀ 알키닐, 아미노, C₁₋₂₀ 알킬아미노, C₁₋₂₀ 디알킬아미노, C₁₋₂₀ 알콕시, (C₁₋₁₀ 알콕시)C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₂₀ 할로알콕시, (C₁₋₁₀ 할로알콕시)C₁₋₂₀ 알킬 및 C₁₋₂₀ 할로알킬. R, R', R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R¹⁰, R²¹, R²², R³⁰, R³², R⁴⁰, R⁴², R⁵⁰, R⁵², Ar¹, Ar² 및 Ar³ 각각으로 표시되는 것을 포함하는 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 더 특정 치환기는 하기를 포함한다: 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록시, C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, 아미노, C₁₋₁₀ 알킬아미노, C₁₋₁₀ 디알킬아미노, C₁₋₁₀ 알콕시, (C₁₋₆ 알콕시)C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알콕시, (C₁₋₆ 할로알콕시)C₁₋₁₀ 알킬 및 C₁₋₁₀ 할로알킬. 더 특정 치환기는 C₁₋₁₀ 알킬, -OH, C₁₋₁₀ 알콕시, C₁₋₁₀ 할로알킬, 할로젠, C₁₋₁₀ 할로알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노를 포함한다.

[0172]

용어 "비방향족 복소환 기"는 단독으로 또는 더 큰 부분, 예컨대 "비방향족 헤테로시클릴알킬 기"의 일부로서 사용되고, 5 내지 12개, 바람직하게는 5 내지 7개를 전형적으로 갖는 비방향족 고리계를 의미하고, 여기서 하나 이상의 고리 탄소, 바람직하게는 1개 또는 2개 각각은 N, O, 또는 S와 같은 헤테로원자에 의해 치환된다. 비방향족 복소환기는 단일환 또는 융합된 이중환일 수 있다. "질소 함유 비방향족 복소환 기"는 적어도 하나의 질소 고리 원자를 갖는 비방향족 복소환기이다.

[0173]

비방향족 복소환기의 예는 하기를 포함한다: (테트라하이드로푸라닐(예, 2-테트라하이드로파라닐, 3-테트라하이드로파라닐, 4-테트라하이드로파라닐), [1,3]-디옥사라닐, [1,3]-디티오라닐, [1,3]-디옥사닐, 테트라하이드로티에닐(예, 2-테트라하이드로티에닐, 3-테트라하이드로티에닐), 아제티디닐(예, N-아제티디닐, 1-아제티디닐, 2-아제티디닐), 옥사졸리디닐(예, N-옥사졸리디닐, 2-옥사졸리디닐, 4-옥사졸리디닐, 5-옥사졸리디닐), 모르폴리닐(예, N-모르폴리닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐), 티오모르폴리닐(예, N-티오모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐), 피롤리디닐(예, N-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐) 피페라지닐(예, N-피페라지닐, 2-피페라지닐), 피페리디닐(예, N-피페리디닐), 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐), 티아졸리디닐

(예, 4-티아졸리디닐), 디아졸로닐 및 N-치환된 디아졸로닐, N-모르폴리닐, N-티오모르폴리닐, N-파롤리디닐, N-피페라지닐, N-피페리디닐 등 상의 명칭 "N"은, 비방향족 복소환 기가 고리 질소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다는 것을 나타낸다.

[0174] 본 명세서에 개시된 세라마이드 유도체는 본 기술분야, 예를 들어, U.S. 5,849,326; U.S. 5,916,911; U.S. 6,255,336; U.S. 7,148,251; U.S. 6,855,830; U.S. 6,835,831; 및 2007년 5월 31일에 제출된 U.S. 가출원 제60/932,370호에서 확립된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 상기의 전체 교시는 본 명세서에 참조로 포함되어 있다. 본 명세서에 제공된 용어들의 정의가 본 명세서에 참조로 통합되어 있는 참고문헌의 정의 보다 우세하다는 것에 주의하여야 한다.

[0175] 본 명세서에 개시된 세라마이드 유도체 또는 이의 염은 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 적절한 투여 경로에는 경구, 복강내, 피하내, 근육내, 피내, 경피내, 직장, 설하, 정맥내, 구강 또는 흡입을 통한 경로를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 전형적으로, 상기 화합물은 경구적으로 또는 정맥내로 투여된다.

[0176] 본 명세서에 사용된 바와 같이 "대상체"는 포유동물, 바람직하게는 인간이지만, 또한 반려동물(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예를 들어, 소, 양, 돼지, 말 등), 또는 실험실 동물(예를 들어, 랫트, 마우스, 기니어 피그 등)과 같은 수의학적 치료를 필요로 하는 동물일 수 있다. 대상체 및 환자는 상호교환적으로 사용된다.

[0177] "치료" 또는 "치료하는"은 치료를 위한 치료 및 예방을 위한 치료 모두를 의미한다.

[0178] 개시된 세라마이드 유도체의 유효량은 각각의 상황에서 몇 가지 인자들, 그 중에서도 예를 들어 치료되는 대상체의 건강, 나이, 성별, 신체 크기 및 상태, 의도된 투여 방식 및 의도된 투여 형태를 받아들이는 대상체의 수용력에 따라 달라진다. 활성 성분의 유효량은 치료될 질환에 대해 바람직한 효과를 갖기에 충분한 양이며, 이는 활발한 질병 상태를 치료하는 것이거나 또는 상기 활발한 질병 상태가 나타나거나 진행되는 것을 예방적으로 억제하는 것일 수 있다. 예를 들어, 다낭성 신장 질환 치료용 화합물의 유효량은 다낭성 신장 질환의 진전을 늦추거나, 다낭성 신장 질환을 되돌리고, 새로운 낭포 형성을 억제(낭포발생의 부분적 또는 완전한 억제)하거나, 낭포 종괴(cyst mass)를 감소시키고, 낭포의 크기와 개수를 감소시키거나 다낭성 신장 질환과 관련된 증상의 정도를 낮출 수 있는 화합물의 양이다.

[0179] 전형적으로, 본 명세서에 개시된 세라마이드 유도체는 바람직한 치료 효과를 달성하기 위하여 충분한 기간의 시간 동안 투여된다. 개시된 세라마이드 유도체의 유효량은 하루에 0.1 내지 500 mg/kg 체중, 0.1 내지 100 mg/kg 체중, 0.01 내지 50 mg/kg 체중과 같이, 전형적으로 하루에 0.001 mg/kg 내지 500 mg/kg 범위이다. 개시된 세라마이드 유도체는 계속적으로 또는 특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 상기 세라마이드 유도체는 예컨대, 1일 1회 또는 2회 투약 용법(dosage regimen)과 같이 하루에 1, 2, 3, 또는 4회 투여될 수 있다. 상업적으로 이용가능한 분석법을 사용하여 최적 투여 범위 및/또는 투여 일정을 결정할 수 있다. 예를 들어, 혈당치 측정을 위한 분석법이 상업적으로 이용가능하다(예를 들어, OneTouch[®] Ultra[®], Lifescan, Inc. Milpitas, CA). 인간 인슐린 농도를 측정하는 키트 역시 상업적으로 이용가능하다(Linco Research, Inc. St. Charles, MO). 또한, 유효량은 동물 모델로부터 얻어진 용량 반응 곡선(dose-response curve)으로부터 추정할 수 있다(예를 들어, Comuzzie et al., Obes. Res. 11 (1):75 (2003); Rubino et al., Ann. Surg. 240(2):389 (2004); Gill-Randall et al., Diabet. Med. 21 (7):759 (2004) 참조, 이들의 전체 교시가 본 명세서에 참조로 포함되어 있음). 하나의 동물에서 달성된 치료적 유효량은 본 기술분야에 알려진 변환 계수 및 동치 표면적 투여량 계수(equivalent surface area dosage factors)에 대한 하기 표 A를 이용하여, 인간을 포함한 다른 동물에서 사용하기 위하여 변환될 수 있다(예를 들어, Freireich et al., Cancer Chemother. Reports 50(4):219 (1996) 참조, 이의 전체 교시가 본 명세서에 참조로 포함되어 있음).

로부터:	마우스 (20 g)	래트 (150 g)	원숭이 (3.5 kg)	개 (8 kg)	인간 (60 kg)
까지: 마우스	1	1/2	1/4	1/6	1/12
까지: 래트	2	1	1/2	1/4	1/7
까지: 원숭이	4	2	1	3/5	1/3
까지: 개	6	4	3/5	1	1/2
까지: 인간	12	7	3	2	1

[0180]

[0181] 전형적으로, 본 명세서에 개시된 세라마이드 유도체의 약제학적 조성물은 식사 전후 또는 식사와 함께 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 식사 "전" 또는 "후"는 전형적으로 각각 식사 개시 또는 완료 2시간 이내이고, 바람직하게는 1시간 이내, 보다 바람직하게는 30분 이내, 가장 바람직하게는 10분 이내이다.

[0182] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 개시된 세라마이드 유도체가 단독으로 투여되는 단독요법(mono-therapy)이다. 따라서, 본 구현예에서, 상기 세라마이드 유도체가 PKD 치료를 위해 투여되는 유일한 약제학적 활성 성분이다.

[0183] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 다른 치료적 활성 약물을 이용한 병용요법(co-therapy)이다. 개시된 세라마이드 유도체는 PKD와 관련된 증상 및/또는 합병증을 완화시키는 기타 제제와 함께, 단일 투여로서 동시에 또는 개별 투여로서 연속적으로 병용투여된다. 상기 PKD 관련 증상에는 통증, 두통, 요로 감염증 및 고혈압이 포함된다. 본 발명의 화합물과 병용 투여될 수 있는 상기 제제의 예에는 처방없이 구입할 수 있는(over-the counter) 진통제, 항생제, 항미생물제, 티아자이드 이뇨제, 안지오텐신-전환효소 억제제, 로사르탄(losartan)과 같은 안지오텐신 II 길항제, 및 딜티아제(diltiazem)과 같은 칼슘 채널 차단제가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 진통제의 예에는 아세타미노펜(acetaminophen), 아스피린, 나프록센(naproxen), 이부프로펜(ibuprofen) 및 로페콕시브(rofecoxib), 셀레콕시브(celecoxib) 및 발데콕시브(valdecoxib)와 같은 COX-2 선택적 억제제가 포함된다. 항생제 및 항미생물제의 예에는 세팔로스포린(cephalosporin), 페니실린 유도체, 아미노글리코사이드(aminoglycoside), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 에리트로마이신, 클로람페니콜, 테트라사이클린, 암피실린, 젠타마이신(gentamicin), 살파메톡사졸(sulfamethoxazole), 트리메토프림(trimethoprim) 및 시프로플록사신, 스트렙토마이신, 리파마이신(rifamycin), 암포테리신(amphotericin) B, 그리세오플빈(griseofulvin), 세팔로토인(cephalothin), 세파졸린(cefazolin), 플루코나졸(fluconazole), 클린다마이신(clindamycin), 에리트로마이신, 박시트라신(bacitracin), 반코마이신(vancomycin) 및 푸시드 산(fusidic acid)이 포함된다. 티아자이드 이뇨제의 예에는 벤드로플루메티아자이드(bendroflumethiazide), 클로로티아자이드(chlorothiazide), 클로르탈리돈(chlorthalidone), 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide), 하이드로플루메티아자이드(hydroflumethiazide), 메티클로로티아자이드(methyclothiazide), 메톨라존(metolazone), 폴리티아자이드(polythiazide), 퀴네타존(quinethazone) 및 트리클로르메티아자이드(trichlormethiazide)가 포함된다. 안지오텐신-전환 효소 억제제의 예에는 베나제프릴(benazepril), 캡토프릴(captopril), 실라자프릴(cilazapril), 에날라프릴(enalapril), 에날라프릴라트(enalaprilat), 포시노프릴(fosinopril), 리시노프릴(lisinopril), 모엑시프릴(moexipril), 페린도프릴(perindopril), 퀴나프릴(quinapril), 라미프릴(ramipril) 및 트란도라프릴(trandolapril)이 포함된다.

[0184] 상기 개시된 세라마이드 유도체의 약제학적 조성물은 임의로 유당, 전분, 셀룰로스 및 텍스트로스와 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제를 포함한다. 향미제(flavoring agent); 감미제; 및 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 파라벤과 같은 보존제와 같은 기타 부형제도 또한 포함될 수 있다. 적절한 부형제의 종목록은 약제학적 부형제 편람(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., Pharmaceutical Press (2005))에서 찾을 수 있다.

[0185] 상기 담체, 희석제 및/또는 부형제는 약제학적 조성물의 다른 성분과 양립할 수 있고, 이의 수용자(recipient)에게 해롭지 않다는 점에서 "허용가능"하다. 상기 약제학적 조성물은 편리하게 단위 투여 형태(unit dosage form)로 제공될 수 있으며, 숙련된 기술자에게 알려진 임의의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 상기 약제학적 조성물은 본 명세서에 개시된 화합물을 상기 담체, 희석제 및/또는 부형제와 균일하고 직접적으로 회합시킨 후, 필요한 경우 생성물을 이의 단위 투여량으로 분할함으로써 제조될 수 있다.

[0186] 상기 개시된 세라마이드 유도체의 약제학적 조성물은 정제, 향낭(sachet), 슬리리, 식품 제형, 트로키제(troche), 캡슐, 엘릭시르제(elixir), 혼탁액, 시럽, 와퍼(wafer), 츄잉검 또는 로젠지(lozenge)로 제형화될 수 있다. 시럽 제형은 일반적으로 향미제나 착색제와 함께 본 명세서에 기술된 본 발명의 화합물 또는 염을 에탄올, 글리세린 또는 물과 같은 액상 담체에 녹인 혼탁액 또는 용액으로 구성될 것이다. 상기 조성물이 정제 형태인 경우, 고상 제형을 제조하는데 통상적으로 사용되는 하나 이상의 약제학적 담체가 사용될 수 있다. 그러한 담체의 예에는 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate), 전분, 유당 및 수크로스가 포함된다. 상기 조성물이 캡슐 형태인 경우, 예를 들어 경질 젤라틴 캡슐 쉘(shell) 내에 담긴 상기 언급된 담체를 이용하는 통상의 캡슐화 방법을 이용하는 것이 일반적으로 적절하다. 상기 조성물이 연질 젤라틴 쉘 캡슐의 형태인 경우, 예를 들어 수성 검(aqueous gum), 셀룰로스, 규산염 또는 오일과 같은 분산액 또는 혼탁액을 제조하는데 통상적으로 사용되는 약제학적 담체가 고려될 수 있으며, 이는 연질 젤라틴 캡슐 쉘에 봉입된다.

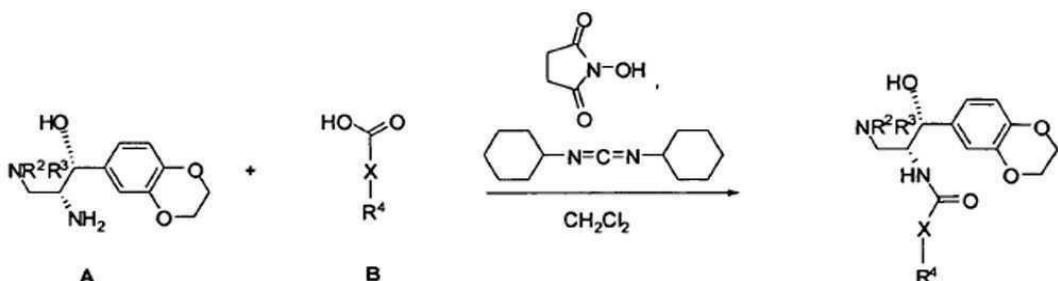
[0187] 비록 상기 설명이 본 발명의 구현에 일치하는 약제학적 조성물의 경우 투여 경로를 지향하고 있음에도 불구하고, 당업자는 통상적으로 사용되고 본 발명의 화합물에 대해 비활성인 운반체(vehicle)나 담체를 이용한 다른 투여 방식이 상기 약제학적 조성물을 제조하고 투여하는데 이용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 본 발명의 상기 약제학적 조성물은 예컨대, 코코아 버터나 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제 기제(suppository base)를 함유하는 좌제 또는 정체관장(retention enema)으로서 직장(rectal) 투여용으로 제형화될 수도 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 주사용으로, 또는 경피나 경점막 투여용으로 제형화될 수 있다. 다양한 방식의 투여 방법, 운반체 및 담체의 예가 예컨대, 레밍تون의 약제학(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (1990), 이의 개시가 본 명세서에 참조로 포함되어 있음)에 설명되어 있다.

[0188] 본 발명은 여하간 제한을 의도하지 않는 하기 실시예에 의해 설명된다.

[0189] 실증

[0190] 실시예 1. 세라마이드 유도체의 합성: 아미드 유사체의 제조를 위한 일반적인 방법

[0191] 실시예 1A. 합성 경로 1



[0192]

[0193] (반응식 1)

[0194] 방법 1

[0195] 화합물 A (1 mmol), 예컨대 (1R,2R)-2-아미노-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-3-(페롤리딘-1-일)프로판-1-올, 산 (화합물 B, 1.2 mmol), DCC (디시클로헥실카보디이미드, 1.2 mmol) 및 HOBT (1-히드록시 벤조트리아졸, 1.2 mmol)의 혼합물을 CH₂Cl₂ (5 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 교반하고, 완료에 대해 TLC (박층 액체 크로마토그래피)로 모니터했다. 완료 후, 혼합물을 여과하고, (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

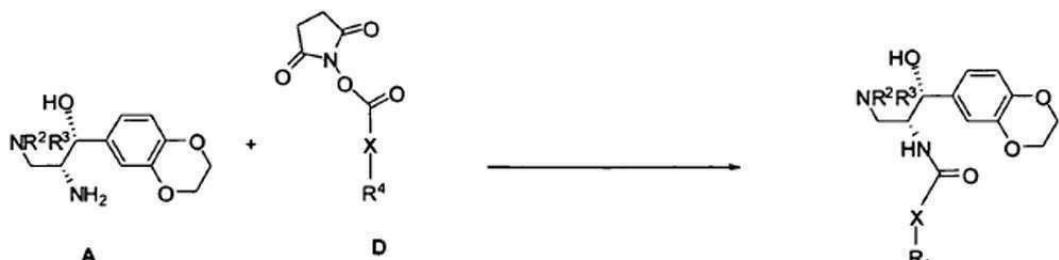
[0196] 방법 2

[0197] 화합물 A (1 mmol), 예컨대 (1R,2R)-2-아미노-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-3-(페롤리딘-1-일)프로판-1-올, 산 (화합물 B, 1.2 mmol) 및 DCC (디시클로헥실카보디이미드, 1.2 mmol)의 혼합물을 CHCl₃ (5 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 마이크로파 반응기 ($T = 120^{\circ}\text{C}$, 시간 = 1분)에 넣고, 그 다음, 이를 여과하고, (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0198] 방법 3

[0199] 화합물 A (1 mmol), 예컨대 (1R,2R)-2-아미노-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-3-(페롤리딘-1-일)프로판-1-올, 화합물 B의 산 클로라이드(1.2 mmol) 및 K₂CO₃ (2 mmol)의 혼합물을 THF (5 ml)에 혼탁시켰다. 혼합물을 실온에서 교반하고, 완료에 대해 TLC로 모니터했다. 완료 후, 혼합물을 여과하고, (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0200]

실시예 1B. 합성 경로 2

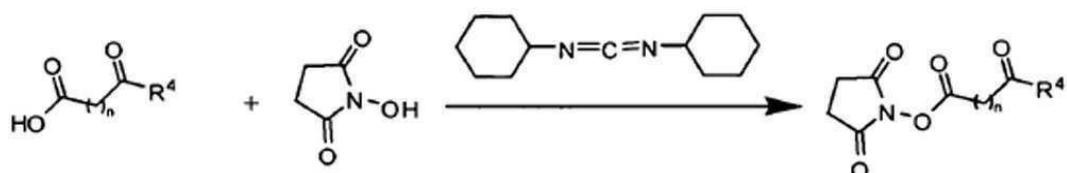
[0201]

(반응식 2)

[0203]

화합물 A, 예컨대 (1R,2R)-2-아미노-1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-피롤리딘-1-일-프로판-1-올을, 사용된 에스테르에 따라 18 내지 24시간 동안 질소 분위기에서 메틸렌 클로라이드에서 다양한 N-히드록시숙신아미드 에스테르 (하기 방법으로 제조된 화합물 D)와 커플링했다.

[0204]

N-히드록시숙신아미드 에스테르의 제조

[0205]

(반응식 3)

[0207]

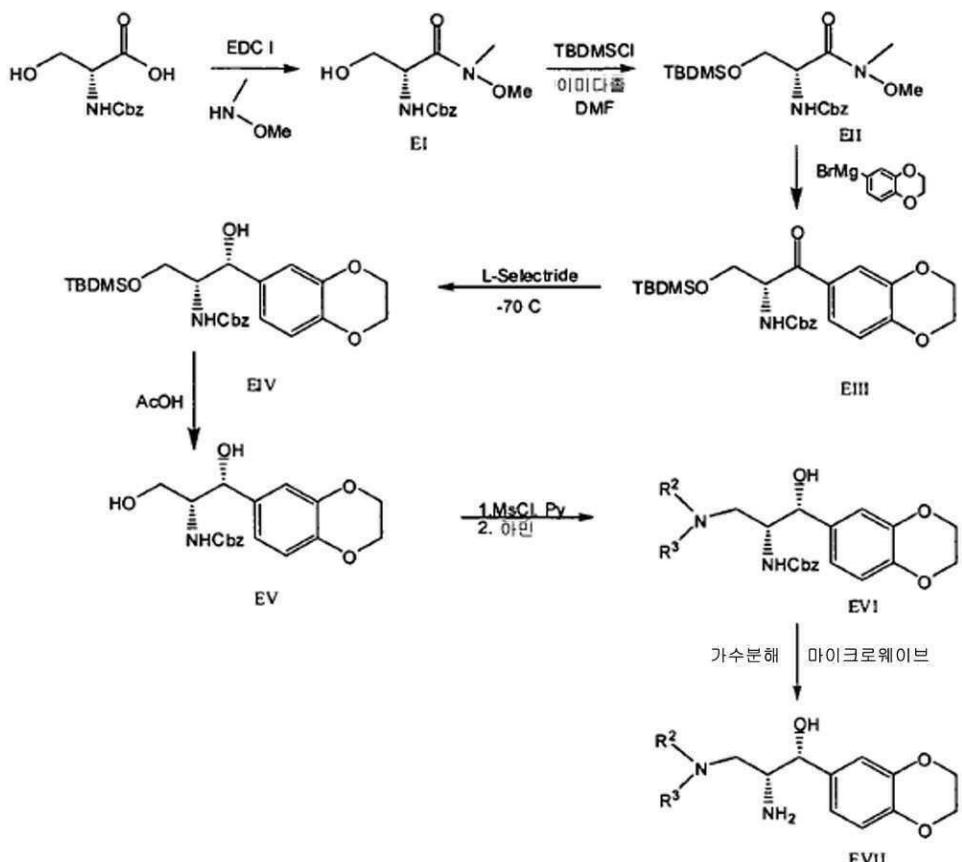
다양한 모노- 및 디-케토산을, 18시간 동안 질소 분위기 하에서 에틸 아세테이트 중 N,N^1 -디시클로헥실카보디이미드의 존재에서 N-히드록시숙신아미드와 커플링했다. 생성물을 여과하여 디시클로헥실우레아를 제거했다. 이들 에스테르의 확인을 1H NMR로 수행하고, 그 다음, 조 물질을, 추가 정제없이 아미드 유사체의 제조에 사용했다.

[0208]

실시예 1C. 반응식 1 및 2 의 화합물 A의 제조

[0210]

(1R,2R)-2-아미노-1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-피롤리딘-1-일-프로판-1-올을 U.S. 5,855,830의 중간체 4의 제조에 따라 제조했고, 상기 문헌 전체는 참고로 본 명세서에 통합된다. 다양한 $-NR^2R^3$ 로 화합물 A를 제조하기 위한 일반적인 합성 경로는 하기 반응식 4에 묘사되어 있다.



[0211]

[0212] (반응식 4)

[0213] EII 의 제조: (R)-벤질 3,8,8,9,9-펜타메틸-4-옥소-2,7-디옥사-3-아자-5-실라데칸-5-일카바메이트

[0214]

이미다졸 (1.8 g, 26.5 mmol)을, DMF (디메틸 포름아미드, 15 mL) 중 (R)-벤질 3-히드록시-1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일카바메이트 (3 g, 10.6 mmol)의 용액, TBDMSCl (*tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드, 2.4 g, 15.95 mmol)에 첨가했다. 반응을 12시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에서 교반하고, 수성 암모늄 클로라이드 (100 mL)로 급랭시켰다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수로 세정하고, 농축했다. 조 생성물을, 10% EtOAc (에틸아세테이트)-헥산을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오일 (3 g, 74% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0$ (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 3.2 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.8–3.9 (m, 2H), 4.8 (broad s, 1H), 5.1 (q, 2H), 5.7 (d, 1H), 7.2–7.4 (m, 5H).

[0215]

EIII 의 제조: (R)-벤질 3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소프로판-2-일카바메이트.

[0216]

40 mL 의 THF (테트라하이드로푸란)에 질소 분위기 하에서 용해된 (2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)망간 브로마이드 (26 g, 78 mmol)을 -70°C 로 냉각하고, THF (13 mL)에 용해된 (R)-벤질 3,8,8,9,9-펜타메틸-4-옥소-2,7-디옥사-3-아자-8-실라데칸-5-일카바메이트 (12.3 g, 31 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 -15°C 까지 따뜻하게 하고, 12시간 동안 반응시킨 다음, 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 -40°C 로 냉각한 후, 수성 암모늄 클로라이드를 사용하여 급랭시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 황산망간 상에서 건조하고 농축했다. 조 생성물을, 25% EtOAc-헥산을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물 (13 g, 88% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0$ (d, 6H), 0.9 (s, 9H), 4.0–4.2 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 5.4 (m, 1H), 6.1 (d, 1H), 7 (d, 1H), 7.4–7.7 (m, 7H).

[0217] EIV 의 제조: 벤질 (1R,2R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시프로판-2-일카바메이트.

[0218] (R)-벤질 3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소프로판-2-일카바메이트 (3.1g, 6.6 mmol)을 THF (25 mL)에 용해시키고, -70°C로 질소 분위기 하에서 냉각했다. L-Selectride (THF 중 13.2 mL의 1 M 용액, 13 mmol)을, -70°C에서 온도를 유지하면서 적가했다. 1시간 후, 반응을 칼륨 타르트레이트 (13 mL)의 1 M 수성 용액으로 급랭시키고, EtOAc로 추출했다. 유기 층을 증발시키고, 생성물을, 2.5% EtOAc-2% 아세톤-메틸렌 클로라이드를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 목적 부분입체이성질체를 80% 수율 (2.5 g)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 0 (d, 6H), 0.9 (s, 9H), 3.5 (broad s, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.9 (broad s, 1H), 5.0 (d, 2H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

[0219] EV 의 제조: 벤질 (1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-1,3-디히드록시프로판-2-일카바메이트.

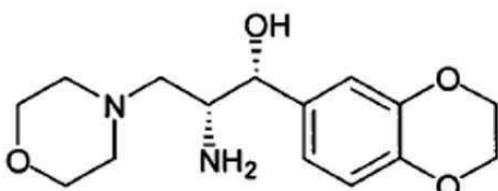
[0220] 벤질 (1R,2R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시프로판-2-일카바메이트 (0.5g)을 아세트산/THF/물 (3/1/1)의 4 mL 혼합물에 용해시키고, 밤새 교반했다. 미정제물을 증발시키고, 생성물을 EtOAc (10 mL)로 공비증류로 건조했다. 조 생성물을, 50% EtOAc-헥산을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 순수한 생성물을 74% 수율 (0.28 g)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.4-3.8 (m, 4H), 4.1 (broad s, 4H), 4.8 (s, 1H), 4.9 (broad s, 2H), 5.7 (broad s, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

[0221] EVI 및 EVII 의 일반적인 제조 절차

[0222] 벤질 (1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1,3-디히드록시프로판-2-일카바메이트를 과량의 피리딘에 용해시키고, -15°C로 냉각하고, 1당량의 메타노설포닐 클로라이드를 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 약 30분 동안 교반하고, 10당량의 아민을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고, 그 다음, 50°C에서 밤새 가열했다. 미정제물을 증발시키고, 생성물을, 메탄올/메틸렌 클로라이드/암모늄 히드록시드의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 그 다음, 순수한 화합물 EVI 를, 용매로서 수성 NaOH (40 중량%)/메탄올 용액을 사용하고 약 15분 동안 혼합물을 150°C로 가열하여 마이크로웨이브에서 가수분해로 탈보호하여 타입 EVI 의 유리 아민을 얻었다. 최종 생성물을, 메탄올/메틸렌 클로라이드/암모늄 히드록시드의 혼합물을 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0223] EVII 화합물의 예

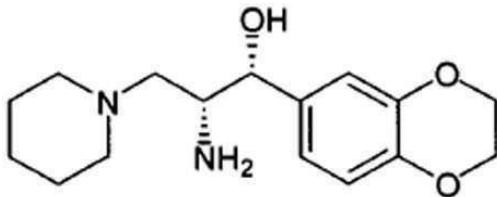
[0224] i) (1R,2R)-2-아미노-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-3-모르폴리노프로판-1-올.



[0225]

[0226] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.3 (dd, 2H), 2.4 (dd, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 4H), 4.2 (s, 4H), 4.4 (d, 1H), 6.5-6.9 (m, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 294.8 [M+H].

[0227] ii) (1R,2R)-2-아미노-1-(2,3-디하드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-3-(페페리딘-1-일)프로판-1-올.



[0228]

[0229] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (broad s, 2H), 1.7 (m, 4H), 2.2-2.6 (m, 6H), 3.2 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.5 (s, 1H), 6.7-6.9 (m, 3H).

[0230] 실시예 1D. 반응식 1에서 화합물 B에 대한 치환된 폐녹시 프로피온산의 제조

[0231] 실시예 1D1: 3-(4-메톡시페녹시)프로피온산의 제조.

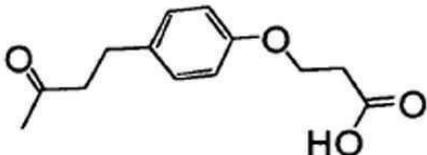
[0232] i) 3-(4-메톡시페녹시)프로피오니트릴 (1).

[0233] 4-메톡시페놀의 740 g (5.96 mol, 1 당량) 샘플을 질소 하에서 3목 5 L 플라스크에 충전했다. Triton B (메탄 올 중 50 mL의 30중량% 용액)을 플라스크에 충전하고, 오버헤드 교반기를 통해 교반을 시작했다. 그 다음, 아크릴로니트릴 (2365 mL, 35.76 mol, 6 당량)을 반응 플라스크에 한번에 충전하고, 반응 혼합물을 36시간 동안 78°C에서 가열했다. HPLC 분석은, 반응이 이 시점에서 완료되었다는 것을 나타내었다. 용매를 회전식 증발을 통해 제거하고, 수득한 오일에 톨루엔을 충전하여 과량의 아크릴로니트릴을 제거했다. 조 물질을, 조 중량에 대해 10부피로 TBME (tert-부틸 메틸 에테르)로부터 재결정화하고, 진공 오븐에서 건조하여 945 g의 1을 백색 결정 (수율: 89.48 %)으로서 얻었다. ^1H NMR (450 MHz, CDCl_3): δ = 2.72 (t, 2 H; CH_2CN); δ = 3.83 (s, 3 H; OCH_3); δ = 4.05 (t, 2H; OCH_2); δ = 6.70 (m, 4H; Ar-H); ^{13}C NMR (112.5 MHz, CDCl_3): d = 18.843 (CH_2CN); 55.902 (OCH_3); 63.699 (OCH_2); 114.947 (CH_3OCCH); 116.183 (CH_2OCCH); 117.716 (CN); 151.983 (CH_3OC); 154.775 (CH_2OC).

[0234] ii) 3-(4-메톡시페녹시)프로피온산 (2).

[0235] 1 (3-(4-메톡시페녹시)프로피오니트릴(I))의 945 g (5.34 mol, 1 당량) 샘플을, 오버헤드 교반기가 구비된 22 L 등근바닥 플라스크에 질소 하에서 충전했다. 교반된 고형물에, 4 L의 농축 HCl 을 서서히 첨가하고, 2 L의 H_2O 를 첨가했다. 반응 혼합물을 100°C로 3.5시간 동안 가열하고, 이 시점에서, 반응을 HPLC 분석으로 완료했다. 반응물을, 얼음의 반응 혼합물에의 첨가로 10°C로 냉각하고, 여과했다. 건조된 고형물로 920 g의 미정제물 2를 얻었다. 조 물질을 5 L의 6 중량% 탄산나트륨 ($\text{pH} = 9$)에 용해시키고, 2 L의 DCM (디클로로메탄)을 반응 용기에 첨가했다. 철저히 교반한 후, 유기 층을 분리하고, 분별 깔때기를 통해 벼리고, 수성 층을 22 L 플라스크에 역충전했다. 수성 층의 pH를, 6 M HCl 을 서서히 첨가하여 4.0으로 세심하게 조절했다. 침전된 고형물을 여과하고, 진공 오븐에서 건조하여 900 g의 2를 백색 고형물 (수율: 86.04 %)로서 얻었다. ^1H NMR (450 MHz, CDCl_3): δ = 2.78 (t, 2H; CH_2COOH); 3.70 (s, 3H; OCH_3); 4.18 (t, 2H; OCH_2); 6.78 (m, 4 H; Ar-H); ^{13}C NMR (112.5 MHz, CDCl_3): δ = 34.703 (CH_2COOH); 55.925 (OCH_3); 64.088 (OCH_2); 114.855 (CH_3OCCH); 115.984 (CH_2OCCH); 152.723 (CH_3OQ ; 154.302 (CH_2OC); 177.386 (COOH).

[0236] 실시예 1D2: 3-(4-(3-옥소부틸)페녹시)프로파노산의 제조



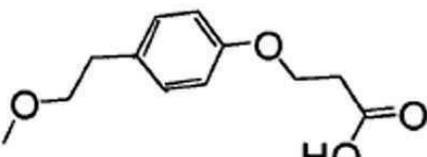
[0237]

[0238] 단계 1: 4-(p-히드록시페놀)-2-부탄 (1.032 g), Triton B (400 μ L), 아크릴로니트릴 (4 mL) 및 MeOH (0.8 mL)의 혼합물을 70°C에서 20시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 제거, 건조시켰다. 3-(4-(3-옥소부틸)페녹시)프로판니트릴을, 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 백색 고형물 (0.572 g)로서 얻었다.

[0239]

[0239] 단계 2: 3-(4-(3-옥소부틸)페녹시)프로판니트릴 (0.478g)을 HCl (37%, 5 mL)에 혼탁시키고, 마이크로파 반응기 ($T = 110^{\circ}\text{C}$, 5분)에 넣었다. 혼합물을 빙수 (20 g)에 붓고, 여과하고, 고형물을 물로 세정했다($2 \times 5\text{mL}$). 메틸렌 클로라이드/메탄올의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 3-(4-(3-옥소부틸)페녹시)프로파노산을 백색 고형물 (0.3 g)로서 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 2.2 (s, 3H), 2.7 (t, 2H), 2.85 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H).

[0240] 실시예 1D3: 3-(4-(2-메톡시에틸)페녹시)프로파노산의 제조



[0241]

[0242] 단계 1: CH_2Cl_2 (15 mL) 중 4-(2-메톡시 에틸) 페놀 (1.547g, 10.3 mmol), 프로파울산 tert-부틸 에스테르 (1.367g, 10.8 mmol) 및 N-메틸 모르폴린 (1.18 mL, 10.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반했다. 혼합물을 SiO_2 (20 g) 상에서 흡수시키고, 메틸렌 클로라이드/헥산의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 (E)/(Z)-tert-부틸 3-(4-(2-메톡시에틸)페녹시)아크릴레이트 이성질체 (2.0 g)의 하나의 혼합물에 대해 2개로서 얻었다.

[0243]

[0243] 단계 2: (E)/(Z)-tert-부틸 3-(4-(2-메톡시에틸)페녹시)아크릴레이트 (0.57 g)을 THF (5 mL)/HCl (2 M, 5 mL)의 혼합물에 혼탁시키고, 마이크로파 반응기 ($T = 100^{\circ}\text{C}$, 15초)에 넣었다. THF를 회전식 증발로 제거하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (10 mL)로 추출했다. (E)/(Z)-3-(4-(2-메톡시에틸)페녹시)아크릴산을, 헥산/에틸 아세테이트의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 백색 고형물로서 얻었다.

[0244]

[0244] 단계 3: (E)/(Z)-3-(4-(2-메톡시에틸)페녹시)아크릴산 (0.3 g)을 EtOH (10 mL)에 용해시키고, Pd/C (5 %, 데구사 타입 (degussa type) E101, 40 mg)을 첨가했다. 혼합물을 대기압에서 2시간 동안 수소화한 후, 여과하고, 용매를 제거하고, 건조시켰다. 헥산/에틸 아세테이트의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 3-(4-(2-메톡시에틸)페녹시)프로파노산을 백색 고형물 (0.236 g)로서 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 2.85 (t, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.1 (d, 2H).

[0245] 실시예 1D4: 3-(4-3-메틸부타노일)페녹시)프로파노산의 제조

[0246]

[0246] 단계 1: 3-페녹시프로파온산 (5.0 g, 30 mmol)을 MeOH (12 mL)에 용해시키고 H_2SO_4 (18 M, 3 방울)을 첨가했다. 혼합물을 마이크로파 반응기 ($T = 140^{\circ}\text{C}$, t: 5분)에 넣었다. 용매를 증발시키고, 혼합물을 EtOAc (30 mL) 및 NaOH (2N, 20 mL)에서 분할했다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 메틸 3-페녹시 프로파노에이트 (5.0 g, 27.7 mmol, 92.5%)을 얻었다.

[0247]

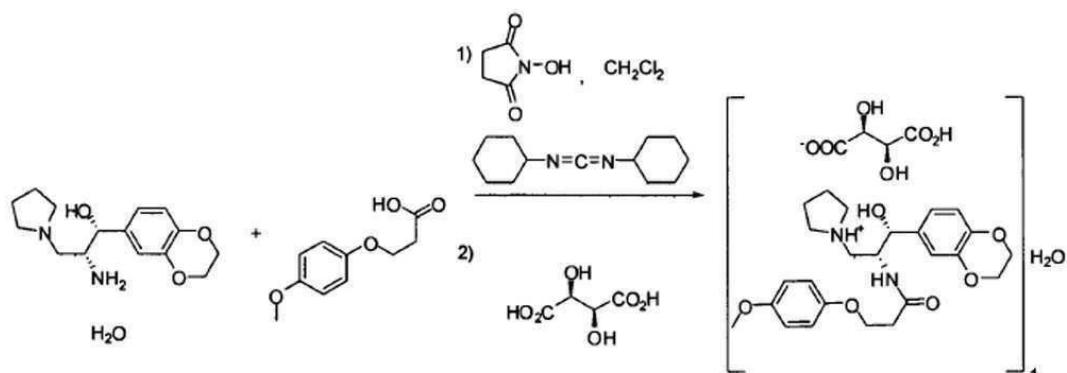
[0247] 단계 2: 알루미늄 클로라이드 (1.1 g, 8.34 mmol)을 CH_2Cl_2 (9 mL) 중 메틸 3-페녹시프로파노에이트 (1.0 g,

5.56 mmol) 및 tert-부틸아세틸 클로라이드 (1.25 mL, 8.34 mmol)의 차가운 용액(0°C)에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 혼합물을 중발시키고, 잔류물을 EtOAc (30 mL)로 회석한 다음, 물로 세정했다(2×20 mL). 유기 상을 제거하고, 구배 헥산/EtOAc (100:0→0:100)를 사용하여 실리카 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-페녹시프로파노에이트 (600 mg, 2.27 mmol, 40%)를 얻었다.

[0248] 단계 3: 2 mL 의 HCl (37%) 중 메틸 3-페녹시프로파노에이트 (200 mg, 0.76 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 반응기 ($T = 120^\circ\text{C}$, $t = 5$ 분)에 넣었다. 혼합물을 빙수 (2g)에 붓고, EtOH (3×10 mL)로 세정했다. 유기 상을 조합하고, 중발시켰다. 조 생성물을, 구배 헥산/EtOAc (100:0→0:100)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(4-(3-메틸부타노일)페녹시)프로파노산 (120 mg, 0.48 mmol, 63%)을 얻었다.

[0249] 실시예 E. 아미드 유사체의 제조

[0250] 실시예 1E1. 화합물 163: N-[2-히드록시-2-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-페롤리딘-1-일메틸-에틸]-3-(4-메톡시-페녹시)-프로파온아미드의 반(hem i) 수화물의 제조



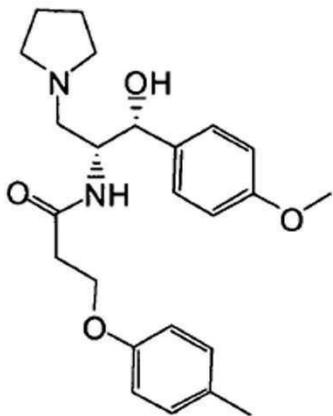
[0251]

[0252] (반응식 1A)

[0253] 화합물 163 을 상기 반응식 1A 에 따라 제조했다. 3-(4-메톡시페녹시)프로파노산 (참조 실시예 1D1, 34.47g, 169mmol, HPLC 에 의한 순도 96%), DCC (34.78g, 169 mmol) 및 N-히드록시숙신이미드 (19.33, 169 mmol)을 건조 분말로서 조합하고, 메틸렌 클로라이드 (500mL)을 첨가했다. 서스펜션을 밤새, 실온, 질소 분위기 하에서 기계적으로 교반했다. HPLC 분석은 산의 NHS 에스테르 (N-히드록시 숙시닐 에스테르)로의 완전한 전환을 보여주었다. 혼합물에 단계 5 아민 (50g, 169 mmol)을 첨가하고, 2.5시간 동안 교반을 계속했다. HPLC 는 생성물로의 전환, 및 NHS 에스테르 및 단계 5 아민 모두의 손실을 보여주었다. 반응 혼합물을 부크너(Buchner) 깔때기 상에서 진공 여과하여 DCC 우레아를 제거했다. 고형 우레아를 500mL 의 메틸렌 클로라이드로 세정했다. 유기 층을 조합하고, 분별 깔때기에 넣고, 500mL 의 1.0M NaOH 로 처리했다. 층을 분리하고, 흐린 유기 층을 분별 깔때기에 재충전하고, 6% HCl 용액 (pH=0.03-0.34 로 조절됨, 100mL 의 용액)으로 처리했다. 2개의 순수 층을 형성했다. 수득한 2상 용액을 삼각플라스크 (Erlenmeyer flask)에 붓고, 중탄산나트륨 (약 200mL 의 용액)의 포화 용액으로 pH 7.2-7.4 로 세심하게 중화시켰다. 유기 층을 수성 층으로부터 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 중발시켜 83.6g 의 황색 오일 (이론적 수율: 77.03g)을 얻었다. 오일을, 가열하면서 이소프로필 알콜 (500mL)에 용해시키고, 기계식 교반기 및 가열 맨틀이 구비된 IL 등근바닥 플라스크로 옮겼다. 용액을 50°C 로 가열하고, 기계식 교반기를 53-64 rpm의 속도로 설정했다. 타르타르산 (25.33g, 168 mmol)을 탈이온수 (50mL)에 용해시키고 교반된 용액에 50°C 에서 첨가했다. 일단, 용액이 유백색에서 맑게 변하면, 시드(seed) 결정을 혼합물에 첨가하고, 즉시 결정화되기 시작했다 (온도는 56°C 로 급상승). 20분 후, 혼합물을 35°C 의 온도로 냉각하도록 설정했다 (냉각에는 1.15시간이 걸린다). 가열을 제거하고, 용액을 12시간 동안 교반시켰다. 수득한 진한 슬러리를 부크너 깔때기 상에서 여과했다. 플라스크 내의 어떤 잔류 고형물을, 빙냉 이소프로필 알콜 (100mL)을 사용하여 깔때기 상에서 세정했다. 물질을 건조 트레이로 옮기고, 3일 동안 진공 하에서 48°C 로 가열했다 (2일 후, 물질의 무게는 76g 였고, 3일 후에는 69.3g 였다). 고형물을 LC 로 분석했고, 98.1% 의 순도(AUC)를 보여주었고, 잔류 용매 분석은, 상기 물질이 3472 ppm 의 이소프로필 알코올을 가지고 있다는 것을 보여주었고, DSC (시차주사 열량계)는 융점 134.89°C 을 보여주었다. 백색 고형물 총 69.3g 을 수집했다 (65.7% 총수율). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.8$ (m, 4H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 3.86 (2, 2H), 4.18 (br s, 5H), 4.6 (s, 1H), 6.6-6.8 (m, 7 H), 7.8 (d, 1H); 주된 피크 (유리 염

기)에 대한 $C_{29}H_{40}N_2O_{13}$ m/z 457.3 [M+H].

[0254] 실시예 1E2. 화합물 247: N-((1R,2R)-1-히드록시-1-(4-메톡시페닐)-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(p-톨릴옥시)프로판아미드의 제조.



[0255]

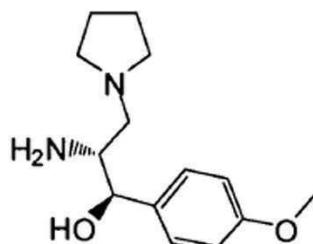
[0256] 화합물 247 을, (1R,2R)-2-아미노-1-(4-메톡시페닐)-3-(파롤리딘-1-일)프로판-1-올을 아민으로서 사용하여 반응식 1에 따라 상기에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

[0257]

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.65 (br, 6H), 2.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.5 (br, 1H), 6.8 (m, 4H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). $C_{24}H_{32}N_2O_4$ 에 대한 M/Z: $[M-H]^- = 413$.

[0258]

아민으로서 (1R,2R)-2-아미노-1-(4-메톡시페닐)-3-(파롤리딘-1-일)프로판-1-올을 하기에 기재된 절차로 제조했다:

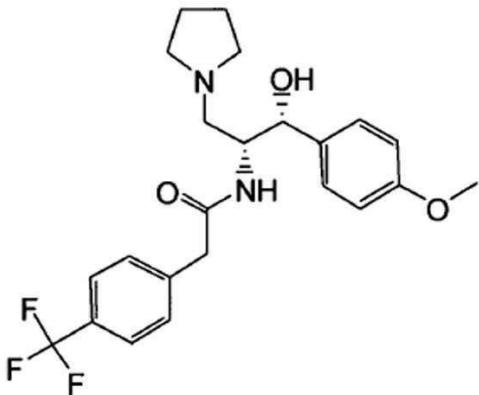


[0259]

[0260] EtOH (1 mL)/HCl (1 M, 50 μ L) 중 벤질 (1R,2R)-1-히드록시-1-(4-메톡시페닐)-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일 카바메이트 (0.10 g, 0.26 mmol) 및 Pd/C (5 %, 21 mg) 의 혼합물을 탈가스하고, 수소 가스를 첨가했다. 혼합물을 대기압에서 2시간 동안 수소화했다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 용매를 제거, 건조시켰다. 생성물을 무색 오일 (63.5 mg, 85 % 수율)로서 얻었다.

[0261]

실시예 1E3. 화합물 251: N-((1R,2R)-1-히드록시-1-(4-메톡시페닐)-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-(4-(트리풀루오로메톡시페닐)아세트아미드의 제조.



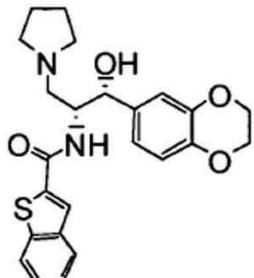
[0262]

[0263] 화합물 251 을, (1R,2R)-2-아미노-1-(4-메톡시페닐)-3-(페롤리딘-1-일)프로판-1-올을 아민으로서 사용하여 반응식 1에 따라 상기에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다(참조 실시예 1E1).

[0264] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.75 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 5.8 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.55 (d, 2H). $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 437$.

[0265] 실시예 1E4. 화합물 5: $\text{N}-((1\text{R},2\text{R})-1-(2,3\text{-디하드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신-6-일})-1-\text{하드록시}-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)벤조[b]티오펜-2-\text{카르복사미드}$ 의 제조

[0266] 화합물 5를 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

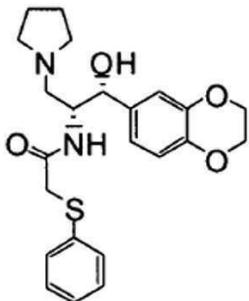


[0267]

[0268] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.45 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.6 (br, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.85 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 439$.

[0269] 실시예 1E5. 화합물 11: $\text{N}-((1\text{R},2\text{R})-1-(2,3\text{-디하드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신-6-일})-1-\text{하드록시}-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-(페닐티오)아세트아미드$ 의 제조

[0270] 화합물 11 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

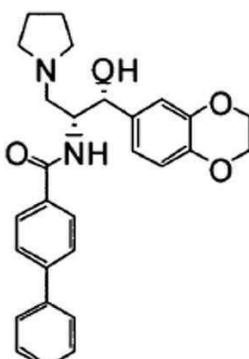


[0271]

[0272] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.7 (br, 4H), 2.5 (br, 4H), 2.8 (br, 2H), 3.6 (q, 2H), 4.1.5 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 5.9 (sd, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (m, 7H). $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 429$.

[0273] 실시예 1E6. 화합물 12: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)비페닐-4-카르복사미드의 제조

[0274] 화합물 12 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

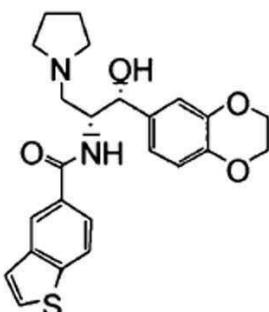


[0275]

[0276] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.4 (br, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.6 (sd, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.6 (m, 4H), 7.75 (m, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 459$.

[0277] 실시예 1E7. 화합물 19: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)벤조[b]티오펜-5-카르복사미드의 제조

[0278] 화합물 19 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



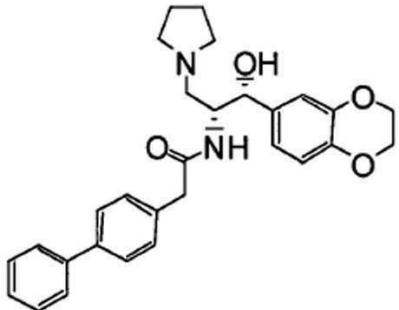
[0279]

[0280] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-dmso}$, 400 MHz , ppm); 1.6 (br, 4H), 2.4 (br, 5H), 2.65 (m, 1H), 4.15 (s, 4H), 4.25 (m, 1H),

4.75 (sd, 1H), 5.6 (br, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.5 (sd, 1H), 7.7 (sd, 1H), 7.8 (sd, 1H), 7.85 (sd, 1H), 8.0 (sd, 1H), 8.2 (s, 1H). C₂₄H₂₆N₂O₄S 에 대한 M/Z: [M-H]⁻ = 439.

[0281] 실시예 1E8. 화합물 23: 2-(비페닐-4-일)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)아세트아미드의 제조

[0282] 화합물 23 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

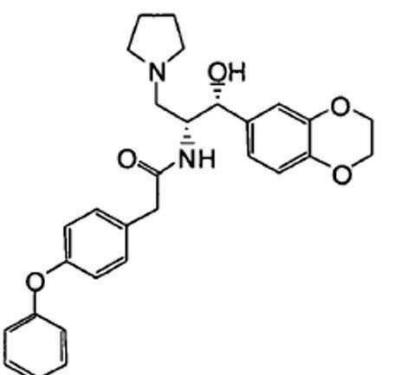


[0283]

[0284] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.5 (br, 4H), 2.8 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.2 (m, 5H), 4.85 (sd, 1H), 5.95 (br, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.2 (sd, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (st, 2H), 7.6 (m, 4H). C₂₉H₃₂N₂O₄ 에 대한 M/Z: [M-H]⁻ = 473

[0285] 실시예 1E9. 화합물 24: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-(4-페녹시페닐)아세트아미드의 제조

[0286] 화합물 24 를 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

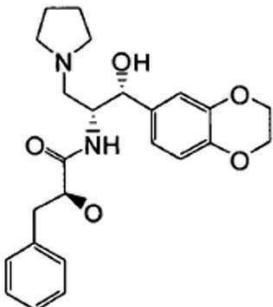


[0287]

[0288] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.6 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.15 (m, 7H), 7.4 (m, 2H). C₂₉H₃₂N₂O₅ 에 대한 M/Z: [M-H]⁻ = 489.

[0289] 실시예 1E10. 화합물 25: (S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-히드록시-3-페닐프로판아미드의 제조

[0290] 화합물 25 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

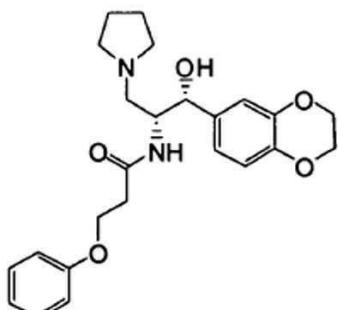


[0291]

[0292] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.8 (br, 4H), 2.65 (br, 7H), 3.1 (dd, 2H), 4.2 (m, 6H), 4.8 (sd, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.3 (m, 5H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 427$.

[0293] 실시예 1E11. 화합물 27: N-((1R,2R)-2,3-디하드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-페녹시프로판아미드의 제조

[0294] 화합물 27 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

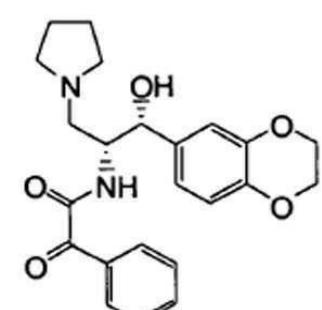


[0295]

[0296] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 2.9 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.2 (m, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 427$.

[0297] 실시예 1E12. 화합물 31: N-((1R,2R)-1-(2,3-디하드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-옥소-2-페닐아세트아미드의 제조 31:

[0298] 화합물 31 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0299]

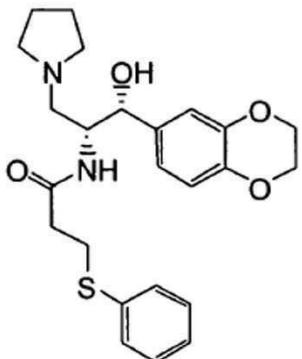
[0300] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.8 (br, 4H), 2.8 (br, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.3 (m, 1H), 5.05

(sd, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.6 (t, 1H) 8.2 (d, 2H). C₂₃H₂₆N₂O₅에 대한 M/Z: [M-H]⁻ = 411.

[0301] 실시예1E13.화합물32:

N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(페닐티오)프로판아미드의 제조

[0302] 화합물 32를 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



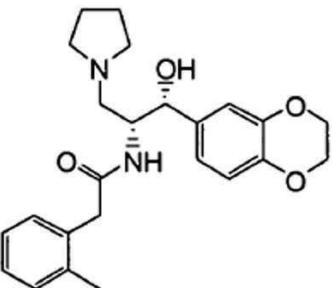
[0303]

[0304] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.4 (t, 2H), 2.7 (br, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.2 (m, 5H), 4.9 (sd, 1H), 5.95 (br, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H). C₂₄H₃₀N₂O₄S에 대한 M/Z: [M-H]⁻ = 443.

[0305] 실시예1E14.화합물35:

N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-o-톨릴아세트아미드의 제조

[0306] 화합물 35를 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0307]

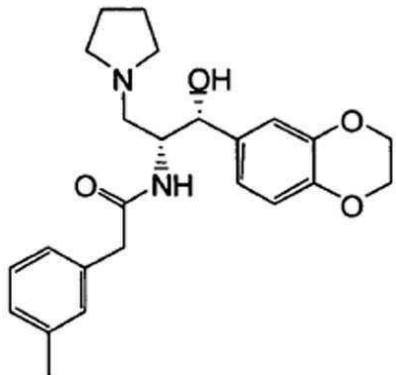
[0308] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (br, 4H),

[0309] 2.75 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.8 (sd, 1H), 5.75 (br, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (m, 3H). C₂₄H₃₀N₂O₄에 대한 M/Z: [M-H]⁻ = 411.

[0310] 실시예 1E15. 화합물 36: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-m-톨릴아세트아미드의 제조

[0311]

화합물 36 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0312]

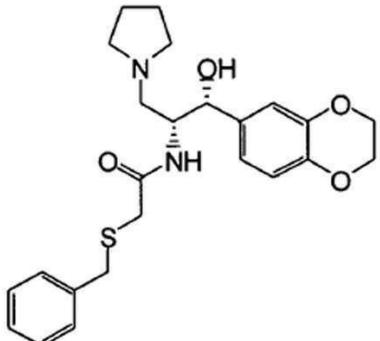
[0313] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.7 (br, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.5 (br, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (sd, 1H), 7.2 (m, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 411$.

[0314]

실시예 1E16. 화합물 39: 2-(벤질티오)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)아세트아미드의 제조

[0315]

화합물 39 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0316]

[0317]

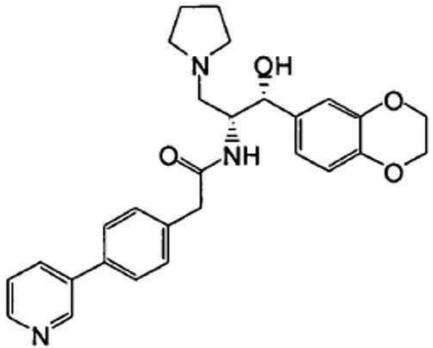
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 4H), 2.9 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 4.2 (m, 5H), 5.05 (sd, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (sd, 2H), 7.3 (m, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 443$.

[0318]

실시예 1E17. 화합물 47: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-(4-(페리딘-3-일)페닐)아세트아미드의 제조

[0319]

화합물 47 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0320]

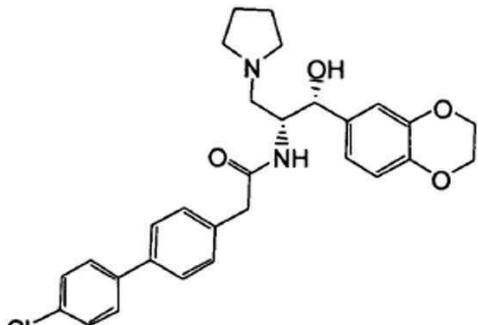
[0321] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.7 (br, 4H), 2.6 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.85 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.25 (d, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (sd, 2H), 7.9 (sd, 1H), 8.6 (sd, 1H), 8.85 (s, 1H). $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 474$.

[0322]

실시예 1E18. 화합물 48: 2-(4'-클로로비페닐-4-일)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)아세트아미드의 제조

[0323]

화합물 48 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0324]

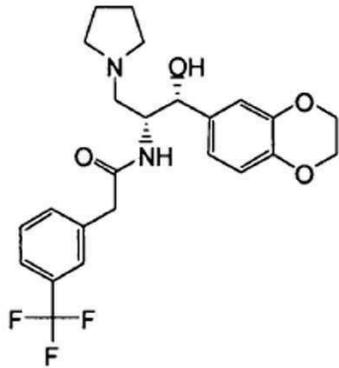
[0325] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.75 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.55 (sd, 4H). $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 508$.

[0326]

실시예 1E19. 화합물 51:
N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드의 제조

[0327]

화합물 51 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0328]

[0329]

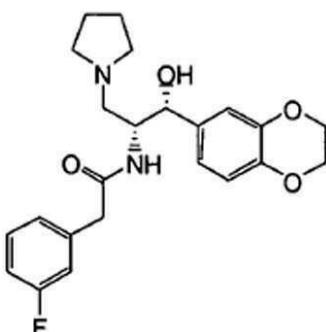
^1H NMR (CDCl_3 , 400 mHz , ppm); 1.7 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (sd, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 465$.

[0330]

실시예 1E20. 화합물 53:
 $\text{N}-(\text{(1R},\text{2R})-\text{1-(2,3-디하드로벤조[}\beta\text{][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-(3-플루오로페닐)아세트아미드의 제조}$

[0331]

화합물 53 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0332]

[0333]

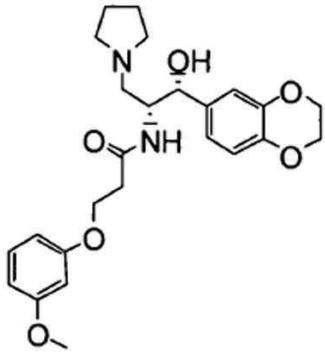
^1H NMR (CDCl_3 , 400 mHz , ppm); 1.7 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (sq, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 415$.

[0334]

실시예 1E21. 화합물 54:
 $\text{N}-(\text{(1R},\text{2R})-\text{1-(2,3-디하드로벤조[}\beta\text{][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(3-메톡시페녹시)프로판아미드의 제조$

[0335]

화합물 54 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0336]

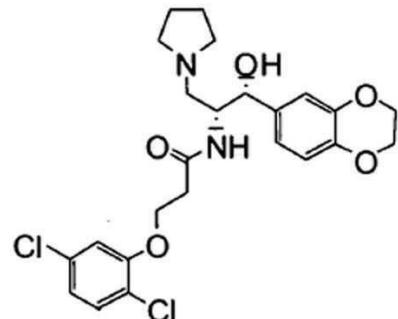
[0337] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (t, 1H). C₂₅H₃₂N₂O₆ 에 대한 M/Z: [M-H]⁻ = 457.

[0338]

실시예 1E22. 화합물 55: 3-(2,5-디클로로페녹시)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-하드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)프로판아미드의 제조

[0339]

화합물 55 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0340]

[0341]

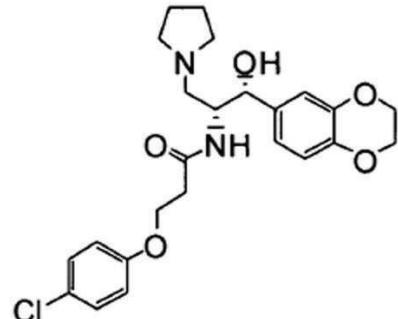
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 1.8 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (m, 6H), 4.95 (sd, 1H), 6.3 (br, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.25 (m, 1 H). C₂₄H₂₈Cl₂N₂O₅ 에 대한 M/Z: [M-H]⁻ = 496.

[0342]

실시예 1E23. 화합물 57: 3-(4-클로로페녹시)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-하드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)프로판아미드의 제조

[0343]

화합물 57 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

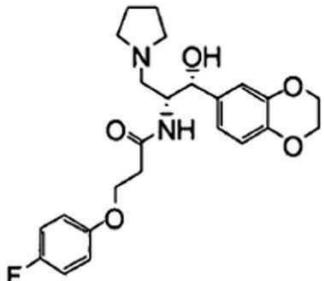


[0344]

[0345] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.3 (br, 1H), 6.8 (m, 5H), 7.2 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 461$.

[0346] 실시예 1E24. 화합물 58:
N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-플루오로페녹시)프로판아미드의 제조

[0347] 화합물 58 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

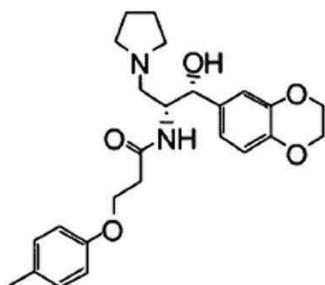


[0348]

[0349] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.4 (br, 1H), 6.8 (m, 5H), 7.0 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 445$.

[0350] 실시예 1E25. 화합물 59:
N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(p-톨릴옥시)프로판아미드의 제조

[0351] 화합물 59 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



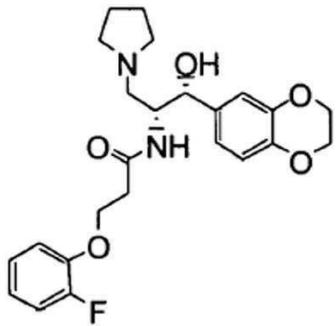
[0352]

[0353] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.75 (br, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (br, 1H), 6.75 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (m, 2H). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 441$.

[0354] 실시예 1E26. 화합물 60:
N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(2-플루오로페녹시)프로판아미드의 제조

[0355]

화합물 60 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0356]

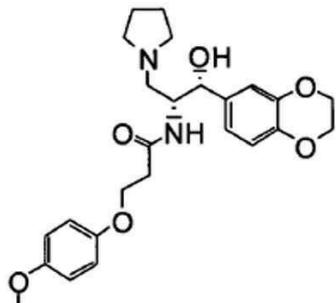
[0357] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 mHz , ppm); 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.75 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.35 (br, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 445$.

[0358]

실시예 1E27. 화합물 61: $\text{N}-(\text{1R},\text{2R})-\text{1}-(2,3-\text{디하드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신}-6-\text{일})-\text{1}-\text{하드록시}-\text{3}-(\text{페롤리딘}-1-\text{일})\text{프로판}-2-\text{일})-\text{3}-(4-\text{메톡시페녹시})\text{프로판아미드}$ 의 제조

[0359]

화합물 61 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0360]

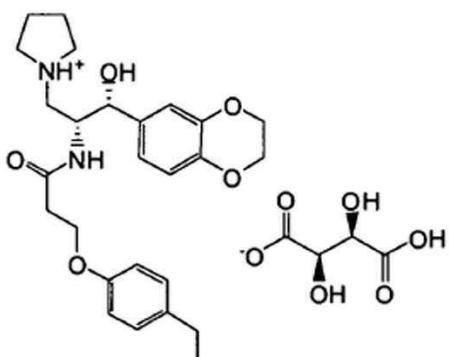
[0361] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 mHz , ppm); 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.75 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.2 (br, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (br, 1H), 6.8 (m, 7H). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 457$.

[0362]

실시예 1E28. 화합물 188: $\text{N}-(\text{1R},\text{2R})-\text{1}-(2,3-\text{디하드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신}-6-\text{일})-\text{1}-\text{하드록시}-\text{3}-(\text{페롤리딘}-1-\text{일})\text{프로판}-2-\text{일})-\text{3}-(4-\text{에틸페녹시})\text{프로판아미드}$ (2R, 3R)-2,3-디하드록시숙시네이트의 제조

[0363]

화합물 188 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

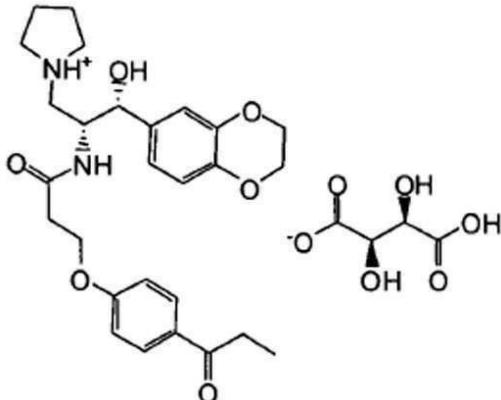


[0364]

[0365] ^1H NMR (D_2O , 400 MHz, ppm); 0.93 (t, 3H), 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 2.35 (q, 2H), 2.4 (br, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 454$.

[0366] 실시예 1E29. 화합물 189:
N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-프로파오닐페녹시)프로판아미드 (2R,3R)-2,3-디히드록시숙시네이트의 제조

[0367] 화합물 189 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

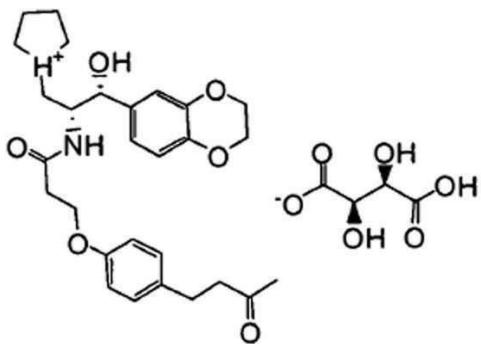


[0368]

[0369] ^1H NMR (D_2O , 400 MHz, ppm); 0.93 (t, 3H), 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 2.8 (q, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.5 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.7 (d, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 483$.

[0370] 실시예 1E30. 화합물 193:
N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-(3-옥소부틸)페녹시)프로판아미드 (2R,3R)-2,3-디히드록시숙시네이트의 제조

[0371] 화합물 193 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



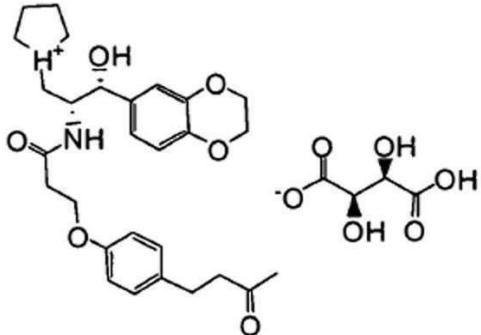
[0372]

[0373] ^1H NMR (D_2O , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.45 (br, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 497$.

[0374] 실시예 1E31. 화합물 202:

N-(1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-(2-메톡시에틸)페녹시)프로판아미드 (2R, 3R)-2,3-디히드록시숙시네이트의 제조

[0375] 화합물 202 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0376]

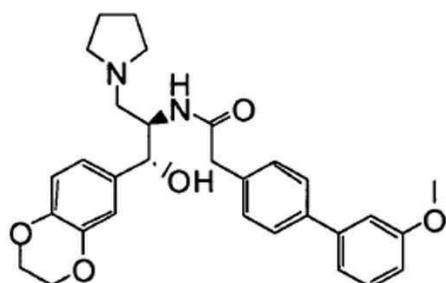
[0377] ^1H NMR (D_2O , 400 MHz, ppm); 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 4H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 485$.

[0378]

실시예 1E32. 화합물 63: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-(3'-메톡시비페닐-4-일)아세트아미드의 제조

[0379]

화합물 63 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0380]

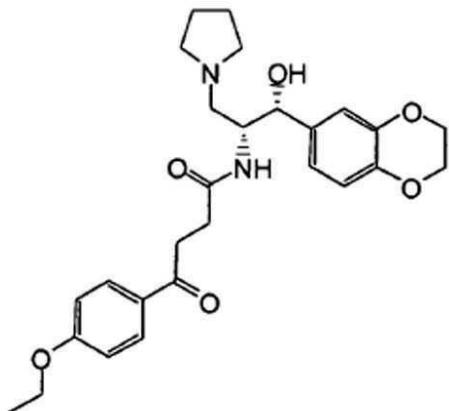
[0381] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm); 1.7 (br, 4H), 2.5 (br, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.5 (br, 2H), 3.9 (sd, 3H), 4.2 (m, 5H), 4.95 (sd, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.5-7.6 (m, 1 IH). $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 503$.

[0382]

실시예 1E33. 화합물 127: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-4-(4-에톡시페닐)-4-옥소부탄아미드의 제조

[0383]

화합물 127 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0384]

[0385]

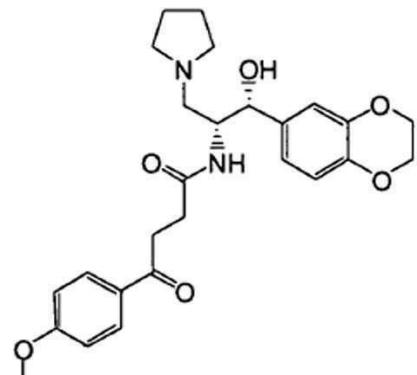
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.4 (t, 3H), 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 3.2 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.25 (m, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 483$.

[0386]

실시예 1E34. 화합물 154:
 $\text{N}-(\text{1R},\text{2R})-\text{1}-(2,\text{3-디히드로벤조[b]}[1,\text{4-디옥신-6-일})-\text{1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-4-(4-메톡시페닐)-4-옥소부탄아미드의 제조$

[0387]

화합물 154 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0388]

[0389]

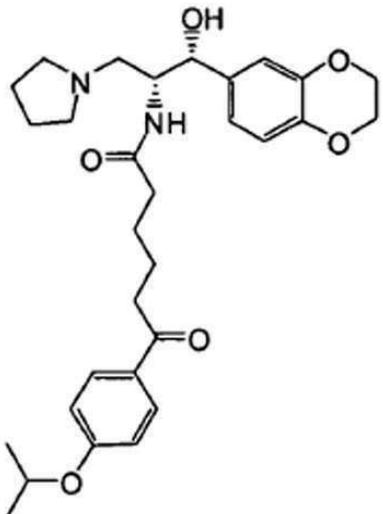
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 3.2 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.9 (s, 3 H), 4.2 (m, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^- = 469$.

[0390]

실시예 1E35. 화합물 181:
 $\text{N}-(\text{1R},\text{2R})-\text{1}-(2,\text{3-디히드로벤조[b]}[1,\text{4-디옥신-6-일})-\text{1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-6-(4-이소프로포록시페닐)-6-옥소헥산아미드의 제조$

[0391]

화합물 181 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

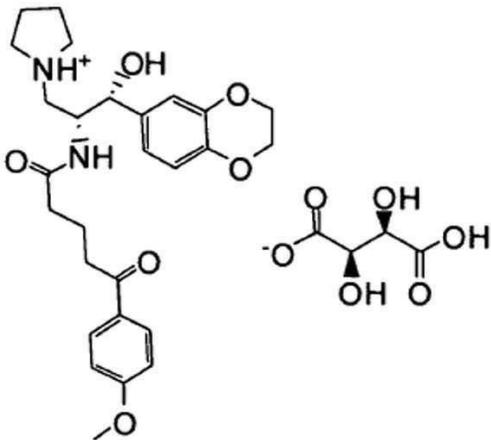


[0392]

[0393] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz , ppm); 1.4 (d, 6H), 1.8 (br, 8H), 2.15 (br, 2H), 2.8 (br, 10H), 4.25 (m, 5H), 4.65 (m, 1H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 $\text{M/Z} : [\text{M}-\text{H}]^- = 525$.

[0394] 실시예 1E36. 화합물 191: $\text{N}-((1\text{R},2\text{R})-1-(2,3-\text{디히드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신}-6-\text{일})-1-\text{히드록시}-3-(페롤리딘-1-\text{일})프로판-2-\text{일})-5-(4-\text{메톡시페닐})-5-\text{옥소펜탄아미드}$ ($2\text{R},3\text{R})-2,3-\text{디히드록시숙시네이트의 제조}$

[0395] 화합물 191 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

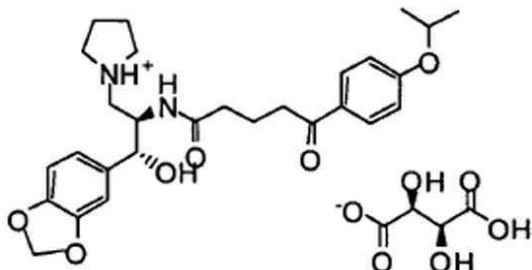


[0396]

[0397] ^1H NMR (D_2O , 400 MHz , ppm); 1.40 (br, 1H), 1.53 (br, 1H), 1.75 (br, 2H), 1.91 (br, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.35 (dd, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.68 (br, 5H), 3.77 (br, 2H), 4.3 (br, 3H), 4.68 (br, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.63 (d, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 에 대한 $\text{M/Z} : [\text{M}-\text{H}]^- = 483$

[0398] 실시예 1E37. 화합물 265: $\text{N}-(1\text{R},2\text{R})-1-(\text{벤조}[\delta][1,3]\text{디옥솔}-5-\text{일})-1-\text{히드록시}-3-(페롤리딘-1-\text{일})프로판-2-\text{일})-5-(4-\text{o}[\text{i}]소프로포시페닐)-5-\text{옥소펜탄아미드}$ ($2\text{S},3\text{S})-2,3-\text{디히드록시숙시네이트의 제조}$

[0399] 화합물 265 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



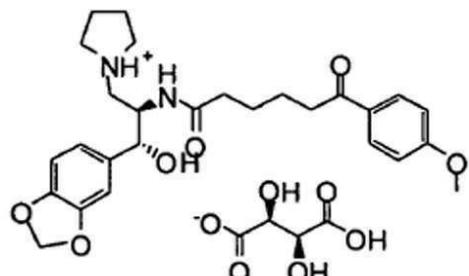
[0400]

[0401] ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.30 (sd, 6H), 1.70–1.85 (m, 2H), 2.04 (br, 4H), 2.09–2.26 (m, 2H), 2.64–2.82 (m, 2H), 3.31–3.48 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 4.43 (br, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.71 (sd, 1H), 5.76 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.82–6.95 (m, 4H), 7.84 (d, 2H); C₂₈H₃₆N₂O₆ · C₄H₆O₆ 에 대한 MS: [M-H]⁻ = 645.

[0402] 실시예 1E38. 화합물 267: N-((1R,2R)-1-(벤조[δ][1,3]디옥솔-5-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-6-(4-메톡시페닐)-6-옥소헥산아미드 (2S,3S)-23-디히드록시숙시네이트의 제조

[0403]

화합물 267 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



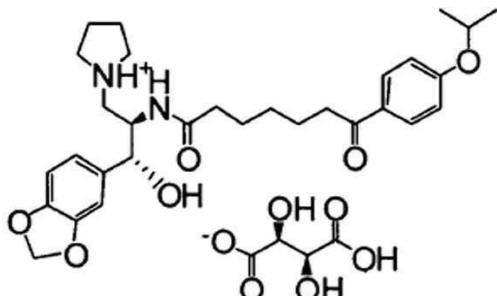
[0404]

[0405] ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.49 (br, 4H), 2.03 (br, 4H), 2.89 (t, 2H), 3.33–3.46 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.76 (br, 1H), 5.81 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); C₂₇H₃₄N₂O₆ · C₄H₆O₆에 대한 MS: [M-H]⁻ = 633.

[0406] 실시예 1E39. 화합물 268: N-((1R,2R)-1-(벤조[δ][1,3]디옥솔-5-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-7-(4-օ소프로포시페닐)-7-옥소헵탄아미드 (2S,3S)-2,3-디히드록시숙시네이트의 제조

[0407]

화합물 268 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



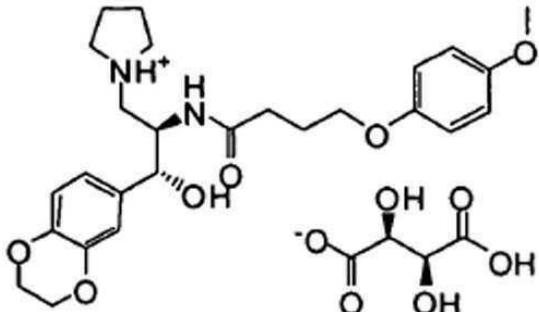
[0408]

[0409] ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.15–1.18 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.40–1.45 (m, 2H), 1.57–1.65 (m, 2H), 2.03 (br, 4H), 2.12–2.17 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.33–3.48 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.83 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.90 (d, 2H);

$C_{30}H_{40}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$ 에 대한 MS: $[M-H]^- = 675$.

[0410] 실시예 1E40. 화합물 197: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-4-(4-메톡시페녹시)부탄아미드 (2S,3S)-2,3-디히드록시숙시네이트의 제조

[0411] 화합물 197을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0412]

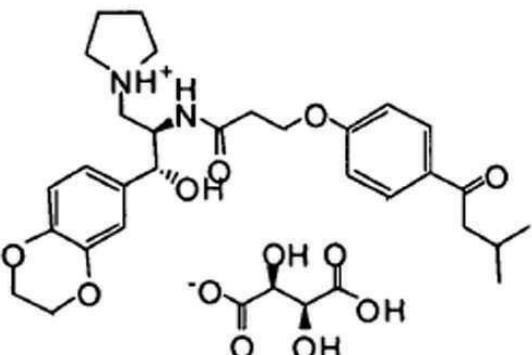
[0413] 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.78-1.91 (m, 2H), 2.00 (br, 4H), 2.32 (t, 2H), 3.33-3.47 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.11 (br, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.69-6.86 (m, 7H); $C_{26}H_{34}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$ 에 대한 MS: $[M-H]^- = 621$.

[0414]

실시예 1E41. 화합물 187: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[δ][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-(3-메틸부타노일)페녹시)프로판아미드 (2S,3S)-2,3-디히드록시숙시네이트의 제조

[0415]

화합물 187을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0416]

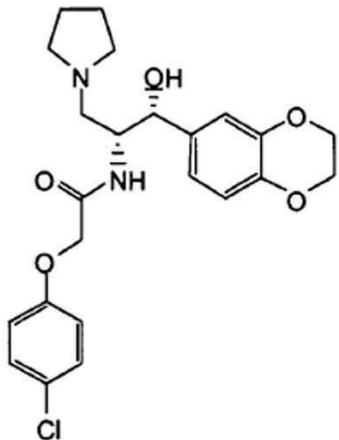
[0417] 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.95 (d, 6H), 2.00 (br, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.78 (d, 2H), 3.34-3.44 (m, 5H), 4.12-4.17 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.73 (sd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.91 (d, 2H); $C_{29}H_{38}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$ 에 대한 MS: $[M-H]^- = 661$.

[0418]

실시예 1E42. 화합물 83: 2-(4-클로로페녹시)-N-(1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)아세트아미드의 제조

[0419]

화합물 83 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0420]

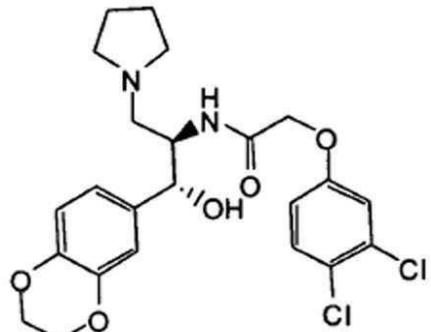
[0421] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 2.63 (br, 4H), 2.78 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.27 (br, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.94 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.77-6.82 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 7.24 (s, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 447$.

[0422]

실시예 1E43. 화합물 87: 2-(3,4-디클로로페녹시)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-헵드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)아세트아미드의 제조

[0423]

화합물 87 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0424]

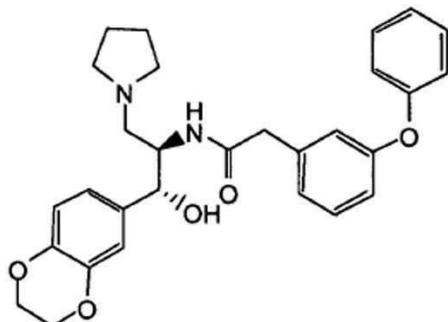
[0425] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.78 (br, 4H), 2.67 (br, 4H), 2.79 (dd, 1H), 2.92 (dd, 1H), 4.25 (br, s, 5H), 4.35 (q, 2H), 4.95 (d, 1H), 6.71-6.84 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 7.34 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 482$.

[0426]

실시예 1E44. 화합물 86: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-헵드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-(3-페녹시페닐)아세트아미드의 제조

[0427]

화합물 86 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0428]

[0429]

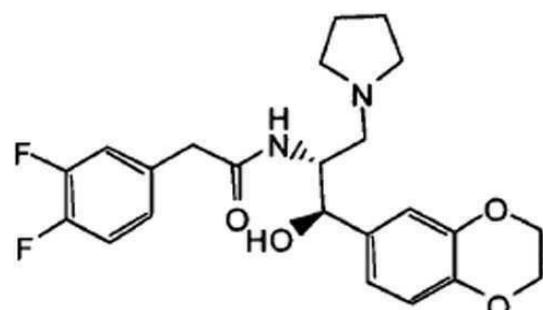
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.72 (br, 4H), 2.57 (br, 4H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.84 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.80 (br, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 489$.

[0430]

실시예 1E45. 화합물 280: 2-(3,4-디플루오로페닐)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)아세트아미드의 제조

[0431]

화합물 280 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0432]

[0433]

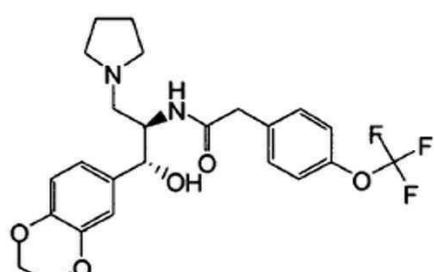
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.80 (br, 4H), 2.68 (br, 4H), 2.84 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.88 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.13 (q, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 434$.

[0434]

실시예 1E46. 화합물 103: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드의 제조

[0435]

화합물 103 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

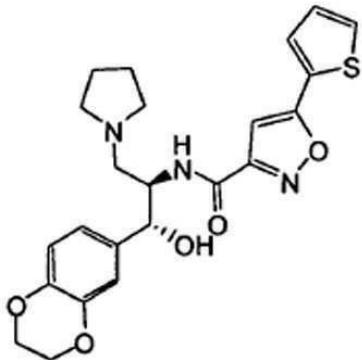


[0436]

[0437] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.65 (br, 4H), 2.48 (br, 4H), 2.69 (d, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.17 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 5.84 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.10 (t, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 481$.

[0438] 실시예 1E47. 화합물 90:
 $\text{N}-((1\text{R},2\text{R})-1-(2,3-\text{디히드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신}-6-\text{일})-1-\text{히드록시}-3-(페롤리딘-1-\text{일})\text{프로판}-2-\text{일})-5-(\text{티오펜}-2-\text{일})\text{이속사졸-3-카르복사미드}$ 의 제조

[0439] 화합물 90 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

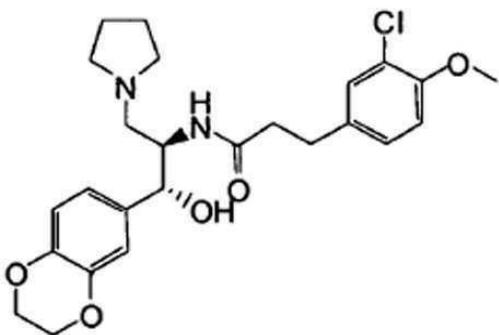


[0440]

[0441] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.82 (br, 4H), 2.73-2.81 (m, 4H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.41 (br, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.83 (t, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.52 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 456$.

[0442] 실시예 1E48. 화합물 92: 3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)프로판아미드의 제조

[0443] 화합물 92 를 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



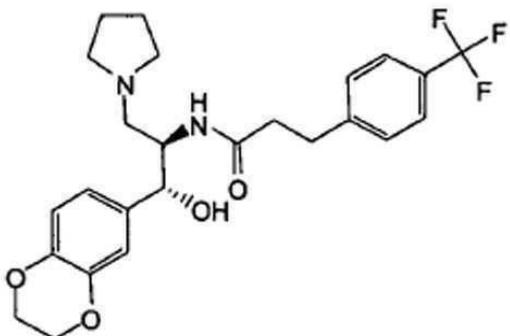
[0444]

[0445] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.60 (br, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.18 (s, 1H); $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 475$.

[0446] 실시예 1E49. 화합물 96: $\text{N}-(1\text{R},2\text{R})-1-(2,3-\text{디히드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신}-6-\text{일})-1-\text{히드록시}-3-(페롤리딘-1-\text{일})\text{프로판}-2-\text{일})-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)\text{프로판아미드}$ 의 제조

[0447]

화합물 96 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0448]

[0449]

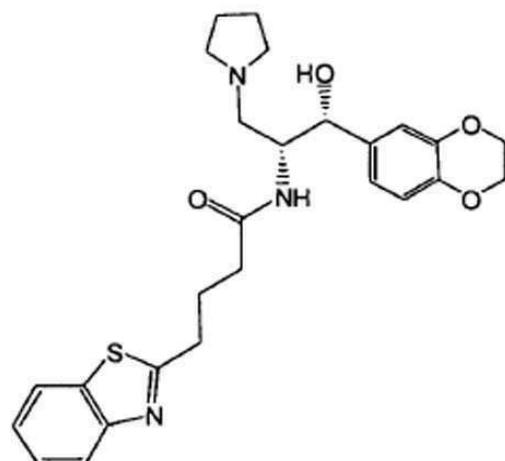
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.73 (br, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.90–2.97 (m, 2H), 4.17 (br, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.89 (s, 1H), 5.83 (br, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.50 (d, 2H); $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 479$.

[0450]

실시예 1E50. 화합물 101: 4-(벤조[d]티아졸-2-일)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)부탄아미드의 제조

[0451]

화합물 101 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0452]

[0453]

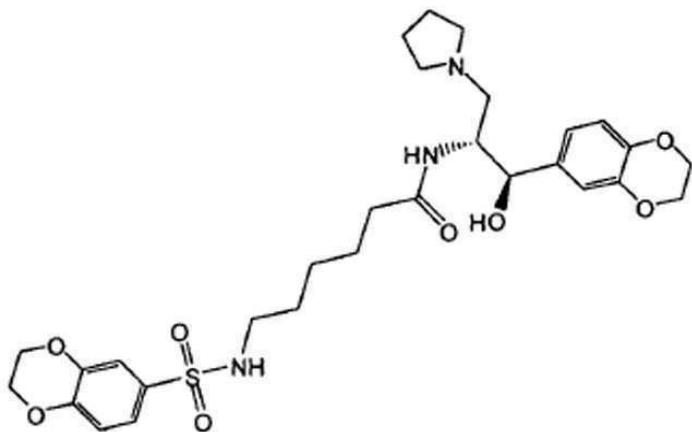
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 2.10–2.15 (m, 2H), 2.24–2.27 (m, 2H), 2.64–2.67 (m, 4H), 2.79–2.83 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.26 (br, 1H), 4.92 (d, 1H), 6.12 (br, 1H), 6.75–6.81 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (d, 1H); $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 482$.

[0454]

실시예 1E51. 화합물 102: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-6-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-설론아미드)헥산아미드의 제조

[0455]

화합물 102 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0456]

[0457]

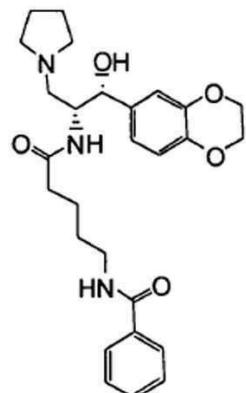
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.20 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.08 (q, 2H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.79 (d, 2H), 2.87 (t, 2H), 4.2 (m, 9H), 4.91 (br, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.77 (q, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.37 (s, 1H); $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 590$.

[0458]

실시예 1E52. 화합물 104: $\text{N}-(5-(1\text{R},2\text{R})-1-(2,3-\text{디히드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신-6-일})-1-\text{헵타록시}-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일아미)-5-\text{옥소펜틸}(\text{벤즈아미드})$ 의 제조

[0459]

화합물 104 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0460]

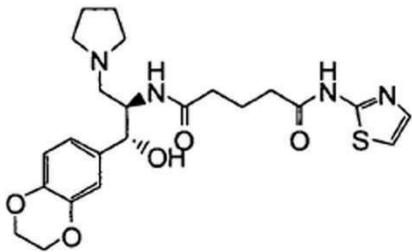
[0461]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.52 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.77 (br, 4H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 4H), 2.81 (br, 2H), 3.30-3.42 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 5H), 4.94 (br, 1H), 5.98 (br, 1H), 6.76 (br, 1H), 6.78-6.86 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.80 (d, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 482$.

[0462]

실시예 1E53. 화합물 281: $\text{N}1-((1\text{R},2\text{R})-1-(2,3-\text{디히드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신-6-일})-1-\text{헵타록시}-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-\text{N}5-(티아졸-2-일)글루타르아미드$ 의 제조

[0463] 화합물 281 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

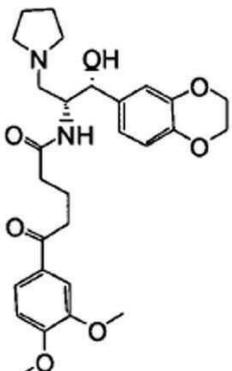


[0464]

[0465] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.74 (br, 4H), 1.97–2.03 (m, 2H), 2.20–2.26(m, 2H), 2.40–2.45 (m, 2H), 2.64–2.68 (m, 5H), 2.88 (m 1H), 4.20 (s, 4H), 4.26–4.29 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 6.12 (br, 1H), 6.74–6.79 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.41 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 애 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 475$.

[0466] 실시예 1E54. 화합물 282: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-5-(3,4-디메톡시페닐)-5-옥소펜탄아미드의 제조

[0467] 화합물 282 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



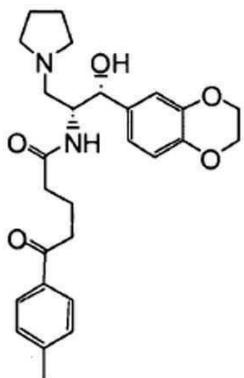
[0468]

[0469] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 1.92–2.00 (m, 2H), 2.21–2.26 (m, 2H), 2.60–2.65 (m, 4H), 2.70–2.95 (m, 4H), 3.93 (d, 6H), 4.17–4.23 (m, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.96 (br, 1H), 6.75–6.79 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (d, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ 애 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 513$.

[0470] 실시예 1E55. 화합물 283: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥이신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-5-옥소-5-p-톨릴펜탄아미드의 제조

[0471]

화합물 283 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0472]

[0473]

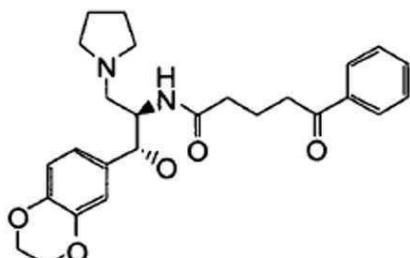
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 1.96–2.02 (m, 2H), 2.21–2.26 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.63–2.80 (m, 4H), 2.82–2.95 (m, 4H), 4.18–4.23 (m, 5H), 4.91 (d, 1H), 5.94 (br, 1H), 6.74–6.77 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.81 (d, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 467$.

[0474]

실시예 1E56. 화합물 113:
N-(1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-5-옥소-5-페닐펜탄아미드의 제조

[0475]

화합물 113 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0476]

[0477]

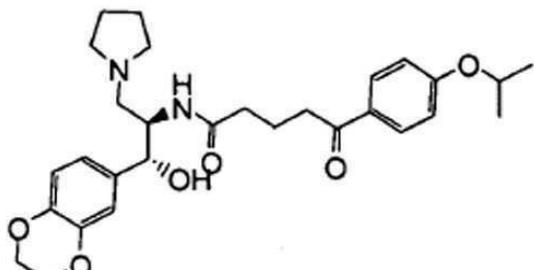
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 1.95–2.01 (m, 2H), 2.22–2.25 (m, 2H), 2.62–2.63 (m, 4H), 2.78–2.95 (m, 4H), 4.17–4.22 (m, 5H), 4.91 (sd, 1H), 5.99 (br, 1H), 6.77 (st, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.44–7.58 (m, 3H), 7.92 (d, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 453$.

[0478]

실시예 1E57. 화합물 284: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-5-(4-օ)소프로포시페닐)-5-옥소펜탄아미드의 제조

[0479]

화합물 284 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

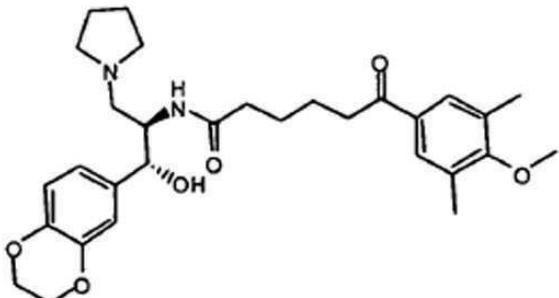


[0480]

[0481] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, 6H), 1.75 (br, 4H), 1.90–2.02 (m, 2H), 2.20–2.25 (m, 2H), 2.60–2.66 (m, 4H), 2.70–2.86 (m, 4H), 4.17 (s, 4H), 4.22 (br, 1H), 4.62–4.65 (m, 1H), 4.89 (sd, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.86 (d, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 511$.

[0482] 실시예 1E58. 화합물 140:
 $\text{N}-(1\text{R},2\text{R})-1-(2,3-\text{디히드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신}-6-\text{일})-1-\text{히드록시}-3-(\text{피롤리딘}-1-\text{일})\text{프로판}-2-\text{일})-6-(4-\text{메톡시}-3,5-\text{디메틸페닐})-6-\text{옥소헥산아미드}$ 의 제조

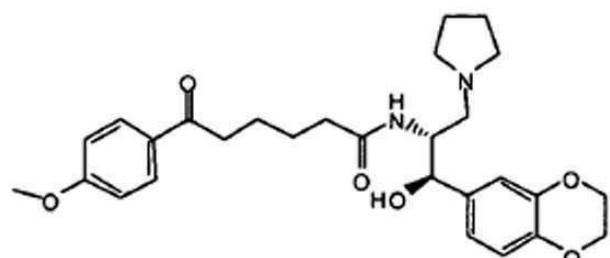
[0483] 화합물 140 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0485] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.61–1.63 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.16 (t, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.61–2.67 (m, 4H), 2.74–2.89 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.21 (br, 5H), 4.90 (sd, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.75–6.82 (m, 2H), 6.85 (sd, 1H), 7.61 (s, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 525$.

[0486] 실시예 1E59. 화합물 141: $\text{N}-(1\text{R},2\text{R})-1-(2,3-\text{디히드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신}-6-\text{일})-1-\text{히드록시}-3-(\text{피롤리딘}-1-\text{일})\text{프로판}-2-\text{일})-6-(4-\text{메톡시페닐})-6-\text{옥소헥산아미드}$ 의 제조

[0487] 화합물 141 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

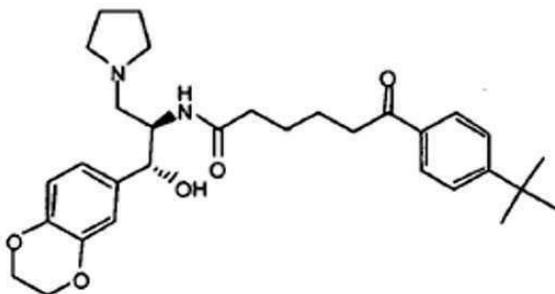


[0489] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.62–1.64 (m, 4H), 1.76 (br, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.61–2.65 (m, 4H), 2.72–2.79 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 5H), 4.89 (d, 1H), 6.01 (br, 1H), 6.77 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 497$.

[0490] 실시예 1E60. 화합물 155: $6-(4-\text{tert-부틸페닐})-\text{N}-((1\text{R},2\text{R})-1-(2,3-\text{디히드로벤조}[\beta][1,4]\text{디옥신}-6-\text{일})-1-\text{히드록시}-3-(\text{피롤리딘}-1-\text{일})\text{프로판}-2-\text{일})-6-\text{옥소헥산아미드}$ 의 제조

[0491]

화합물 155 를 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0492]

[0493]

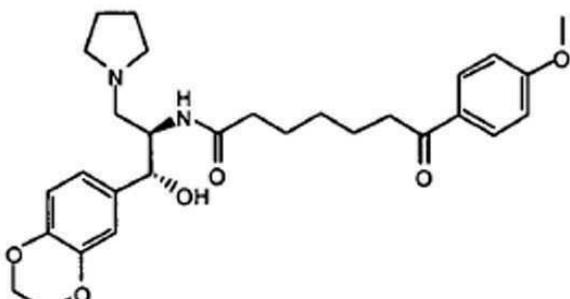
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 9H), 1.63–1.65 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.64–2.66 (br, 4H), 2.75 (dd, 1H), 2.281 (dd, 1H), 2.91 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 6.02 (br, 1H), 6.77–6.82 (q, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.86 (d, 2H); $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 523$.

[0494]

실시예 1E61. 화합물 156: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-7-(4-메톡시페닐)-7-옥소펜탄아미드의 제조

[0495]

화합물 156 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0496]

[0497]

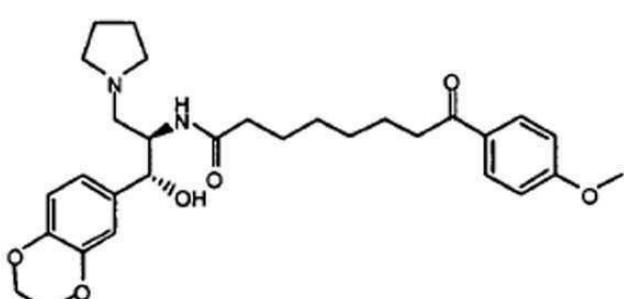
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.25–1.30 (m, 2H), 1.55–1.70 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.61–2.66 (m, 4H), 2.74–2.82 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.78 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 511$.

[0498]

실시예 1E62. 화합물 144: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-8-(4-메톡시페닐)-8-옥소옥탄아미드의 제조

[0499]

화합물 144 을 반응식 1 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0500]

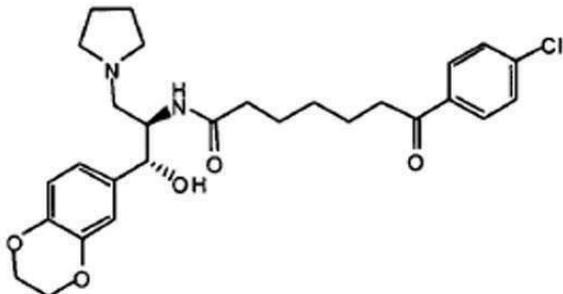
[0501]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.25–1.33 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.68 (t, 2H), 1.78 (br, 4H), 2.11 (br, 2H),

2.65 (br, 4H), 2.76-2.11 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.21 (br, 5H), 4.90 (br, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.78-6.84 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); $C_{30}H_{40}N_2O_6$ 에 대한 MS: $[M-H]^- = 525$.

[0502] 실시예 1E63. 화합물 159: 7-(4-클로로페닐)-N-(1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-7-옥소헵탄아미드의 제조

[0503] 화합물 159 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

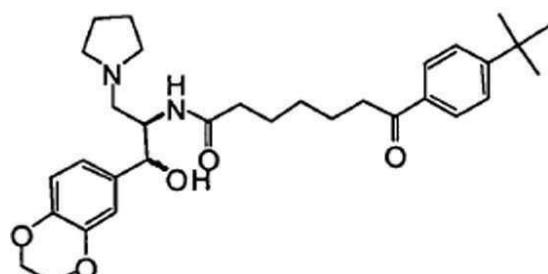


[0504]

[0505] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.26-1.37 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.77 (br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.62-2.65 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.78 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.87 (d, 2H); $C_{28}H_{35}ClN_2O_5$ 에 대한 MS: $[M-H]^- = 515$.

[0506] 실시예 1E64. 화합물 160: 7-(4-tert-부틸페닐)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-7-옥소헵탄아미드의 제조

[0507] 화합물 160 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



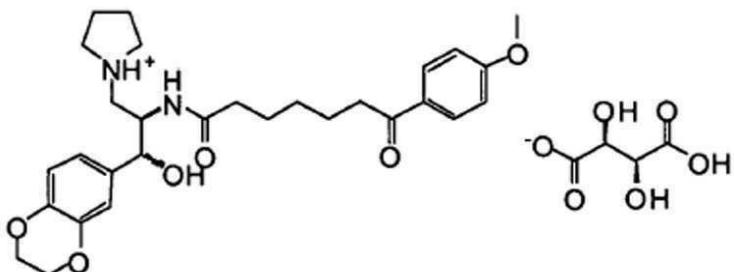
[0508]

[0509] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.27-1.34 (m, 2H), 1.56-1.71 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.76-2.819 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (sd, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.81 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.88 (d, 2H); $C_{32}H_{44}N_2O_5$ 에 대한 MS: $[M-H]^- = 537$.

[0510]

실시예 1E65. 화합물 168: N-(11R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-7-(4-메톡시페닐)-7-옥소헵탄아미드 (2S,3S)-2,3-디히드록시숙시네이트의 제조

[0511] 화합물 168 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



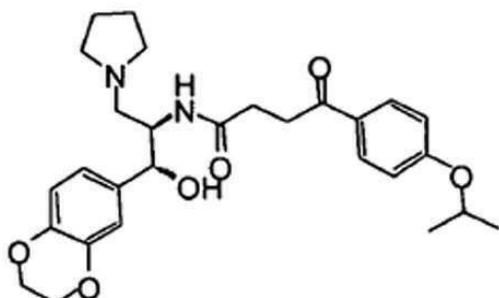
[0512]

[0513] ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.15–1.19 (m, 2H), 1.40–1.47 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.02 (br, 4H), 2.09–2.21 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.35–3.49 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (br, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.74 (sd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.79 (dq, 1H), 6.86 (sd, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); C₂₉H₃₈N₂O₆ · C₄H₆O₆ 에 대한 MS: [M-H]⁻ = 661.

[0514] 실시예 1E66. 화합물 162: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-4-(4-이소프로포록시페닐)-4-옥소부탄아미드의 제조

[0515]

화합물 162 를 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0516]

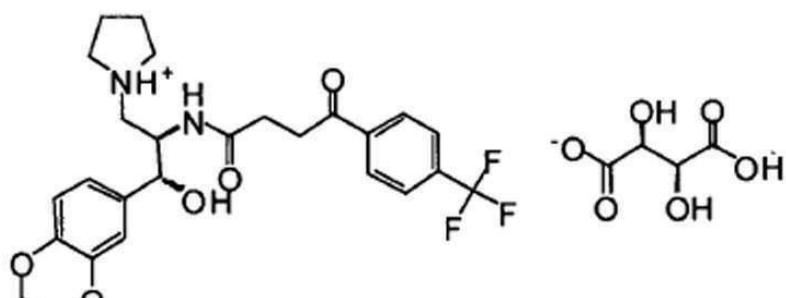
[0517] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, 6H), 1.77 (br, 4H), 2.52–2.56 (m, 2H), 2.64–2.83 (m, 6H), 3.09–3.36 (m, 2H), 4.22(br, 5H), 4.63–4.66 (m, 1H), 4.89 (sd, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.88 (t, 3H), 7.90 (d, 2H); C₂₈H₃₆N₂O₆ 에 대한 MS: [M-H]⁻ = 497.

[0518]

실시예 1E67. 화합물 176: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-옥소-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부탄아미드 (2S,3S)-2,3-디히드록시숙시네이트의 제조

[0519]

화합물 176 을 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

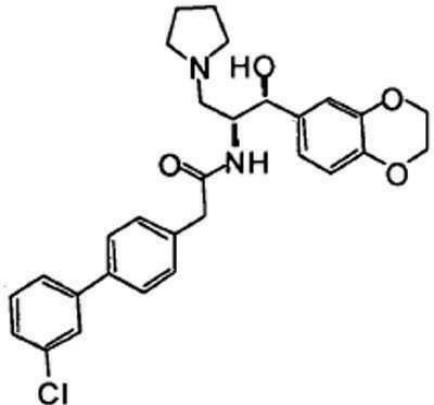


[0520]

[0521] ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2.08 (br, 4H), 2.54–2.72 (m, 2H), 3.24–3.48 (m, 6H), 4.19 (s, 4H), 4.29 (m, 4H), 4.74 (sd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.13 (d, 2H); C₂₆H₂₉F₃N₂O₅ · C₄H₆O₆ 에 대한 MS: [M-H]⁻ = 657.

[0522] 실시예 1E68. 화합물 65 (Genz-528152-1): 2-(3'-클로로비페닐-4-일)-N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)아세트아미드의 제조

[0523] 화합물 65 를 반응식 1에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

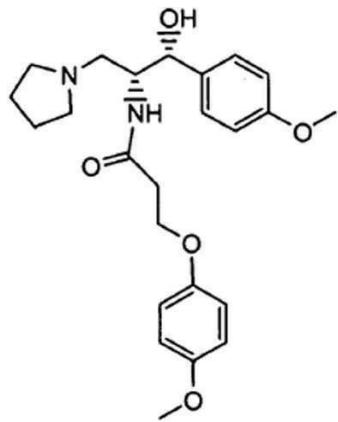


[0524]

[0525] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.70 (br, 4H), 2.54 (br, 4H), 2.72–2.81 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.12–4.23 (m, 5H), 4.85 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.70 (sd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.32–7.34 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.46–7.49 (m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H); C₂₉H₃₁ClN₂O₄에 대한 MS: [M-H]⁻ = 507.

[0526] 실시예 1E69. 화합물 262: N-[2-히드록시-2-(4-메톡시-페닐)-1-파롤리딘-1-일 메틸-에틸]-3-(4-메톡시-페녹시)-프로파온아미드의 제조

[0527] 화합물 262 를 반응식 2에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

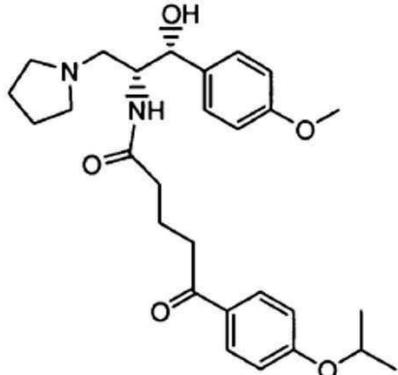


[0528]

[0529] ^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz, ppm); 1.75 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 6.5 (br. d, 1H), 6.8 (m, 4H), 7.25 (m, 4H). C₂₄H₃₂N₂O₅에 대한 M/Z: [M-H]⁺ = 429

[0530] 실시예 1E70. 화합물 270: 5-(4-이소프로록시-페닐)-5-옥소-헵타노산 [2-히드록시-2-(4-메톡시-페닐)-1-페롤리딘-1-일메틸-에틸]-아미드의 제조

[0531] 화합물 270 을 반응식 2 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

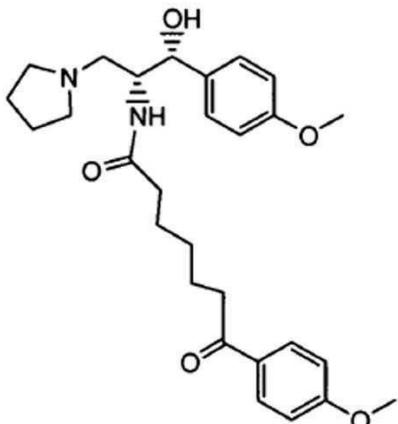


[0532]

[0533] ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz , ppm); 1.4 (d, 6H), 1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.95 (br. d, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.9 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 483.3$

[0534] 실시예 1E71. 화합물 285: 7-(4-메톡시-페닐)-7-옥소-헵타노산 [2-히드록시-2-(4-메톡시-페닐)-1-페롤리딘-1-일메틸-에틸]-아미드의 제조

[0535] 화합물 285 를 반응식 2 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



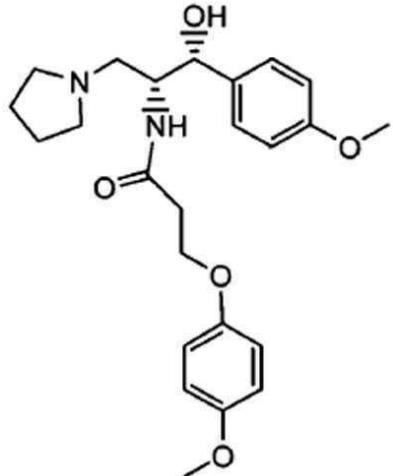
[0536]

[0537] ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz , ppm); 1.25 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.9 (br. d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 483.3$

[0538] 실시예 1E72. 화합물 262: N-[2-히드록시-2-(4-메톡시-페닐)-1-페롤리딘-1-일메틸-에틸]-3-(4-메톡시-페녹시)-프로파온아미드의 제조

[0539]

화합물 262 를 반응식 2 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0540]

[0541]

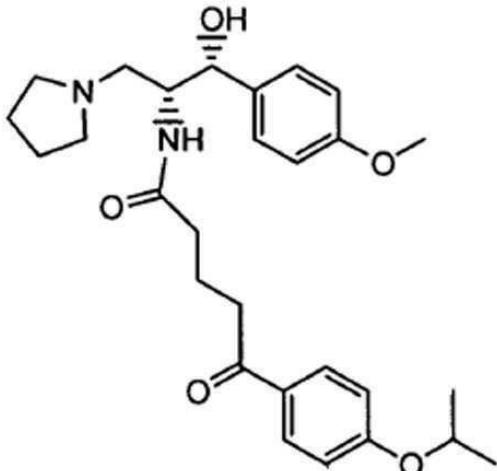
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm); 1.75 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 6.5 (br. d, 1H), 6.8 (m, 4H), 7.25 (m, 4H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 429$

[0542]

실시예 1E73. 화합물 270: 5-(4-이소프로포시-페닐)-5-옥소-펜타노산 [2-호]드록시-2-(4-메톡시-페닐)-1-페롤리딘-1-일 메틸-에틸] 아미드의 제조

[0543]

화합물 270 을 반응식 2 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0544]

[0545]

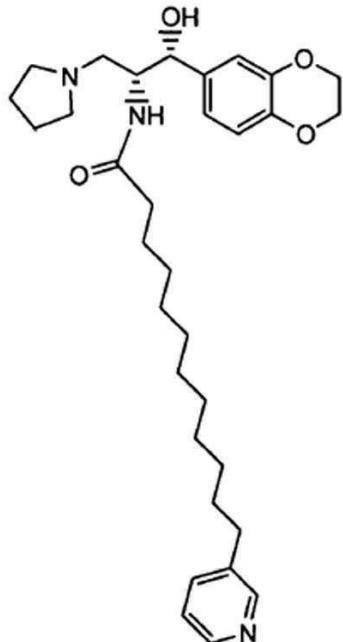
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm); 1.4 (d, 6H), 1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.95 (br. d, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.9 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 483.3$

[0546]

실시예 1E74. 화합물 305 의 제조

[0547]

하기 구조식을 특징으로 하는 화합물 305 를 반응식 2 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.



[0548]

[0549]

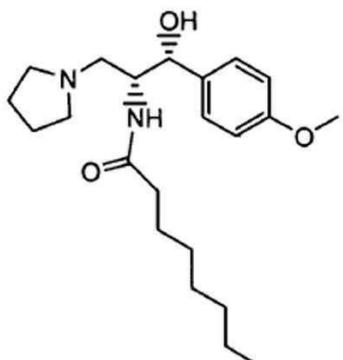
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm); 1.25 (m, 14 H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.1 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (m, 6H), 4.2 (m, 5H), 4.9 (d, 1H), 6.0 (br d, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.4 (m, 2H).
 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^+$ = 538

[0550]

실시예 1E75. 화합물 320: 옥타노산 [2-히드록시-2(4-메톡시-페닐)-1-파롤리딘-1-일 메틸-에틸]-아미드의 제조

[0551]

하기 구조식을 특징으로 하는 화합물 320 을 반응식 2 에 따라 상기에 기재된 유사한 방법으로 제조했다.

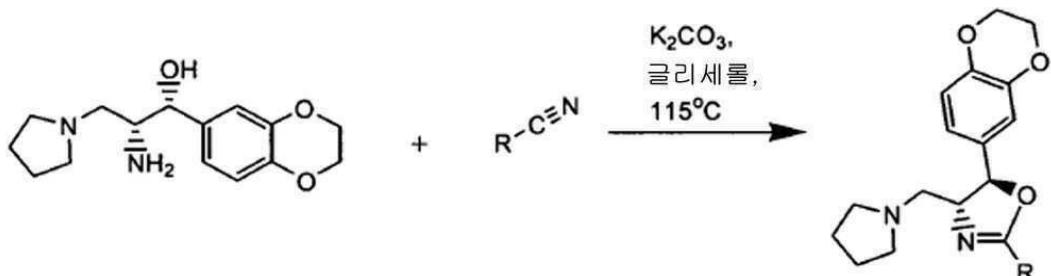


[0552]

[0553]

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm); 0.9 (t, 3H), 1.2 (m, 8H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 2.1 (t, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.8 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.9 (br d, 1H), 6.9 (2s, 2H), 7.25 (m, 2H).
 $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^+$ = 377.4

[0554]

실시예 1E76. 환형 아미드 유사체의 제조

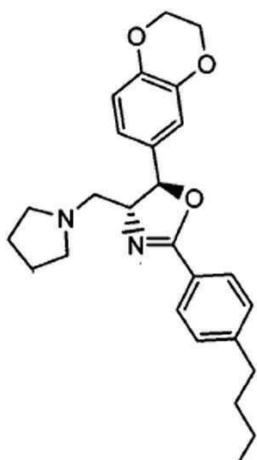
[0555]

[0556]

(반응식 6)

[0557]

환형 아미드 유사체를 반응식 6에 따라 제조했다. 2-아미노-1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-3-피롤리딘-1-일-프로판-1-올을, US 특허 6,855,830 B2의 중간체 4의 제조에 따라 제조했다. 이 아민을, 질소 분위기 하에서 예를 들어 115°C 에서 18시간 동안 탄산칼륨 및 글리세롤 중 다양한 니트릴과 커플링했다. 하기 구조식을 특징으로 하는 화합물을 323을 반응식 6에 따라 제조했다. 화합물 323을, 메탄올 및 메틸렌 클로라이드의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.



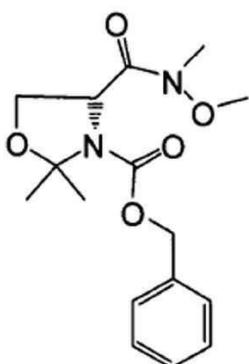
[0558]

[0559]

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz , ppm): 0.95 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 2.7 (m, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 5H), 5.4 (d, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.9 (d, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 M/Z: $[\text{M}-\text{H}]^+ = 421.54$.

[0560] 실시예 2. 세라마이드 유도체의 합성: 카바메이트 유사체의 제조

[0561]

실시예 2A1. (R)-벤질 4-포르밀-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 제조

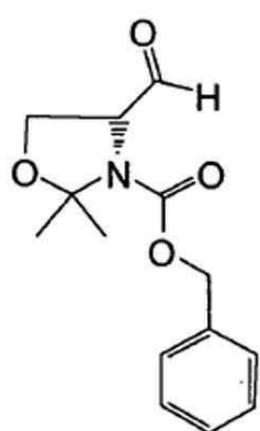
[0562]

[0563]

단계 1-2: (R)-벤질 4-(메톡시(메틸)카르바모일)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 제조: N,O-디메틸히

드록실아민 히드로클로라이드 (45 g, 0.46 mmol, 1.5 당량) 및 N-메틸 모르폴린 (84 mL, 0.765 mol, 2.5 당량)를, 온도를 -5°C 미만으로 유지하면서 CH₂Cl₂ (560 mL) 중 d-Cbz 세린 (73.0 g, 0.305 mol)의 차가운 (-15 °C) 서스펜션에 서서히 첨가했다. 혼합물을 ~ -15°C로 다시 냉각하고, EDCI (62 g, 0.323 mol, 1.05 당량)을 첨가했다. 혼합물을, 온도를 5°C 미만에서 유지하면서 5시간 동안 교반했다. 용매를 회전식 증발로 제거하고, 혼합물을 HCl (1 M, 300 mL) 및 EtOAc (500 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, HCl (1 M, 2× 100 mL), 그 다음 포화 NaHCO₃ (2×150 mL)로 세정했다. 혼합물을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 그 다음, 용매를 회전식 증발로 제거했다. (R)-벤질 3-히드록시-1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일카바메이트를 아세톤 (375 mL) 및 2,2-디메톡시 프로판 (375 mL)의 혼합물에 재용해시키고, 보론 트리플루오라이드 에테레에이트 (3 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 트리에틸 아민 (3 mL)을 첨가했다. 용매를 제거, 건조하고, (R)-벤질 4-(메톡시(메틸)카르바모일)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트를, 헥산/EtOAc/아세톤의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 백색 고형물 (73.0 g, 2단계 모두로부터의 74 % 수율)로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 1.5 (s, 2 H), 1.6 (s, 3H), 1.7 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 3.14 (s, 3 H), 3.24 (2 H), 3.4 (3 H), 3.76 (s, 2 H), 4.0 (m, 1.7 H), 4.16 (m, 1 H), 4.2 (m, 1.7), 4.78 (m, 1 H), 4.88 (m, 0.6 H), 5.06 (q, 2 H), 5.18 (q, 1 H), 7.4 (m, 8 H).

[0564]



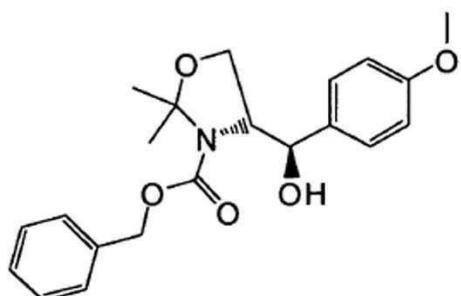
[0565]

[0566]

LiAlH₄ (1 M, 20 mL, 20 mmol)의 용액을 THF (75 mL) 중 (R)-벤질 4-(메톡시(메틸)카르바모일)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (12.2 g, 37.9 mmol)의 차가운(-15°C) 용액에 첨가했다. 혼합물을, 온도를 0°C 미만으로 유지하면서 30분 동안 교반했다. KHSO₄ (100 mL)의 포화 용액을 혼합물에 서서히 첨가하고, 실온으로 따뜻하게 했다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거, 건조시켰다. (R)-벤질 4-포르밀-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트를, 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/EtOAc 의 혼합물 사용)로 정제한 후 순수 오일 (9.161 g, 92 % 수율)로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm); 1.7 (m, 6 H), 4.15 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.15, (s, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 9.6 (m, 1H).

[0567]

실시예 2A2. (R)-벤질 4-((R)-히드록시(4-메톡시페닐)메틸)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 제조



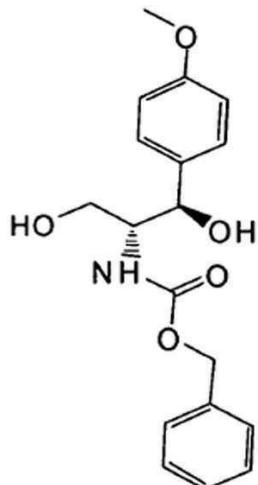
[0568]

[0569]

1,2-디브로모에탄 (0.2 mL)을 THF (14 mL) 중 망간 조간 (0.91 g, 37 mmol)의 뜨거운 (65 °C) 용액에 서서히

첨가하고, THF (14 mL) 중 4-브로모 아니솔 (4 mL, 32 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 2시간 동안 환류한 다음, 실온으로 냉각했다. 그리나르(Grignard) 용액을 -78°C에서 Me₂S (20 mL)/THF (100 mL)의 혼합물 중 CuI (6.8 g, 36 mmol)의 서스펜션에 적가했다. 혼합물을 -45°C로 서서히 따뜻하게 하고, 온도를 -45 내지 -35°C로 유지하면서 30분 동안 교반했다. 혼합물을 -78°C로 다시 냉각하고, THF (15 mL) 중 가너(Garner) 알데히드 [(R)-벤질 4-포르밀-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트] (3.20 g, 12.6 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 저온에서 밤새 (15 h, T 최대 = 10°C) 교반했다. 반응 혼합물을 NH₄Cl (포화, 100 mL)로 급랭시키고, EtOAc (50 mL)로 추출했다. 용매를 건조, 제거하고, 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산/EtOAc/아세톤의 혼합물 사용)로 정제하고, 생성물을 무색 오일 (1.697 g, 36 % 수율)로서 얻었다.

[0570] 실시예 2A3. 벤질 (1R,2R)-1,3-디히드록시-1-(4-메톡시페닐)프로판-2-일카바메이트의 제조

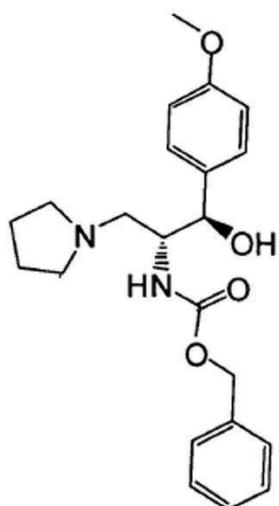


[0571]

[0572] MeOH (20 mL) 중 벤질 4-(히드록시-(4-메톡시페닐)메틸)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (1.679 g, 4.5 mmol) 및 앰버리스트-15(Amberlyst-15) (1.85 g)의 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반했다. 혼합물을 원심 분리하고, 고형물을 MeOH (2×40 mL)로 세정했다. 용매를 제거, 건조하고, 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc의 혼합물 사용)로 정제한 후, 생성물을 백색 고형물 (1.26 g, 84 % 수율)로서 얻었다.

[0573]

실시예 2A4. 화합물 289: 벤질 (1R,2R)-1-히드록시-1-(4-메톡시페닐)-3-(파리딘-1-일)프로판-2-일카바메이트의 합성

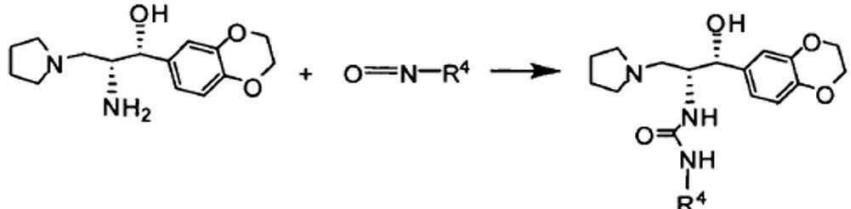


[0574]

[0575] 메시틸 클로라이드 (0.28 mL, 3.6 mmol)을 파리딘 (1.5 mL) 중 벤질 (1R,2R)-1,3-디히드록시-1-(4-메톡시페닐)프로판-2-일카바메이트 (1.07 g, 3.23 mmol)의 차가운 (-10 °C) 용액에 서서히 첨가했다. 혼합물을 30분 동

안 교반한 다음, 피롤리딘 (2.7 mL, 33 mmol)을 혼합물에 서서히 첨가했다. 혼합물을 6시간 동안 45°C로 가열한 다음, 용매를 제거, 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, CH₂Cl₂, MeOH 및 NH₄OH의 혼합물 사용)로 정제한 후, 생성물을 순수 오일 (0.816 g, 66% 수율)로서 얻었다.

[0576] 실시예 3: 세라마이드 유도체의 합성: 우레아 유사체의 합성을 위한 일반적인 절차



[0577]

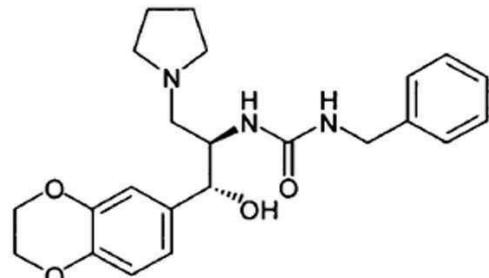
(반응식 5)

[0579]

US 특허 6,855,830 (이의 전체 지침은 참고로 본 명세서에 통합됨)의 중간체 4의 제조에 따라 제조된 (1R,2R)-2-아미노-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-3-(피롤리딘-1-일) 프로판-1-올을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 활성화된 5Å 분자체를 상기 용액체 첨가한 다음, 특정 이소시아네이트(R⁴NO)를 첨가했다. 반응 시간은 1 내지 12시간 동안 이소시아네이트 치환에 따라 변했다. 하기 실시예 3A1-3A21에 보여진 화합물 6, 7, 10, 17, 40, 41, 42, 43, 68, 69, 70, 71, 80, 81, 82, 133, 257, 261, 286 및 287을 반응식 5에 따라 제조했다. 화합물을 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[0580]

실시예 3A1. 화합물 6: 1-벤질-3-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)우레아의 제조

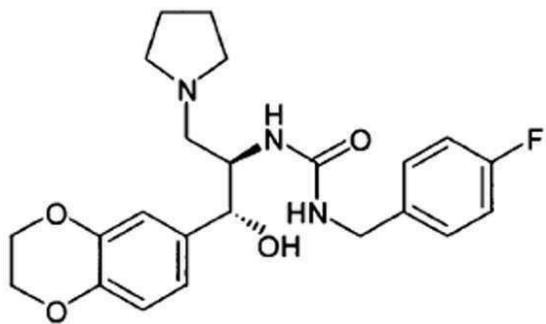


[0581]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 5H), 2.6-2.7 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.0 (br, 1H), 6.6-6.9 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 5 H); C₂₃H₂₉N₃O₄에 대한 MS m/z 412.2 [M+H]⁺

[0583]

실시예 3A2. 화합물 17: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-플루오로벤질)우레아의 제조

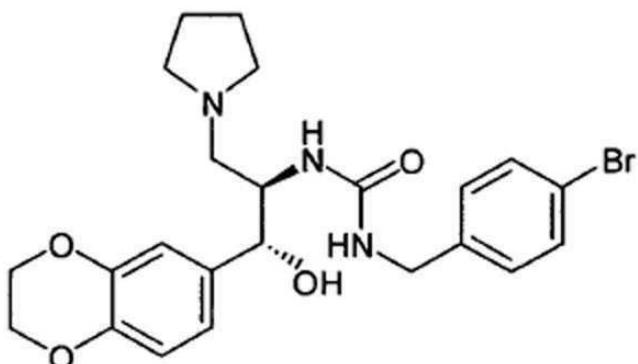


[0584]

[0585] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4–2.6 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.0–4.1 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.6–7.1 (m, 7H); $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$ 애 대한 MS m/z 430.2 [$\text{M}+\text{H}$].

[0586]

실시예 3A3. 화합물 40: 1-(4-브로모벤질)-3-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)우레아의 제조

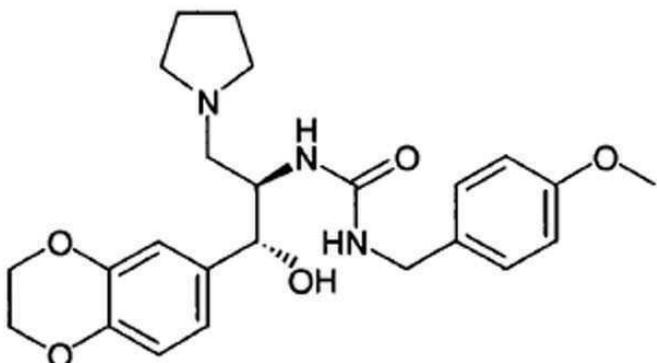


[0587]

[0588] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4–2.8 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.1–4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.6–5.8 (br, 1H), 6.8–7.0 (m, 3H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 애 대한 MS m/z 490 [M], 491 [$\text{M}+\text{H}$], 492 [$\text{M}+2$].

[0589]

실시예 3A4. 화합물 41: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(피롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-메톡시벤질)우레아의 제조

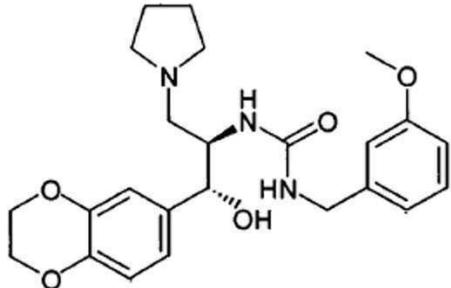


[0590]

[0591] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4–2.6 (m, 6H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.5–5.7 (br, 1H), 6.6–6.8 (m, 5H), 7.1 (d, 2H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ 애 대한 MS m/z 442.2 [$\text{M}+\text{H}$]

[0592]

실시예 3A5. 화합물 80: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(3-메톡시벤질)우레아의 제조



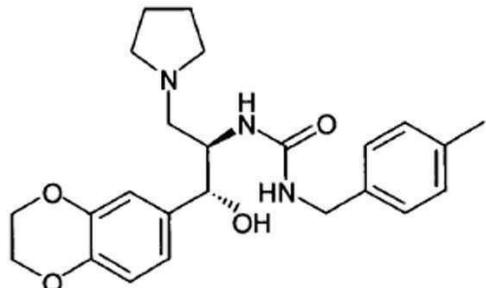
[0593]

[0594]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4–2.6 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.1–4.2 (s, 6H), 4.8 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 5.2–5.4 (br, 1H), 6.6–6.8 (m, 6H), 7.2 (dd, 1H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z 442.2 [M+H]

[0595]

실시예 3A6. 화합물 42: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-메틸벤질)우레아의 제조



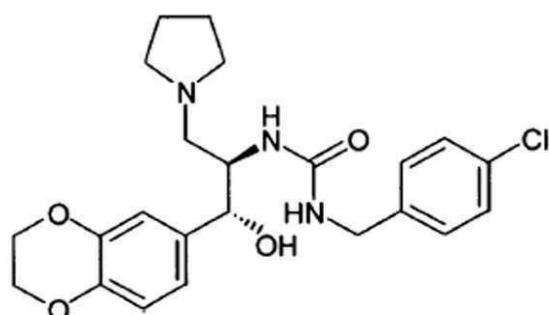
[0596]

[0597]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.4–2.6 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (d, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.4–5.6 (br, 1H), 6.7–7.1 (m, 7H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 426.2 [M+H]

[0598]

실시예 3A7. 화합물 43: 1-(4-클로로벤질)-3-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)우레아의 제조



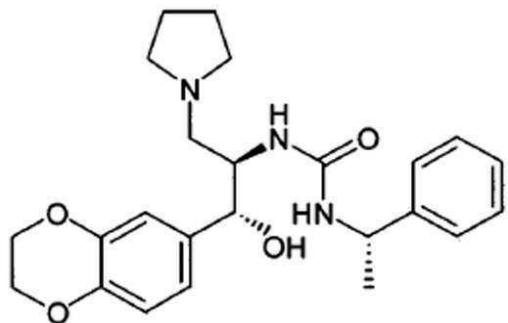
[0599]

[0600]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.5–2.7 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 6H), 4.8 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.4–5.5 (br, 1H), 6.7–6.9 (m, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.3 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{ClO}_4$ 에 대한 MS m/z 446

[M+H]₊, 447.5 [M+2].

[0601] 실시예 3A8. 화합물 10: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디하드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-((S)-페닐에틸)우레아의 제조

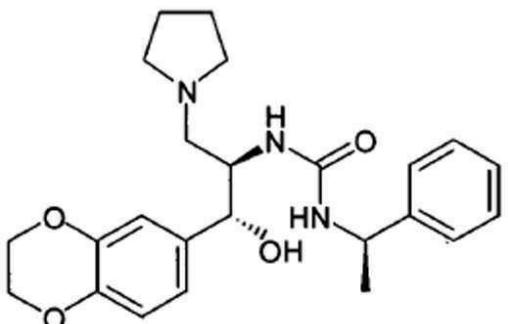


[0602]

[0603] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (d, 3H), 1.6 (s, 4H), 2.2–2.5 (m, 4H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.5 (m, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.1–5.3 (br, 1H), 6.6–6.9 (m, 3H), 7.2–7.4 (m, 5H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 426.2 [M+H]₊.

[0604]

실시예 3A9. 화합물 286: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디하드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-((R)-1-페닐에틸)우레아의 제조

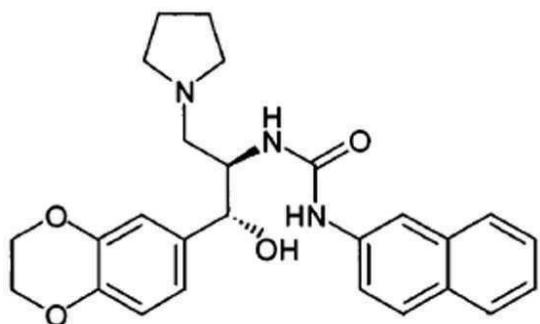


[0605]

[0606] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.3 (d, 3H), 1.7 (s, 4H), 2.2–2.6 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.6–4.7 (m, 2H), 5.3 (d, 1H), 5.6–5.7 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2–7.4 (m, 5H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 426.0 [M+H]₊.

[0607]

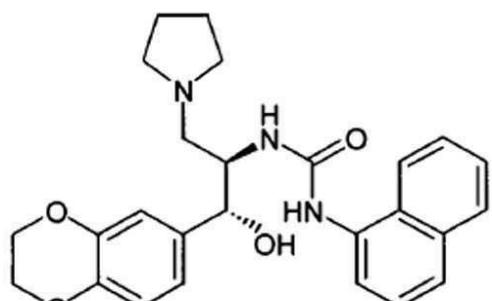
실시예 3A10. 화합물 69: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디하드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아의 제조



[0608]

[0609] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4–2.8 (m, 6H), 4.1 (s, 5H), 4.8 (s, 1H), 6.0 (d, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1–7.8 (m, 7H); $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 448.1 [$\text{M}+\text{H}$].

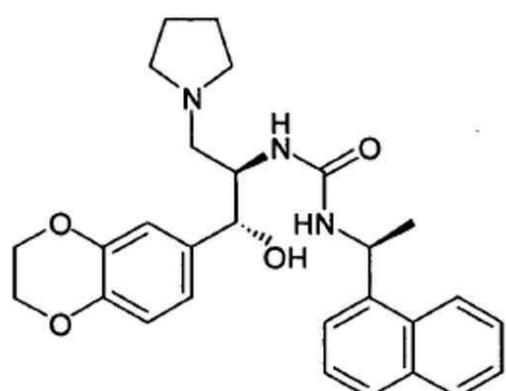
[0610] 실시예 3A11. 화합물 288: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(나프탈렌-1-일)우레아의 제조



[0611]

[0612] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4 (s, 4H), 2.6 (d, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.2–7.6 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (d, 1H); $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 448.1 [$\text{M}+\text{H}$].

[0613] 실시예 3A12. 화합물 71: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-((S)-1-(나프탈렌-1-일)에틸)우레아의 제조

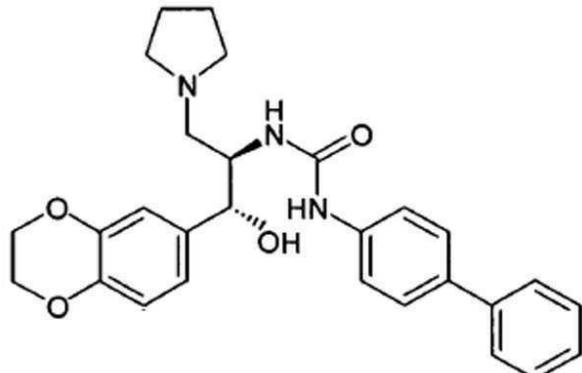


[0614]

[0615] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (s, 4H), 1.5 (d, 3H), 2.3 (s, 4H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.9 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.7 (s, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.3 (br, 1H), 5.5 (br, 1H), 6.6 (m, 3H), 7.4–7.6 (m, 4H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.1 (d, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 476.2 [$\text{M}+\text{H}$].

[0616]

실시예 3A13. 화합물 70: 1-(비페닐-4-일)-3-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)우레아의 제조



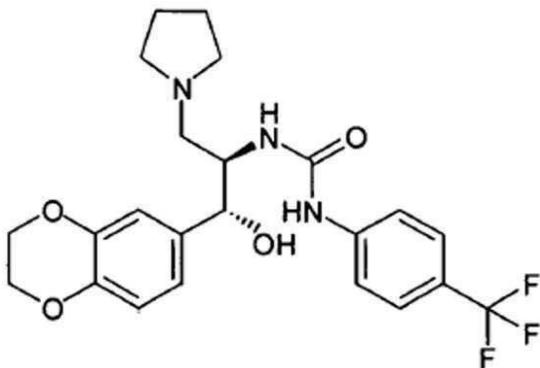
[0617]

[0618]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.6-2.8 (m, 6H), 4.1 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.9 (br, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 9H); $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 474.1 [M+H].

[0619]

실시예 3A14. 화합물 81:
1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



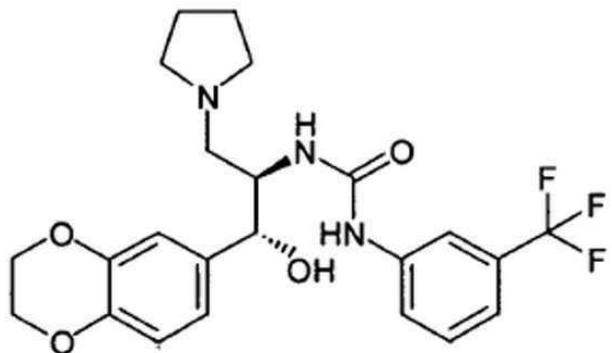
[0620]

[0621]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.7 (m, 6H), 4.0 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 465.97 [M+H].

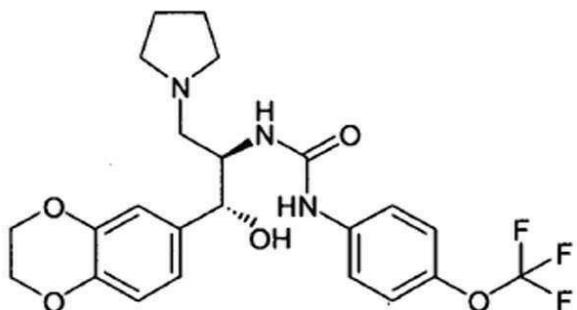
[0622]

실시예 3A15. 화합물 68:
1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



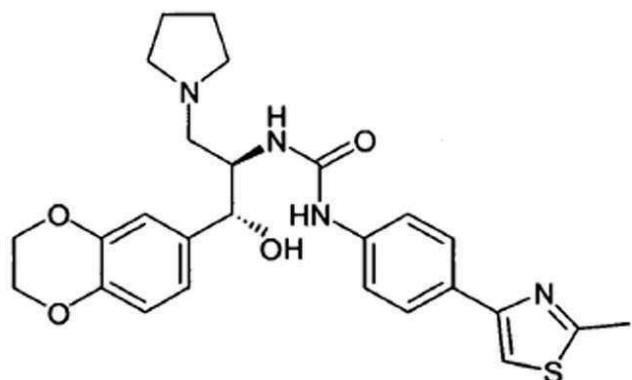
[0624] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.5–2.9 (m, 6H), 4.0 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2–7.6 (m, 4H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 466.0 [$\text{M}+\text{H}$].

[0625] 실시예 3A16. 화합물 82:
1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아의 제조



[0627] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4–2.7 (m, 6H), 4.0 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.2 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z 481.5 [M], 482.5 [$\text{M}+\text{H}$].

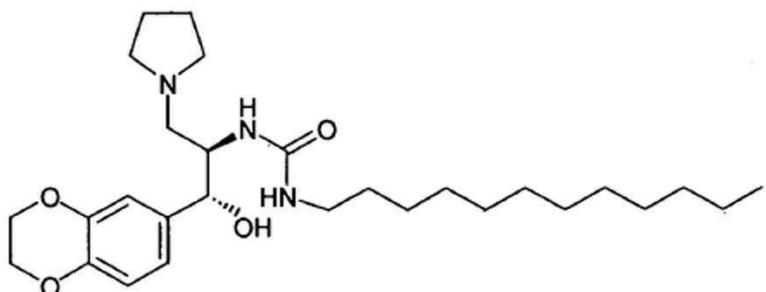
[0628] 실시예 3A17. 화합물 133: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)우레아의 제조



[0630] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4–2.7 (m, 6H), 2.7 (s, 3H), 4.1 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.7 (d, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 MS m/z

대한 MS m/z 494.9 [M+H].

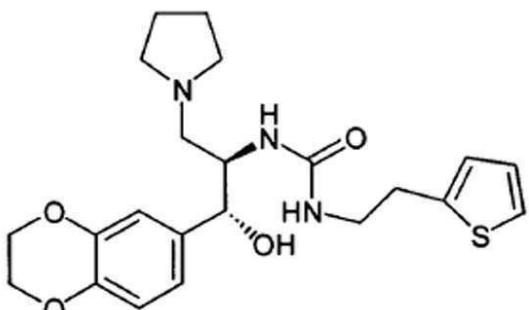
실시예 3A18. 화합물 7: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[3][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(페롤리딘-1-일)프로판-2-일)-3-도네실우레아의 제조



[0632]

[0633] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.9 (t, 3H), 1.3 (br, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.8 (s, 4H), 2.5–2.7 (m, 6H), 3.1 (q, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (s, 4H), 4.4 (br, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.7–6.8 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 MS m/z 489.7 [$\text{M}+\text{H}]$, 490.9 [$\text{M}+2$].

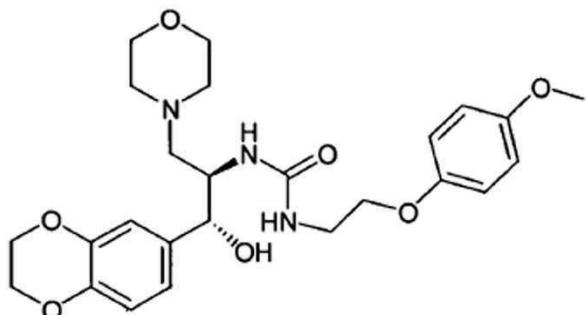
[0634] 실시예 3A19. 화합물 287: 1-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로
1-일)프로판-2-일)-3-(2-(티오펜-2-일)에틸)우레아의 제조



[0635]

[0636] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.5–2.7 (m, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.8 (q, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 2H), 4.9 (d, 1H), 6.7–6.8 (m, 3H), 6.9 (d, 1H), 6.9 (dd-1H), 7.1 (d, 1H); $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 MS m/z 432.1 [M+H].

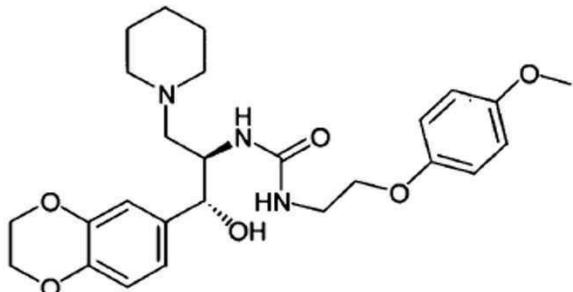
[0637] 실시예 3A20. 화합물 257: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-모르폴리노프로판-2-일)-3-(4-메톡시페녹시)프로판아미드의 제조



[0638]

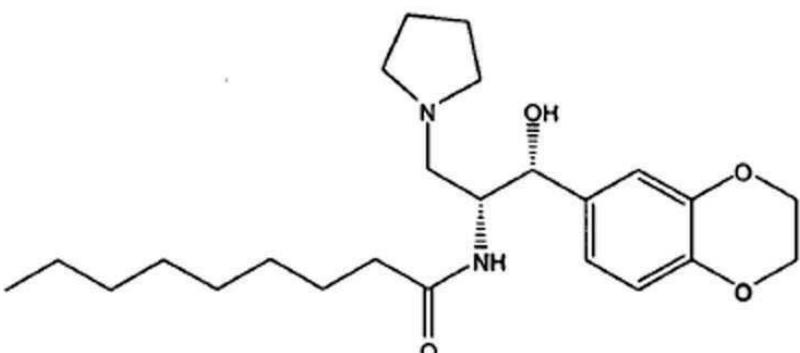
[0639] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.4–2.6 (m, 7H), 2.7 (dd, 1H), 3.5–3.7 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 4–4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.2–4.3 (m, 1H), 4.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7–6.9 (m, 7H); $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ 에 대한 MS m/z 473.1 [$\text{M}+\text{H}$].

[0640] 실시예 3A21. 화합물 261: N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[β][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(피페리딘-1-일)프로판-2-일)-3-(4-메톡시페녹시)프로판아미드의 제조



[0641] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (br, 2H), 1.6 (br, 4H), 2.2–2.8 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.0–4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.2–4.3 (m, 1H), 4.9 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.7–6.9 (m, 7H); $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 MS m/z 471.1 [$\text{M}+\text{H}$].

[0643] 실시예 4: 화합물 A (N-((1R,2R)-1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-히드록시-3-(파롤리딘-1-일)프로판-2-일)노난아미드)는 마우스 모델에서 PKD를 효과적으로 억제함



[0645] 설계: 화합물 A를 jck 마우스에게 생후 26일령부터 64일령까지 먹이(0.225%의 화합물 A가 분말 형태의 표준 식이 사료와 혼합됨)로 자유롭게 식이하게 하여 투여하였다. 대조군 jck 마우스는 생후 26일령부터 64일령까지 대조군 분말 식이를 섭취하게 하였다. 생후 63일령에, 동물을 대사성 우리(metabolic cage)로 옮겨 24시간 동안 소변을 회수하였다. 생후 64일령에, 동물을 CO_2 투여에 의해 희생시켰다. 혈청 분리를 위해 심장 천자(heart puncture)에 의해 채혈하였다. 신장을 분리하고 이동분한 후, 파라핀 포매(paraffin embedding) 및 H&E 염색을 위하여 각 신장의 반을 PBS에 녹인 4% 파라포름알데하이드에서 밤새 고정시켰다.

[0646] 결과:

[0647] 결과는 하기의 표1에 요약하고, 하기에서 논의한다.

표 1

[0648]

표1. 결과의 요약. 먹이 중 0.225% 화합물 A, 26-64일령						
동물들의 수	성별	투여량 (mg/kg)	체중 (g)	K/BW 비 (%)	낭포 용적	
					(% BW)	BUN (mg/dL)
9	M	운반체	22.03±1.58	7.55±1.65	2.86±1.04	90.11±10.02
9	M	처리	18.43±1.82*	4.46±0.46*	0.88±0.23*	39.25±10.70*
10	F	부형제	19.20±1.80	4.94±0.73	1.22±0.41	50.50±14.32
10	F	처리	15.93±1.65*	3.57±0.58*	0.58±0.29*	34.67±9.41*

*: 대조군과 비교하여 $p<0.05$ (양측검정(2-tailed t-test))

[0649]

신장 무게 및 체중

[0650]

희생시에 총 체중 및 신장 무게를 측정하였다. 통계적으로 유의한 총 체중의 감소를 표시하였다(p -값<0.05, 양측검정). 처리된 동물들의 경우, 신장 무게/체중의 비율에서 유의한 차이가 또한 관찰되었으며(p -값<0.05, 양측검정), 이는 약물의 효능을 보여주는 것이다.

[0651]

낭포 용적:

[0652]

처리된 동물 및 대조군 동물로부터 신장의 조직 절편에서의 낭종 면적 퍼센트를 정량화하고 신장 무게/체중의 비율을 곱하여 낭포 부피를 측정하였다. 처리된 동물들의 경우 낭종 부피의 유의한 감소가 관찰되었다(p -값<0.05, 양측검정).

[0653]

신장 기능:

[0654]

희생시에 동물로부터 유래한 혈청 시료에서 혈액 요소 질소(blood urea nitrogen, BUN) 농도를 측정하였다. BUN 농도는 처리하지 않은 대조군에서는 상승한 반면, 처리된 동물들은 BUN 농도의 유의한 감소를 나타내었다(p -값<0.05, 양측검정).

[0655]

결론:

[0656]

신장 무게/체중의 비율 및 낭종 부피에서 측정된 바와 같이, 먹이 중에 0.225%로 화합물 A를 투여한 결과 통계학적으로 유의하게 낭포성 질환이 감소되었다. 이와 함께, 대조군 대비 처리된 동물들에서 신장 기능의 개선이 수반되었다. 이러한 개선은 수컷 및 암컷 모두에서 관찰되었다. 그러므로, 이러한 결과들은 글루코실세라마이드 합성효소의 억제가 다양성 신질환을 치료하는 효과적인 전략임을 입증한다.

[0657]

본 발명은 특히 실시 구체예를 참조로 나타내고 기재되어 있지만, 형식 및 상세한 설명에서의 다양한 변화는 특허청구범위에 의해 포함되는 발명의 범위를 벗어나지 않고 만들어질 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다.