



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년11월29일
 (11) 등록번호 10-1677945
 (24) 등록일자 2016년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/055 (2006.01) A61K 31/03 (2006.01)
 A61K 31/065 (2006.01) A61P 13/02 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7023462(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2009년03월13일
 심사청구일자 2014년08월22일
 (85) 번역문제출일자 2014년08월22일
 (65) 공개번호 10-2014-0119149
 (43) 공개일자 2014년10월08일
 (62) 원출원 특허 10-2010-7021875
 원출원일자(국제) 2009년03월13일
 심사청구일자 2014년03월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/037128
 (87) 국제공개번호 WO 2009/151695
 국제공개일자 2009년12월17일
 (30) 우선권주장
 61/036,294 2008년03월13일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 Archiv der Pharmazie Chemistry in Life
 Sciences, 2006, vol. 339, pp. 547~558
 JP2006517920 A

(73) 특허권자
 웰스태트 테러퓨틱스 코포레이션
 미합중국 메릴랜드 20878, 개더스버그, 클로퍼 로
 드 930
 (72) 발명자
 오네일 제임스 덴넨
 미국, 20854 메릴랜드, 프레더릭, 하우킨스 컬트
 놀스 6309
 바마트 마이클 케이.
 미국, 20854 메릴랜드, 포토맥, 폭스 런 로드
 8310
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인세신

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 강덕희

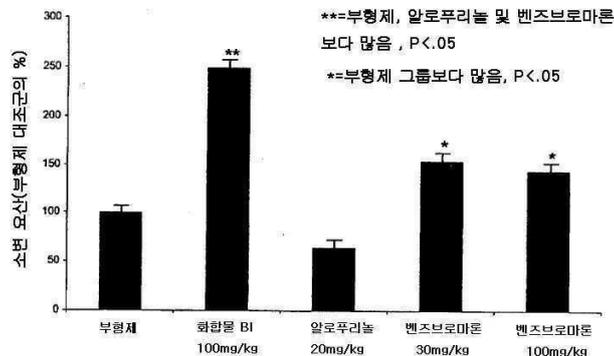
(54) 발명의 명칭 **화합물 및 요산을 감소시키기 위한 방법**

(57) 요약

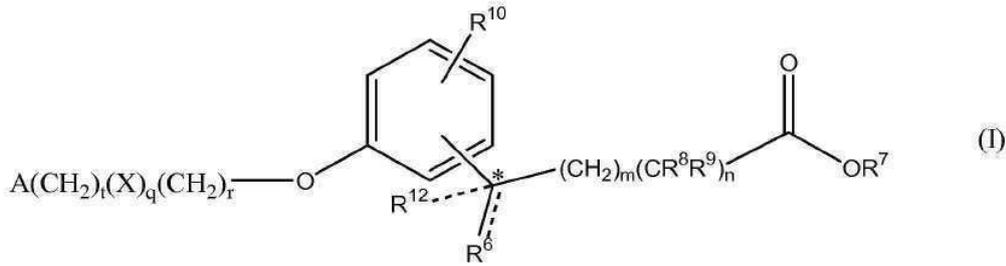
다음의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여 함으로써, 포유동물 대상의 요산은 감

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



소되거나 요산 배출이 증가된다:



상기 화학식 I에서, m은 0,1,2,3 또는 4이고; n은 0 또는 1이며; m+n은 4 이하이고; t는 0 또는 1이며; q는 0 또는 1이고; r은 0, 1 또는 2이다. R⁶은 수소, 메틸 또는 에틸이고 R¹²는 수소 또는 메틸이거나, R⁶은 히드록시이고 R¹²가 수소이거나, R⁶은 O이고 R¹²가 부존재하거나, R⁶ 및 R¹²는 함께 -CH₂CH₂-이다. R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다. R⁸ 및 R⁹ 중 하나가 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다. R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이거나 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시이다. X는 C(O)이고 r은 0이며 t는 0이거나; X는 NH(R¹¹)이며, 여기서 R¹¹이 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다. A는 할로, 히드록시, 메틸, 에틸, 퍼플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 및 퍼플루오로메톡시로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환되거나, 비치환된 페닐; 또는 N, S 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 고리 헤테로 원자를 갖는 5 또는 6 원의 헤테로 방향족 고리(여기서, 상기 헤테로 방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 I의 화합물의 나머지에 공유결합되어 있다); 또는 3 내지 6개 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(여기서, 상기 시클로알킬은 비치환되거나 또는, 1 또는 2개의 고리 탄소가 메틸 또는 에틸에 의해 독립적으로 일치환된다)이다. 화학식 I의 화합물의 요산-저하 효과가 통풍, 고요산혈증, 고요산혈증의 진단을 관례상 정당화시키는 수준을 충족시키지 못하는 요산의 증가된 수준, 신장기능 장애, 신장 결석, 심혈관 질환, 심혈관 질환을 증가시킬 위험, 중앙 용해 증후군, 인지 장애 및 조발성 고혈압을 포함하는 다양한 질환을 치료하거나 예방하는데 사용된다.

(72) 발명자

본 볼스텔 리드 더블유.

미국, 20854 메릴랜드, 포토맥, 폭스 런 로드 8310

샤르마 샤리니

미국, 20877 메릴랜드, 게이더스버그, 브리스톨 다운스 드라이브 211

아루드찬드란 라마찬드란

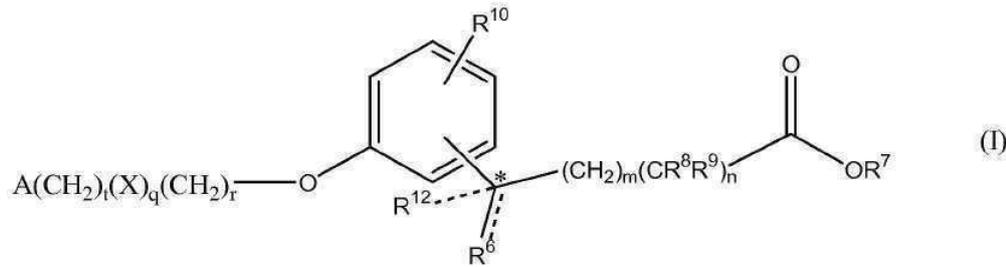
미국, 20876 메릴랜드, 저먼타운, 문리지 드라이브 19317

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 포유 동물 대상에서, 통풍, 고요산혈증, 신장기능 장애, 신장 결석, 중앙 용해 증후군, 및 조발성 고혈압으로 이루어진 군에서 선택된 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 약제학적 조성물:



상기 식에서,

m은 0,1,2,3 또는 4이고;

n은 0 또는 1이며;

m+n은 4 이하이고;

t는 0이며;

q는 0 또는 1이고;

r은 0 또는 1이며;

R⁶은 수소, 메틸 또는 에틸이고 R¹²는 수소 또는 메틸이거나, R⁶은 히드록시이고 R¹²가 수소이거나, R⁶은 O이고 R¹²가 부존재하거나, 또는 R⁶ 및 R¹²는 함께 -CH₂CH₂-이고;

R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며;

R⁸ 및 R⁹ 중 하나가 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나가 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고;

R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이거나 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시이며;

q가 1이면, X는 C(O)이고 r은 0이며;

A는 할로, 히드록시, 메틸, 에틸, 퍼플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 및 퍼플루오로메톡시로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환되거나, 비치환된 페닐; 또는

3 내지 6개 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬이고, 여기에서, 상기 시클로알킬은 비치환되거나, 1 또는 2개의 고리 탄소가 메틸 또는 에틸에 의해 독립적으로 일치환된다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 A는 할로, 히드록시, 메틸, 에틸, 퍼플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 및 퍼플루오로메톡시로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환되거나 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 A는 2,6-디메틸페닐인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4

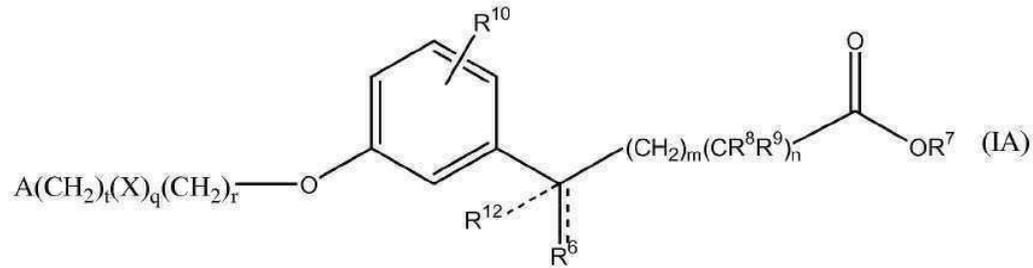
제 1항에 있어서, 상기 r은 1이고, q는 0인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 R¹⁰은 메톡시인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IA로 나타내지는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



상기 식에서,

m은 0,1,2,3 또는 4이고;

n은 0 또는 1이며;

m+n은 4 이하이고;

t는 0이며;

q는 0 또는 1이고;

r은 0 또는 1이며;

R⁶은 수소, 메틸 또는 에틸이고 R¹²는 수소 또는 메틸이거나, R⁶은 히드록시이고 R¹²가 수소이거나, R⁶은 O이고 R¹²가 부존재하거나, R⁶ 및 R¹²는 함께 -CH₂CH₂-이고;

R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며;

R⁸ 및 R⁹ 중 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며;

R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시이고;

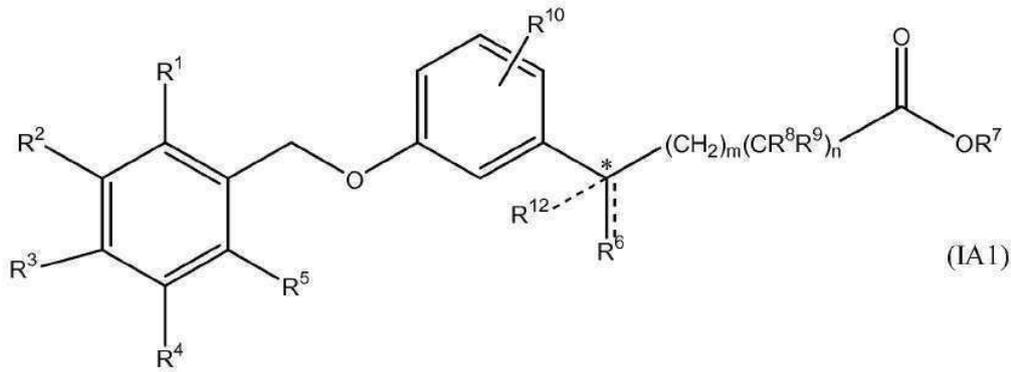
q가 1이면, X는 C(O)이고 r은 0이며;

A는 할로, 히드록시, 메틸, 에틸, 퍼플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 및 퍼플루오로메톡시로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환되거나, 비치환된 페닐; 또는

3 내지 6개 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬이고, 여기에서, 상기 시클로알킬은 비치환되거나, 1 또는 2개의 고리 탄소가 메틸 또는 에틸에 의해 독립적으로 일치환된다.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 화합물은 다음의 화학식 IA1으로 나타내지는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



상기 식에서,

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5 중 두 개가 수소, 할로, 히드록시, 메틸, 에틸, 퍼플루오로메틸, 메톡시, 에톡시 및 퍼플루오로메톡시로 이루어지는 그룹으로부터 선택되며, 나머지는 수소이고;

m 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

n 은 0 또는 1이며;

$m+n$ 은 4 이하이며;

R^6 은 수소, 메틸 또는 에틸이고 R^{12} 는 수소 또는 메틸이거나, R^6 은 히드록시이고 R^{12} 가 수소이거나, R^6 은 O 이고 R^{12} 가 부존재하거나, R^6 및 R^{12} 는 함께 $-CH_2CH_2-$ 이고;

R^7 은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며;

R^8 및 R^9 중 하나가 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고;

R^{10} 은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시이다.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 R^1 은 메틸이고, R^5 는 메틸인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:

4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산;

3-(2,6-디메틸벤질옥시)-페닐아세트산; 및

4-3-(2,6-디메틸벤질옥시)-페닐)-4-히드록시부탄산.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 화합물이 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:

2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세트산;

4-(3-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;

- 4-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;
- 4-(3-(2-플루오로-6-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;
- 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산;
- 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산;
- 메틸 3-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-옥소프로파노에이트;
- 5-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-5-옥소펜탄산;
- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-옥소아세트산;
- 5-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)펜탄산;
- 3-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산;
- 2-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)아세트산;
- 4-(3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;
- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산;
- 2-(3-(4-트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트산;
- 2-(3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트산;
- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산;
- 2-(3-(3,5-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산;
- 2-(3-(2,4-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산;
- 2-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)아세트산;
- 2-(3-(벤질옥시)페닐)아세트산;
- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산;
- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산;
- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판산;
- 1-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)시클로프로판카복실산; 및
- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)아세트산.

청구항 11

제 6항에 있어서, 상기 화합물이 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:

- 4-(3-(시클로프로필메톡시)페닐)-4-옥소부탄산;
- 4-(3-(2,6-디메틸벤조일옥시)페닐)-4-옥소부탄산; 및
- 2-(3-(2-클로로-6-메틸벤질옥시)페닐)아세트산.

청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 화합물이 다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:

- 4-(4-(벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;
- 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;
- 4-(4-(2,5-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;

4-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;
 4-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)-3-메톡시페닐)-4-옥소부탄산;
 2-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산; 및
 2-(2-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 대상은 인간인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 대상에서 상기 질환을 치료 또는 예방하는데 유효한 조합된 양으로, 알로푸리놀(allopurinol), 페복소스타트(febuxostat), 옥시푸리놀(oxypurinol), 퓨리케이스(Puricase)/PEG-요산분해효소(PEG-uricase), 설핀피라존(sulfinpyrazone), 프로베네시드(probenecid), 로살탄(losartan), 페노피브레이트(fenofibrate), 벤즈브로마론(benzbromarone), 및 아토르바스타틴(atorvastatin)으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 다른 요산 저하제와 조합하여 투여하기 위해 제형화되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 다른 요산 저하제는 단독으로 투여될 때의 통상의 치료학적 투여량보다 적은 양으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 청구항 1의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염과 상기 적어도 하나의 다른 요산 저하제를 함께 혼합하여 혼합물을 형성하고, 상기 혼합물을 상기 대상에 투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 청구항 1의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염과 상기 적어도 하나의 다른 요산 저하제는 혼합물을 형성하도록 함께 혼합되지 않고, 상기 대상에 독립적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 경구 투여용으로 제형화되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 19

다음으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염:

2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세트산;
 2-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)아세트산;
 4-(3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;
 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산;
 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산;
 2-(3-(3,5-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산;
 2-(3-(2,4-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산;
 2-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)아세트산;
 2-(2-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산;
 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산;

- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산;
- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판산;
- 1-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)시클로프로판카복실산;
- 2-(3-(2-클로로-6-메틸벤질옥시)페닐)아세트산; 및
- 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)아세트산.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화합물 및 요산을 감소시키기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 요산의 상승된 수준(levels)에 따라 일어나는 질병은 크게 두 가지 범주: 요산 결정의 침전에 의해 일어나는 질병과 가용성 요산의 병리적 효과와 관련된 질병으로 나누어진다. 통풍성 관절염(Gouty arthritis)은 전자의 전형적인 예이다. 신장(kidney) 내에 요산염(urate)이 퇴적되는 것은 또한 신장 기능장애(renal dysfunction)의 일반적인 원인이다. 가용성 요산의 증가된 수준은 심혈관(cardiovascular) 및 신장 질병을 포함하는, 다양한 질환과 관계되어 있다.

[0003] 통풍(Gout)은 신체 내 하나 이상의 관절의 염증으로 가장 흔하게 나타나며, 가벼운 정도에서부터 심한 정도까지의 통증을 나타낸다. 이러한 일들은 간헐적(episodic) 및/또는 만성적(chronic)일 수 있다. 시간 경과에 따라 통풍은 연골(cartilage) 및 뼈의 파괴, 요산 결정 침전물(deposits)의 성장, 신장 통증 및 신장 결석(kidney stones)뿐만 아니라 기능 장애를 가져온다. 통풍은 다른 장기(organs)에도 영향을 미칠 수 있다.

[0004] 통풍은 고요산혈증(hyperuricemia)과 그에 따른 조직, 관절, 신장 및 다른 장기에서의 요산 결정의 형성 및 침전에 의해 일어난다. 요산은 정상 세포 대사(normal cell metabolism) 및 음식 및 음료의 몇몇 유형으로부터 비롯된다. 과도한 수준의 요산은 너무 많은 요산 생성, 신장에 의한 손상된 클리어런스(또는 과도한 생성 및 클리어런스 손상(impaired clearance)의 결합) 및 또한 기타 건강 상태를 위해 복용된 몇몇 형태의 약(예로는, 이뇨제(diuretics), 피라진아마이드(pyrazinamide), 사이클로스포린(cyclosporine), 낮은-투여량의 아스피린(low-dose aspirin), 니코틴산(nicotinic acid) 및 레보도파(levodopa)가 있다)에 의한 손상된 클리어런스의 결과이다.

[0005] 알코올 중독(alcoholism), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 폐암(lung cancer), 종양-용해 증후군(tumor-lysis syndrome), 흡연(smoking), 건선(psoriasis), 비만(obesity), 신장 기능장애(kidney dysfunction), 울혈 심부전증(congestive heart failure), 기아(starvation), 빈혈(anemia), 고혈압(high blood pressure), 당뇨병(diabetes), 부동상태(immobility), 레슈-니한 증후군(Lesch-Nyhan Syndrome), 다운 증후군(Down syndrome), 및 갑상선(thyroid)과 부갑상선(parathyroid)의 기능 장애를 포함하는 많은 유형들의 건강 질환이 또한 고요산혈증 및 통풍에 기여할 수 있다.

[0006] 통풍은 진행 정도로 보아 심각한 증상에 기반하여 네 개의 범주들로 일반적으로 나누어진다:

[0007] 1) 무증상(Asymptomatic) 상태. 혈액 내에 요산의 수준이 상승되지만, 어떠한 명시적인 증상은 없음.

[0008] 2) 급성 통풍성 관절염(arthritis): 종종 하나의 관절(일반적으로 엄지 발가락)에서 그 후 다른 관절을 포함하여, 갑작스런 증상의 발병. 증상은 통증(pain), 부기(swelling), 적열(redness) 및 발열(fever)을 포함함.

- [0009] 3) 간헐기 통풍(Intercritical gout): 통풍 발작(gout attacks) 사이의 무증상 시기.
- [0010] 4) 만성 결절성 통풍(Chronic tophaceous gout): 빈번한 발작, 관절의 지속적인 가벼운 통증과 염증, 연골 및 뼈의 파괴, 요산 결정 침전물의 성장, 신장 기능장애 및 신장 결석을 포함할 수 있는 만성 상태.
- [0011] 통풍의 급성 증상을 치료하는데 현재 사용되는 약제에는 비스테로이드성 소염성 약(nonsteroidal antiinflammatory drugs), 콜히친(colchicine) 및 코르티코스테로이드(corticosteroids)가 있다. 이러한 모든 약제들은 경한 정도에서 심한 정도까지의 부작용을 유발할 수 있다. 이러한 급성 증상들에 대한 인터류킨 1(Interleukin 1)과 같은 염증성 사이토카인에 대한 항체 및 길항제(antagonists)를 포함하는 다른 치료제가 연구되고 있다.
- [0012] 다른 유형의 약제들이 요산의 수준을 감소시켜 장래 발병의 발생률 또는 심각도를 감소시키는 것을 시도하기 위하여 사용된다. 약제의 주요한 세 부류는 크산틴으로부터 요산의 생성을 감소시키는 크산틴(xanthine) 옥시다아제 억제제(예를 들면, 알로푸리놀(allopurinol)); 요산 운반체(transporter) 1(URAT1)의 억제를 통해 세뇨관(renal tubules) 내에 분비된 요산의 재흡수(reuptake)를 억제시킴으로써 요산의 배설을 향상시키려고 하는 요산 배설촉진제(Uricosuric agents)(예를 들면, 설핀피라존(sulfipyrazone), 프로베네시드(probenecid), 벤조브로마론(benzbromarone) 및 로살탄(losartan))(2007, 01. 11 공개된 US 특허출원 공개공보 No. 2007/0010670, (Japan Tobacco Inc.) 참조) 또는 요산 재흡수의 다른 요소들; 및 요산 분해효소 예를 들어, PURICASE (Savient's pegylated recombinant mammalian uricase)와 같은 폐길화-요산 분해효소(pegylated-uricase)이다. 또한, 이들 약제는 종종 중대하고(significant) 또한 바람직하지 못한(undesirable) 부작용을 초래한다. 예를 들면, 알로푸리놀(allopurinol)은 유럽에서 매년 적어도 100명의 스테븐-존슨(Stevens-Johnson)/독성 표피 괴사-용해(Toxic Epidermal Necrolysis) 환자와 대략 30명의 사망자를 야기한 것으로 보고되고 있다(Halevy et al., Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am Acad Dermatol. 58(1):25-32, 2008). 프로베네시드 및 벤조브로마론은 벤조브로마론의 경우에 간부전(liver failure) 등의, 바람직하지 못한 부작용 때문에, 많은 나라에서 시판금지되었다. 짐작컨대 부작용 및/또는 장점 결여로 인하여, 이러한 약을 복용하는 환자 순응성(Patient compliance)이 매우 불량한 것으로 보고되어 있다(A. A. Reidel et al. "Compliance with Allopurinol Therapy among Managed Care Enrollees with Gout: A Retrospective Analysis of Administrative Claims." Journal of Rheumatology 2004; 31 :1575-1581).
- [0013] 미국에서 500만이 넘는 사람이 통풍을 앓고 있다(National Health and Nutrition Examination Survey 111, 1988-1994). 1999년 미국에서 고요산혈증 및 통풍의 유병률은 1,000명 당 41명이고, 영국에서는 1,000명 당 14명으로 보고되었다(T.R. Mikuls et al., "Gout Epidemiology: Results for the UK General Practice Research Database, 1990-1999." Annals of the Rheumatic Diseases 2005; 64:267-272). 그 후의 보고들은 U.S, U.K. 및 다른 나라들에서의 유병률이 꾸준히 증가해왔음을 나타낸다(K. L. Wallace et al., "Increasing Prevalence of Gout and Hyperuricemia over 10 Years Among Older Adults in a Managed Care Population." Journal of Rheumatology 2004; 31 : 1582-1587). 보다 최근의 데이터는 현재 500 만명 보다 훨씬 많은 미국인들이 진단가능한 통풍을 앓고 있다는 것을 제시한다(E. Krishnan et al., "Gout in Ambulatory Care Settings in the United States." Journal of Rheumatology 2008; 35(3): 498-501).
- [0014] 고요산혈증 및 통풍은 특히 장기 이식을 받는 사람에게 중요한 문제이다(Stamp, L., et al, "Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem", Drugs (2005) 65(18): 2593-2611). 요산은 종종 신장 이식을 받은 환자에게서 상승되고, 또한 사이클로스포린(cyclosporine)과 같은 통상의 면역억제제(immunosuppressive drugs)가 특히 심각한 고요산혈증을 일으킨다. 이식 환자에 있어서, 알로푸리놀(allopurinol)은 아자티오프린(azathioprine) 등의 몇몇 면역억제제(immunosuppressants)와의 상호작용(interactions) 및 이 결합에 의해 야기된 골수기능부전(bone marrow failure)으로 인해 사용이 금지된다(contra-indicated). 게다가, 상승된 요산은 이식 실패에 기여할 수 있다(Armstrong, K.A. et al., "Does Uric Acid Have a Pathogenetic Role in Graft Dysfunction and Hypertension in Renal Transplant Patients?" Transplantation (2005) 80(11): 1565-1571). 따라서, 이식을 받은 사람에게서 고요산혈증을 감소시키는 안전한 약제가 매우 절실히 요청된다.
- [0015] 상승된 가용성 요산과 관련된 질병은 종종 관(vascular)의 문제를 포함한다: 고혈압(hypertension) (Sundstrom et al., Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension. 45(1):28-33, 2005), 경계성준고혈압(prehypertension) (Syamela, S. et al.,

Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens.* 25 (8) 1583-1589, (2007), 죽상동맥경화증(atherosclerosis) (Ishizaka et al., Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* (5): 1038-44, 2005), 말초 동맥 질환(peripheral artery disease) (Shankar, A. et al., Association between serum uric acid level and peripheral artery disease. *Atherosclerosis* doi 10: 1016, 2007), 혈관 염증(vascular inflammation) (Zoccali et al., Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 17(5): 1466-71, 2006), 심부전(heart failure) (Strasak, A.M. et al., Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A prospective, long-term study of 83,683 Austrian men, *Clin Chem.* 54 (2) 273-284, 2008; Pascual-Figal, Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2006 Oct 23; [Epub ahead of print]; Cengel, A., et al., "Serum uric Acid Levels as a Predictor of In-hospital Death in Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure." *Acta Cardiol.* (Oct. 2005) 60(5): 489-492), 심근경색증(myocardial infarctions) (Strasak, A.M. et al.; Bos et al., Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke.* 2006 Jun; 37(6): 1503-7), 신장 기능장애(renal dysfunction) (Cirillo et al., Uric Acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 17(12 Suppl 3):S165-8, 2006; Z. Avram and E. Krishnan, Hyperuricemia - where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*, 47(7): 960-964, 2008), and strokes (Bos et al., 2006). 요산은 직접적으로 혈관내피 손상(endothelial dysfunction)을 일으킨다(Kanellis, et al., Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* 25(1):39-42, 2005; Khosla et al., Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 67(5): 1739-42, 2005). 어린이와 성인에서, 조발성 고혈압은 혈청 요산 상승과 관련이 있으며, 알로푸리놀에 의한 요산의 감소는 이들 환자들에서 혈압을 감소시킨다.(Feig and Johnson, The role of uric acid in pediatric hypertension. *J Ren Nutrition* 17(1): : 79-83, 2007; D. I. Feig et al., Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 300(8):924-932, 2008.). Feig 등은 또한, 이것은 새로운 치료 접근이지만 요산을 낮추는 기존 약들의 부작용은 이들 약들의 용도를 제한하거나 또는 방해할 수 있다는 점을 언급하고 있다. 고요산혈증은 이들 조건들의 모두에서 독립 위험 인자이다.

[0016]

상승된 가용성 요산은 또한 염증반응과 연관이 있거나 또는 염증반응을 직접적으로 일으킨다. 예를 들면, 요산은 유기산 운반체들, 특히 요산염 운반체 URAT1을 통해서 혈관 평활근세포안으로 운반되고, 이어서 혈관 평활근세포를 자극하여 C-반응성 단백질, MCP-1 및 기타 사이토카인들을 생성하며, 이에 의해, 증식 및 아테롬성 동맥경화증과 관련된 기타 변화들을 자극하며 (Price 등, 인간의 혈관 평활근세포들이 요산염 운반체를 발현한다. *J. Am Soc Nephrol.* 17(7):1791-5, 2006; Kang 등, 요산이 기능성 요산염 운반체를 통하여 세포에 들어가 혈관 평활근세포증식을 일으킨다. *Am J Nephrol.* 2005 25(5):425-33(2005); Yamamoto 등, 알로푸리놀이 자연발증 고혈압 쥐에서의 내경동맥 결찰모델(carotid artery ligation model)에서 신생내막 과형성(neointimal hyperplasia)을 감소시키며, *Hypertens. Res.* 29(11) 915-921, 2006), 인간의 단핵세포를 자극하여 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 를 생성하고, 생쥐들안에 주입되었을 때 TNF- α 에서 현저한 증가를 일으키며, 내피세포 및 혈소판을 활성화시키고, 혈소판 집착성을 증가시킨다(Coutinho 등, "Associations of Serum Uric Acid with Markers of Inflammation, Metabolic Syndrome, and Subclinical Coronary Atherosclerosis", *Amer. J. Hypertens.* (2007) 20:83-89; Levy, F., et al., "Uric Acid in Chronic Heart Failure: A Marker of Chronic Inflammation", *Eur. Heart J.* (1998) 19(12):1814-1822.). 요산은 또한 내피구성 산화질소의 생물학적 이용가능성을 억제하고 레닌-안지오텐신계를 활성화하는 것으로 나타났다(T.S. Perlstein et al., Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney International.* 66:1465-1470, 2004). 이노쿠치 등은 인터류킨 18(IL-18) 및 기타 염증작용제(inflammatory agents)가 통풍과 관련된 국소적 염증을 반영하고, 요산염 결정이 신 부전에서 원인 역할을 하는 것으로 보이는 IL-18의 활성화를 가속화시킨다는 것을 보여줬다(T. Inokuchi et al., Plasma IL-18 and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. *Cytokine.* 33(1): 21-27, 2006). IL-18 및 다른 사이토카인은 또한 그 자체로 통풍을 앓지 않으나 단지 상승된 요산 농도를 갖는 사람에게서 또한 상당히 상승된다(C Ruggiero et al., Uric acid and inflammatory markers. *European Heart Journal.* 27: 1174- 1181, 2006).

[0017]

고요산혈증이 또한 인지 장애 및 다른 형태의 중추 신경계 기능장애와 또한 연결되어 있다(Schretlen, D.J. et al., "Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults", *Neuropsychology*(Jan.

2007)21(1): 136-140; Watanabe, S., et al., "Cerebral Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Oxonate-induced Hyperuricemic Mice", J. Health Science(2006)52: 730-737).

[0018] 상승된 혈청 요산 수준은 또한 암과 암 치사율의 위험이 증가되는 것과 관련되어 있다(Strasak, AM et al.(2007) Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort. Cancer Causes Control 18(9) 1021-1029; Strasak, AM et al.(2007) The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer: prospective study in more than 28,000 older Austrian women. Annals Oncol 18(11) 1893-1897; Jee SA et al. (2004) Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease all caueses in men Eur. J. Cardiovascular Prev. Rehab. 11(3) 185-191).

[0019] 요산의 상승된 수준은 당뇨병 전기, 인슐린 저항, 타입 2 당뇨병의 발달, 및 당뇨병을 앓는 사람에서의 다양한 바람직하지 않은 상태, 예를들어, 말초 동맥 질병, 발작 및 증가된 치사 위험 가능성의 증가와 관련이 있다 (Ioachmescu, A.G. et al.(2007) Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study Diabet. Med. 24(12) 1369-1374; Perry, I.J. et al.(1995) Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men BMJ310(6979) 560-564; Chien, K-L et al.(2008) Plasma uric acid and the risk of Type diabetes in a Chinese community Clin. chem. 54(2) 310-316; Sautin, Y.Y. et al.(2007) Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress Am. J. Physiol. 293: C584-C596; Tseng, C.H.(2004) Independent association of uric acid levels with peripheral artery disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes Diabet. Med. 21(7) 724-729; Lehto, S. et al. (1998) Serum uric acid is a strong prediator of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mullitus Stroke 29: 635-639.

[0020] 요산의 상승된 수준은 레슈-니한 증후군을 정의하는 특징이다. 수면 무호흡 또는 수면-장애 호흡을 갖는 사람은 또한 요소산이 상승되어있다(Saito, H. et al., Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. Chest 122: 1686-1694, 2002; Verhulst, S.L., et al., Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. Chest 132: 76-80, 2007).

[0021] 상승된 요산은 자간전증과 관련되어 있다(Bainbridge, S.A. and Roberts, J.M., Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. Placenta Dec. 17 2007 epub ahead of print).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0022] 혈중 요산의 상승과 관련된 질환이 요산의 결정화에 또는 가용성 요산의 비정상적인(개개인 또는 집단-기초 표준) 수준의 효과에 기인하던 간에, 이러한 질환을 안전하게, 용이하게 및 효과적으로 치료 방지할 수 있는 새로운 약제에 대한 상당한 의학적 요구가 있다.

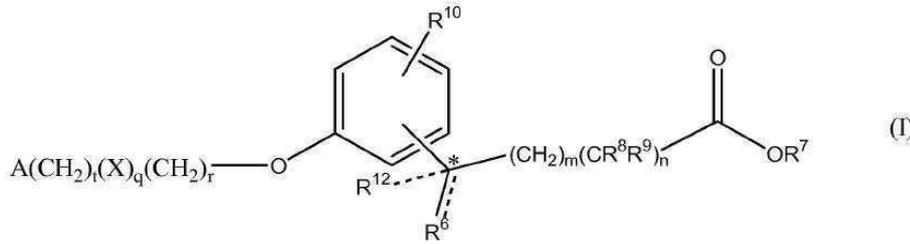
도면의 간단한 설명

- [0023] 도 1: 화합물 BI는 요산분해효소(uricase) 억제제 칼륨 옥소네이트(uricase potassium oxonate)를 처리한 마우스(mouse)의 소변 중에서 요산의 배출을 증가시킨다.
- 도 2: 다양한 투여량의 화합물 BI를 투여한 환자의 초기 24시간 기간 동안의 혈장 UA(요산) 수준.
- 도 3: 다양한 투여량의 화합물 BI를 투여한 환자의 7일째에 24시간 기간 동안의 혈장 UA(요산) 농도.
- 도 4: 화합물 EH 보정곡선(Calibration curve), AGILENT LC-MS.
- 도 5: 래트 혈장(plasma) 내에서의 화합물 EH 농도.
- 도 6: 쥐 혈장 내에서의 화합물 EH 농도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명의 요약

[0025] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염의 특정한 치료 용도에 관한 것이다.



[0026]

[0027]

화학식 I에서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; n은 0 또는 1이며; m + n은 4이하이고; t는 0 또는 1이며; q는 0 또는 1이고; r은 0, 1 또는 2이다. R⁶은 수소, 메틸 또는 에틸이고, R¹²는 수소 또는 메틸이거나, 또는 R⁶은 히드록시이고, R¹²는 수소이거나, 또는 R⁶은 O이고, R¹²는 부존재하거나, 또는 R⁶ 및 R¹²는 함께 -CH₂CH₂-이다. R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다. R⁸ 및 R⁹ 중 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다. R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시이다. X는 C(O)이고, r은 0이며, t는 0이거나; X는 NH(R¹¹)이고, 여기서 R¹¹은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다. A는 할로, 히드록시, 메틸, 에틸, 퍼플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 및 퍼플루오로메톡시로부터 선택된 1 또는 2개 기에 의해 치환되거나, 비치환된 페닐이거나; 또는 N, S 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 고리헤테로 원자를 갖는, 5 또는 6 원의 헤테로방향족 고리(여기서 헤테로방향족 고리는 고리 탄소에 의해 화학식 I의 화합물의 나머지에 공유결합되어 있다)이거나; 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(여기서 시클로알킬은 비치환되거나 또는, 1 또는 2개의 고리 탄소가 메틸 또는 에틸에 의해 독립적으로 일치환되어 있다)이다. 또한, 화학식 I의 화합물의 에스테르 및 다른 프로드러그가 본 발명에 포함된다.

[0028]

본 발명은 포유동물 대상의 혈중 요산 농도를 감소시키기에 또는 포유동물 대상으로부터 요산 배출을 증가시키기에 효과적인 양으로 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포유동물 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 혈중 요산 농도를 감소시키거나 포유동물 대상으로부터 요산 배출을 증가시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 포유동물의 혈중 요산 농도를 감소시키거나 포유동물로부터 요산 배출을 증가시키기 위한 약제의 제조에 있어서 생물학적 활성제의 용도를 제공하고, 여기에서, 상기 활성제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염이며, 대상의 혈중 요산 농도를 감소시키거나 대상으로부터 요산 배출을 증가시키기에 효과적인 양으로 투여하기 위해 제형화된다. 본 발명은 포유동물 대상의 혈중 요산 농도를 감소시키기에 또는 포유동물 대상으로부터 요산 배출을 증가시키기에 효과적인 양으로 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 포유동물 대상의 혈중 요산 농도를 감소시키거나 포유동물 대상으로부터 요산 배출을 증가시키는데에 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염의 하나 이상의 단위 경구 투여량을 포함하는 키트, 및 포유동물 대상의 혈중 요산 농도를 감소시키거나, 포유동물 대상으로부터 요산 배출을 증가시키기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하기 위한 지시서를 제공한다.

[0029]

본 명세서에서 기술된 요산 감소는 통풍(무증상 통풍, 급성 통풍성 관절염, 임계간 통풍, 및 만성 결절성 통풍), 고요산혈증, 고요산혈증의 진단을 관습적으로 정당화시키는 수준을 충족시키지 않는 요산의 상승된 수준, 신장 기능 장애, 신장 결석, 심혈관 질병, 심혈관 질병, 고요산혈증의 다른 결과들로 발전할 위험, 인지 장애, 및 조기발병 본태성 고혈압을 포함하는 다양한 질환을 치료 또는 방지하는데 사용될 수 있다.

[0030]

본 발명은 실시예 1 내지 5에 기술된 바와 같이 인간에 투여된 화학식 I의 화합물이 인간 환자의 혈중 요산 수준을 감소시키고 요산 배출을 증가시키는 관찰에 기초한다. 생체내 실험은 R⁶가 O인 화합물을 사용하였다. 화합물 CF 및 CR이 화합물 BI의 대사물이기 때문에, R⁶가 수소 또는 하이드록시 인 화학식 I의 화합물이 또한 요산의 생체내 혈중 수준을 감소시키고, 요산의 배출을 증가시킬 것으로 믿어진다. 본 발명은 또한 R⁶가 O, 수소 또는 하이드록시인 화합물을 포함하는 화학식 I의 화합물이 실시예 6에 나타난 바와 같이 시험관내 URAT1을 억제 한 관찰에 기초한다. URAT1의 억제는 생체내 요산을 낮추기 위해 설정된 시험관내 모델이다.

[0031]

또한, 본 발명은 다음의 화합물, 그들의 제약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 및 프로드러그(prodrugs)를 제

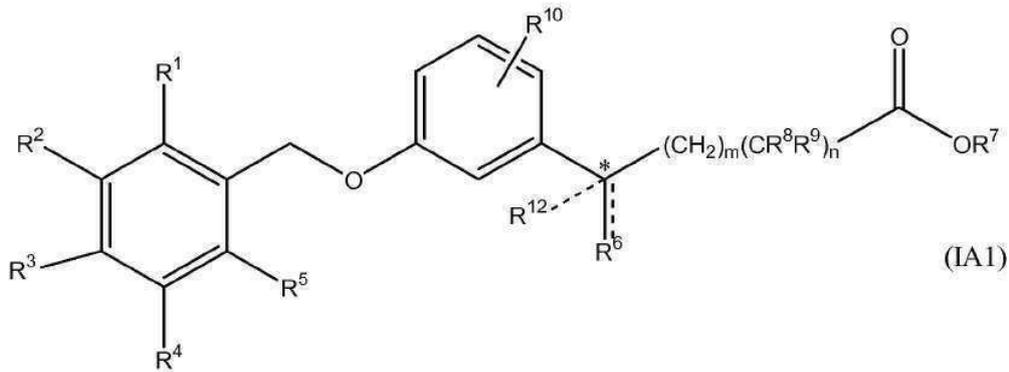
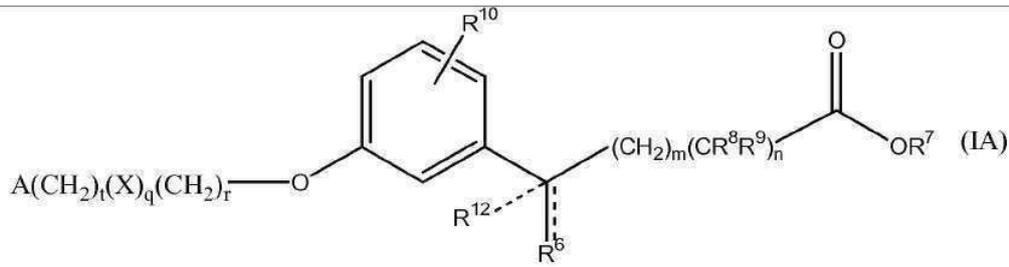
공한다.

- [0032] DQ 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세트산;
- [0033] EB 메틸 3-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-옥소프로파노에이트;
- [0034] DR 2-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)아세트산;
- [0035] DS 4-(3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산;
- [0036] DT 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산;
- [0037] DU 2-(3-(4-트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트산;
- [0038] DV 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산;
- [0039] DW 2-(3-(3,5-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산;
- [0040] DX 2-(3-(2,4-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산;
- [0041] DY 2-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)부탄산;
- [0042] DZ 2-(3-(벤질옥시)페닐)아세트산; 및
- [0043] EA 2-(2-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산
- [0044] EC 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산
- [0045] ED 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산
- [0046] EE 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판산
- [0047] EF 1 -(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)사이클로프로판카복실산
- [0048] EG 2-(3-(2-클로로-6-메틸벤질옥시)페닐)아세트산
- [0049] EH 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메틸페닐)아세트산
- [0050] EI 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)아세트산

- [0051] 정의
- [0052] 본 명세서에서 사용된 용어 “알킬(alkyl)”은 직쇄 또는 측쇄의 알킬기를 의미한다. 특정 개수의 탄소 원자를 가지는 것으로 확인되는 알킬기는, 특정 개수의 탄소를 가지는 임의의 알킬기를 의미한다. 예를 들어, 3개의 탄소 원자를 가진 알킬은 프로필 또는 이소프로필이 될 수 있으며; 그리고 4개의 탄소 원자를 가진 알킬은 n-부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 또는 t-부틸일 수 있다.
- [0053] 본 명세서에 사용된 용어 “할로(halo)”는 1개 이상의 플루오로, 클로로 및 브로모를 지칭한다.
- [0054] 본 명세서에 사용된 용어, 퍼플루오로메틸 또는 퍼플루오로메톡시에서의 “퍼플루오로(perfluoro)”는, 상기 논의되는 기가 모든 수소 원자 대신 불소(fluorine) 원자를 가지는 것을 의미한다.
- [0055] R^6 및 이것이 직접적으로 결합된 탄소 원자 간의 결합은, 상기 화학식 I에 점선과 함께 실선에 의해 표현된다. 이 표현은 논의되는 결합이 R^6 이 수소, 메틸, 에틸 또는 히드록시인 경우 단일 결합이거나, R^6 이 O인 경우 이중 결합일 수 있다.
- [0056] 상기 화학식 I의 표현 중에서 *표(asterisk)는 가능한 키랄 중심부와 R^6 및 R^{12} 가 다를 때(예를 들면, R^6 이 히드록시, 메틸 또는 에틸이고, R^{12} 가 수소일 때 또는 R^6 이 수소, 히드록시 또는 에틸이고, R^{12} 가 메틸일 때), 탄소가 키랄이라는 것을 나타낸다. 이러한 경우에 있어서, 본 발명은 모두 활성화될 것이라고 믿어지는 화학식 I의 화합물의, 라세메이트(racemate), (R) 에난티오머, 및 (S) 에난티오머를 제공한다. 합성 실시예에서, 라세메이트는 물질 모양의 결합에 의해 나타낸다. 이들 에난티오머들의 혼합물은 예를 들면, Chirality 11 :420-425 (1999)에 기술된 바와 같이 HPLC를 사용하여 분리될 수 있다.

- [0057] 관심 화합물의 용어 "프로드러그(prodrug(s))"는 전형적으로, 생체 내에서 쪼개져 관심 화합물을 생성하는 다른 화합물들을 지칭한다.
- [0058] 특정의 화학적 화합물들은 이들의 화학명 또는 아래에 보여지는 두 개의 문자 코드에 의해 본 명세서에서 언급된다. 아래에 열거된 화합물들은 상기에서 나타난 화학식 1의 범주 내에 포함된다.
- [0059] BI 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산
- [0060] CF 3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐아세트산
- [0061] CR 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-페닐)-4(R)-히드록시부탄산
- [0062] DQ 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세트산
- [0063] AN 4-(3-(2-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0064] AW 4-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0065] BJ 4-(3-(2-플루오로-6-메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0066] BP 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산
- [0067] BS 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산
- [0068] EB 메틸 3-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-옥소프로파노에이트
- [0069] CD 5-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-5-옥소펜탄산
- [0070] CQ 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-옥소아세트산
- [0071] CK 5-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)펜탄산
- [0072] CM 3-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산
- [0073] DR 2-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)아세트산
- [0074] DS 4-(3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0075] DT 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산
- [0076] DU 2-(3-(4-트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트산
- [0077] DN 2-(3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트산
- [0078] DV 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산
- [0079] DW 2-(3-(3,5-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산
- [0080] DX 2-(3-(2,4-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산
- [0081] DY 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산
- [0082] DZ 2-(3-(벤질옥시)페닐)아세트산
- [0083] BH 4-(3-(시클로프로필메톡시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0084] DP 4-(3-(2,6-디메틸벤조일옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0085] AB 4-(4-(2-메톡시벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0086] AF 4-옥소-4-(4-(피리딘-2-일메톡시)페닐)부탄산
- [0087] AG 4-(4-(벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0088] AH 4-(4-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0089] AI 4-(4-(2-클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0090] AM 4-(4-(2-((2-플루오로벤질)(메틸)아미노)에톡시)페닐)-4-옥소부탄산 하이드로클로라이드

- [0091] AT 4-(4-(2,5-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0092] AY 4-(4-(2-트리플루오로메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0093] BM 4-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산
- [0094] BT 4-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)-3-메톡시페닐)-4-옥소부탄산
- [0095] DO 2-(4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산
- [0096] EA 2-(2-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산
- [0097] EC 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산
- [0098] ED 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산
- [0099] EE 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판산
- [0100] EF 1 -(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)시클로프로판카복실산
- [0101] EG 2-(3-(2-클로로-6-메틸벤질옥시)페닐)아세트산
- [0102] EH 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메틸페닐)아세트산
- [0103] EI 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)아세트산
- [0104] 본 명세서에서 사용된 전이부 용어 “포함하는”은 확장 가능(open-ended)한 의미이다. 상기 용어를 사용하는 특허청구범위는, 이러한 청구항에 기재된 것 이외의 구성 요소들을 포함할 수 있다.
- [0105] 청구항에 사용된 단어 "또는"은 내용 중에 그러한 해석이 맥락에서 용인되지 않는 경우가 아니라면, "및/또는"을 의미한다. 그래서 예를 들면, "포유류 대상물의 혈중 요산 농도의 감소 또는 포유류 대상물로부터의 요산 배출의 증가"는 "포유류 대상물의 혈중 요산 농도의 감소 및/또는 포유류 대상물로부터의 요산 배출의 증가"와 동일하다.
- [0106] 본 발명의 화합물
- [0107] 상기 요약 중에 기술된 본 발명의 구현예에 있어서, A는 치환되거나 (상기 정의된 바와 같이) 비치환된 페닐, 예를 들면 2,6-디메틸페닐이다. 다른 구현예에 있어서, r은 1이고, t는 0이며, 그리고 q는 0이다. 다른 구현예에 있어서, R¹⁰은 메톡시이다.
- [0108] 중심부 페닐 고리 주위의 두 개의 덩어리가 큰(bulky) 치환체(즉, R¹⁰ 제외)는 서로에 관하여 오르토, 메타 또는 파라 자리에 위치될 수 있다. 바람직하게는 그들은 서로에 관하여 메타 자리에 있다.
- [0109] 화학식 I의 구현예에 있어서, A는 치환되거나(상기 정의된 바와 같이) 비치환된 페닐이고, t는 0이며, q는 0이고, r은 1이며, R¹⁰은 수소이고, n은 0이며, m은 0, 2 또는 4이다. 또 다른 특정한 구현예에 있어서, A는 2,6-디메틸페닐이다.
- [0110] 본 발명의 구현예에 있어서, 화합물은 화학식 IA에 의해 나타낸다. 보다 특정한 구현예에서, 화합물은 화학식 IA1으로 나타낸다. 화학식 IA에서 변수들은 위에서 정의된 바와 같다. 화학식 IA1에서 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵중 두 개는 수소, 할로, 히드록시, 메틸, 에틸, 퍼플루오로메틸, 메톡시, 에톡시 및 퍼플루오로메톡시로 구성된 군으로부터 선택되고, 나머지는 수소이며; 그리고 나머지 변수들은 위에서 정의된 바와 같다. 보다 특정한 구현예에 있어서, A는 2,6-디메틸페닐이다. 즉, R¹은 메틸이고, R⁵는 메틸이다. 화학식 I의 화합물의 비제한적 예들은 화합물 AF, AG, AH, AT, BM, BT, DO 및 EA를 포함한다. 화학식 IA의 화합물의 비제한적 예들은 화합물 BH, DP 및 EG를 포함한다. 화학식 IA1의 화합물의 비제한적 예들은 화합물 BI, CF, CR, DQ, AN, AW, BJ, BP, BS, EB, CD, CQ, CK, CM, DR, DS, DT, DU, DN, DV, DW, DX, DY와 DZ, EB, EC, ED, EF, EH 및 EI를 포함한다.
- [0111] 화학식 IA1의 구현예에 있어서, R¹⁰은 수소이고, m은 0, 2 또는 4이며; n은 0이다. 바람직하게는, R¹은 메틸이고, R⁵는 메틸이다.



[0112]

[0113]

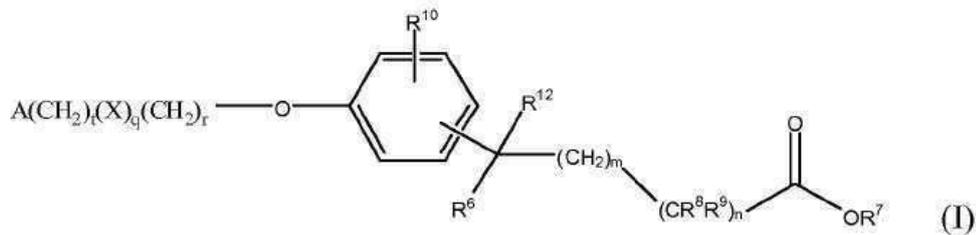
화학식 I의 화합물은 아래의 반응 도식에 따라 제조될 수 있다. 또한, 화학식 I의 많은 화합물은 WO 02/100341, WO 04/073611, WO 04/091486, WO 04/098496, WO 07/087506, WO 07/146768, 및 PCT/US2009/030845에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이들의 내용은 참조로써 본 발명의 내용에 포함된다.

[0114]

반응 도식

[0115]

m은 0이고, q는 0 또는 1이며, t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, n은 0이고, R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R⁶은 수소 또는 메틸, 또는 에틸이고, R¹²은 수소 또는 메틸이거나, 또는 R⁶ 및 R¹²는 함께 -CH₂CH₂-이다. R⁸ 및 R⁹ 중 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 나머지는 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, X는 C(O)이고, r은 0이며, t는 0이다; X는 NH(R¹¹)(여기서 R¹¹은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다)이며, R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 도식 1의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다.



[0116]

여기에서 A는 상기 기술된 바와 같다.

[0117]

[0118]

도식 1의 반응 도식에 있어서, A, q, t, m, n, r, R⁶, R⁷, R¹⁰ 및 R¹²는 상기한 바와 같다. R¹³은 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이다. R¹⁷은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 벤질기이다. R¹⁴는 클로로 또는 브로모이고, Y는 할라이드이다.

[0119]

화학식 II의 화합물은 단계(a)의 반응을 통해 화학식 III의 화합물 또는 화학식 (IV)의 화합물로 알킬화될 수 있다. 이 반응은 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란/1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미딘논, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란/헥사메틸포스포아미드와 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 일반적으로, 이 반응은 2 내지 3몰 당량의 염기의 존재 하에 수행되어 화학식 V의 화합물

(여기서 R^6 은 1 내지 2 개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, R^{12} 는 수소이다), 또는 4 내지 6몰 당량의 염기의 존재 하에 수행되어 화학식 V의 화합물(여기서 R^6 및 R^{12} 는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는 알킬이거나, 또는 함께 $-CH_2CH_2-$ 이다)을 생성한다. 이러한 목적을 위한 통상적인 염기는 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화 나트륨, 테트라부틸암모늄 히드록시드, 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드, 리튬 디소프로필아미드 등일 수 있다. 이 반응을 수행하는데 있어서, 테트라부틸암모늄 히드록시드와 및 수산화나트륨의 수용액을 이용하는 것이 일반적으로 바람직하다. 이 반응은 $-78^{\circ}C$ 내지 $25^{\circ}C$ 의 온도에서 6 내지 72 시간 동안 수행될 수 있다. 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화 등의 통상적인 기술이 생성물을 정제하는데 이용될 수 있다. R^6 및 R^{12} 가 수소인 경우에 있어서, 화학식 II의 화합물은 알킬화 단계 A 없이 니트릴을 산으로 가수분해시켜 화학식 VI의 화합물로 변환될 수 있다.

[0120] 화학식 V의 화합물은 산 또는 염기 가수분해 반응에 의하여, 반응 단계(b)를 통해 화학식 VI의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응을 수행하는데 있어서, 염기성 가수분해 예를 들면, 수성 수산화나트륨을 이용하는 것이 일반적으로 바람직하다. 카르복실 산을 제조하기 위한 니트릴의 가수분해에 통상적으로 사용되는 조건들 중 어느 것이든 단계(b)의 반응을 수행하기 위해 이용될 수 있다.

[0121] 화학식 VI의 화합물은 메탄올, 에탄올 또는 프로판올로, 화학식 VI의 화합물을 에스테르화시켜 화학식 VII의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 예를 들면, H_2SO_4 , TsOH 등의 촉매를 이용하거나, 예를 들면, 디시클로로헥실 카보디이미드 등의 탈수제를 이용하여 수행될 수 있다. 이러한 에스테르화 반응에서 통상적인 어느 조건들도 단계(c)의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0122] X가 C(O)인 경우에, 화학식 VI의 화합물은 예를 들면, 트리에틸아민, 포타슘 카보네이트의 염기의 존재하에서 벤질브로마이드와 반응하여 화학식 VII의 화합물을 생성할 수 있다. 이 반응에서 통상적인 임의의 조건이 단계(c)의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다. 화학식 VII의 화합물은 먼저 루이스 산(Lewis acid), 예를 들면, 디클로로메탄 또는 클로로포름 중의 BBr_3 또는 BCl_3 을 이용하여 $-78^{\circ}C$ 의 낮은 온도에서 탈-알콕실화하여 화학식 XI의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응에서 통상적인 임의의 조건이 단계(d)의 반응을 통해 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0123] 제 2 단계에서, 반응 단계(d)의 생성물이 트리페닐포스핀 및 디에틸 아조디카복실레이트 또는 디소프로필 아조디카복실레이트를 이용하여 IX와의 미쓰노부 축합(Mitsunobu condensation)을 이용하는 단계(e)의 반응을 통해 화학식 XI의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 적합한 용매 예를 들면 테트라하이드로퓨란 내에서 수행된다. 미쓰노부 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 조건들이 단계(e)의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0124] X가 C(O)인 경우에 있어서, 화학식 VII의 화합물은 탈수제 예를 들면, 디시클로로헥실카보디이미드의 존재하에 화학식 IX의 화합물과 반응될 수 있다. 이 반응에 통상적인 임의의 조건들이 단계(e)의 반응을 수행하기 위해 사용될 수 있다.

[0125] 화학식 XI의 화합물은 또한 단계(e)의 반응을 통해 화학식 X의 화합물로 단계(d)로부터 히드록실을 에스테르화 또는 알킬화시켜 제조될 수 있다. 화학식 X의 화합물에 Y는 메실옥시, 토실옥시, 클로로, 브로모, 요오드 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이탈기와의 반응에 의한 히드록실기를 에테르화하는 임의의 통상적인 방법이 단계(e)의 반응을 수행하기 위해 이용될 수 있다.

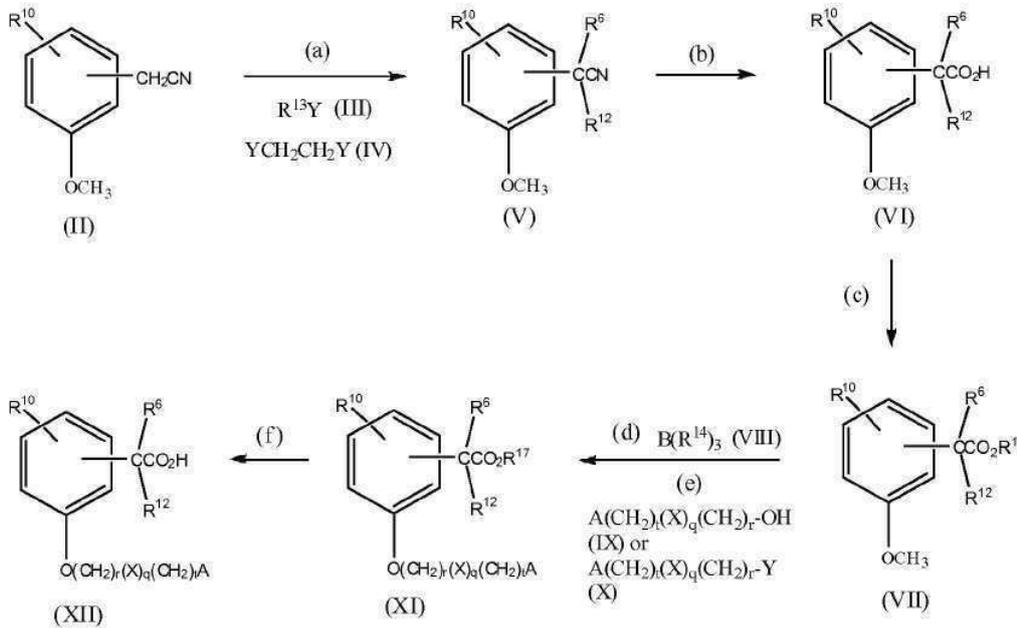
[0126] X가 C(O)인 경우에, 화학식 VII의 화합물은 Y가 클로로인 화학식 X의 화합물과 반응시킬 수 있다. 일반적으로, 이 반응은 염기, 예를 들면 피리딘의 존재하에 수행된다. 이 반응에 통상적인 임의의 조건이 단계(e)의 반응을 수행하기 위해 이용될 수 있다. 화학식 XI의 화합물은 m이 0이고, n이 1이며, 그리고 R^7 이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물이다. 화학식 XI의 화합물은 단계(f)의 반응을 통해 화학식 XII의 화합물로 변환될 수 있다. m이 0이고, n이 0이며, 에스테르 가수분해 반응에 의하여 R^7 이 H이다. 에스테르 가수분해에 임의의 통상적인 방법은 R^7 H인 화학식 I의 화합물을 제조할 것이다.

[0127] X가 C(O)인 경우에, 벤질 그룹은 촉매 수소화(catalytic hydrogenation)에 의해 제거되어 R^7 이 H인 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다. 촉매 수소화 반응에 임의의 통상적인 조건들이 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0128] A가 1 또는 2개의 히드록실 기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다.

적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

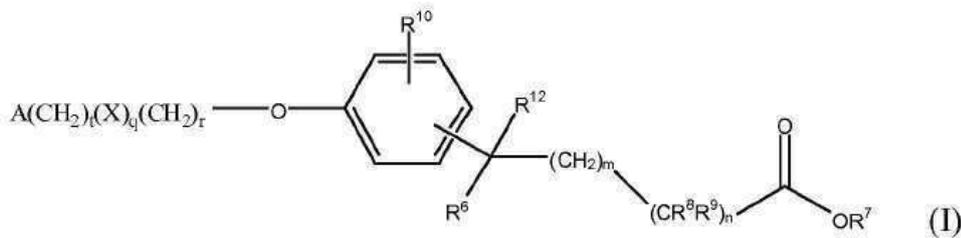
[0129] 반응 도식 1



[0130]

[0131] m이 1 내지 4이고, q는 0 또는 1이며, t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, n은 0이고, R^{10} 은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R^6 은 수소 또는 메틸, 또는 에틸이고, 그리고 R^{12} 는 수소 또는 메틸이거나, R^6 및 R^{12} 는 함께 $-CH_2CH_2-$ 이며, R^8 및 R^9 중 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 그리고 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, 그리고 X는 C(O)이고, r은 0이며, t는 0이다; X는 $NH(R^{11})$ (여기서 R^{11} 은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다)이고, R^7 은 수소 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 식의 화합물은 도식 2의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:

[0132]



[0133] 여기서, A는 상기한 바와 같다. 도식 2의 반응 도식에 있어서, A, q, t, m, r, R^6 , R^7 , R^{10} 및 R^{12} 는 상기와 같고, Y는 할라이드이다. R^{17} 은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 벤질기이다.

[0134] 화학식 VII의 화합물은 단계(g)의 반응을 통해 화학식 XIII의 화합물로 환원될 수 있다. 이 반응은 통상적인 환원제, 예를 들면, 리튬 알루미늄 하이드라이드 등의 알칼리 금속 하이드라이드를 이용하여 수행된다. 이 반응은 테트라하이드로퓨란 등의 적합한 용매 내에서 수행된다. 이러한 환원 반응에서 통상적인 임의의 조들이 단계 (g)의 반응을 수행하기 위해 이용될 수 있다.

[0135] 화학식 XIII의 화합물은 히드록실 기를 할로젠 기로 치환(displacing)시킴으로써, 화학식 XIV의 화합물로 변환될 수 있다. 바람직한 할로젠은 브로모 또는 클로로이다. 적합한 할로젠화제(halogenating reagents)는 티오닐 클로라이드, 브롬, 삼브롬화인, 사브롬화탄소 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 할로젠화 반응에

있어서 통상적인 어느 조건들도 단계(h)의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

- [0136] 화학식 XIV의 화합물은 알칼리 금속 시안화물, 예를 들면 나트륨, 칼륨 또는 구리 시안화물과 Y를 반응시킴으로써 화학식 XV의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 에탄올, 디메틸 설펝사이드 등의 적합한 용매 중에서 수행된다. 니트릴의 제조에 통상적으로 사용되는 조건들 중 어느 것이든 단계(i)의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.
- [0137] 화학식 XV의 화합물은 산 또는 염기 가수분해에 의하여, 반응 단계(j)를 통해 화학식 XVI의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응을 수행하는데 있어서, 염기 가수분해, 예를 들면 에탄올 중의 수성 수산화나트륨, 테트라하이드로퓨란:물 등을 이용하는 것이 일반적으로 바람직하다. 니트릴의 가수분해에 통상적으로 사용되는 조건들 중 어느 것이든 단계(j)의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.
- [0138] 화학식 XVI의 화합물은 단계(c)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 단계(k)의 반응을 통해 화학식 XVII의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0139] 화학식 XVII의 화합물은 단계(d) 및 단계(e)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 단계(l)의 반응을 통해 화학식 XVIII의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0140] 화학식 XVIII의 화합물은 m이 1이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는 알킬기인 화학식 I의 화합물이다.
- [0141] 화학식 XVIII의 화합물은 단계(f)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, m이 1이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 H인 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0142] 화학식 XIV의 화합물은 적합한 염기, 예를 들면 수소화나트륨을 이용하여 디에틸 말로네이트(diethyl malonate)와 반응시켜 화학식 XIX의 화합물을 얻을 수 있다. 이 반응은 N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란 등 같은 적합한 용매 내에서 수행된다. 이러한 알킬화 반응에 있어서 통상적인 어느 조건들도 단계(m)의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.
- [0143] 화학식 XIX의 화합물은 에탄올-물 등의 적합한 용매 중에서 수산화나트륨을 이용하여 가수분해 및 탈카르복실화시켜 화학식 XX의 화합물을 얻을 수 있다. 이 반응에 통상적인 임의의 조건이 단계(n)을 수행하는데 이용될 수 있다. 화학식 XX의 화합물은 단계(c)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 단계(o)의 반응을 통해 화학식 XXI의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 XXI의 화합물은 단계(d) 및 단계(e)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 단계(p)의 반응을 통해 화학식 XXII의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0144] 화학식 XXII의 화합물은 m이 2이고, n이 0이며, R⁷이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기인 화학식 I의 화합물이다. 화학식 XXII의 화합물은 단계(f)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, m이 2이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 H인 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0145] 화학식 XX의 화합물은 단계(q)의 반응을 통해 환원시켜 화학식 XXIII의 화합물을 얻을 수 있다. 이 반응은 단계(g)의 반응에서 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 수행될 수 있다.
- [0146] 화학식 XXIII의 화합물은 단계(h)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(r)의 반응을 통해 화학식 XXIV의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0147] 화학식 XXIV의 화합물은 단계(i)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(s)의 반응을 통해 화학식 XXV의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0148] 화학식 XXV의 화합물은 단계(j)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(t)의 반응을 통해 화학식 XXVI의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0149] 화학식 XXVI의 화합물은 단계(c)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(u)의 반응을 통해 화학식 XXVII의 화합물로 변환될 수 있다.
- [0150] 화학식 XXVII의 화합물은 단계(d) 및 단계(c)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(v)의 반응을 통해 화학식 XXVIII의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 XXVIII의 화합물은 m이 3이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기인 화학식 I의 화합물이다.

[0151] 화학식 XXVIII의 화합물은 단계(f)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, m이 3이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 H인 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다.

[0152] 화학식 XXIV의 화합물은 단계(m)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(w)의 반응을 통해 화학식 XXI의 화합물로 변환될 수 있다.

[0153] 화학식 XXI의 화합물은 단계(n)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(x)의 반응을 통해 화학식 XX의 화합물로 변환될 수 있다.

[0154] 화학식 XX의 화합물은 단계(c)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(y)의 반응을 통해 화학식 XXI의 화합물로 변환될 수 있다.

[0155] 화학식 XXI의 화합물은 단계(d) 및 단계(e)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(z)의 반응을 통해 화학식 XXII의 화합물로 변환될 수 있다.

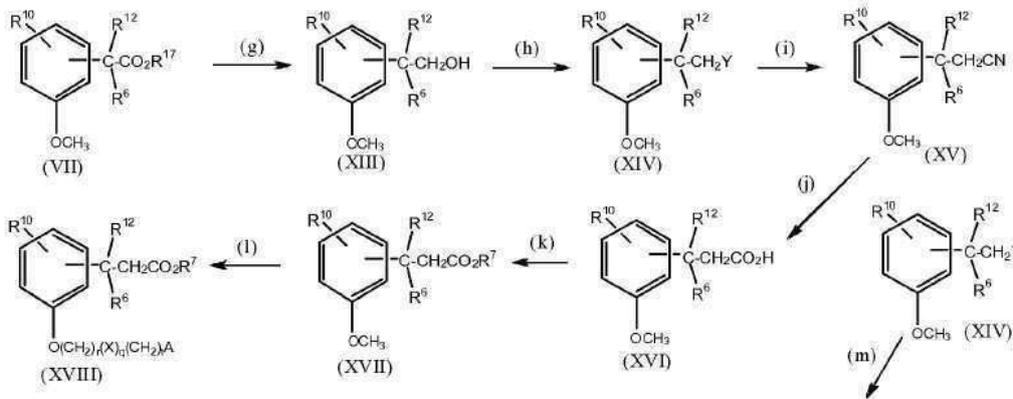
[0156] 화학식 XXII의 화합물은 m이 4이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는 알킬기인 화학식 I의 화합물이다.

[0157] 화학식 XXII의 화합물은 단계(f)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 것과 같은 방식으로, m이 4이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 H인 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다.

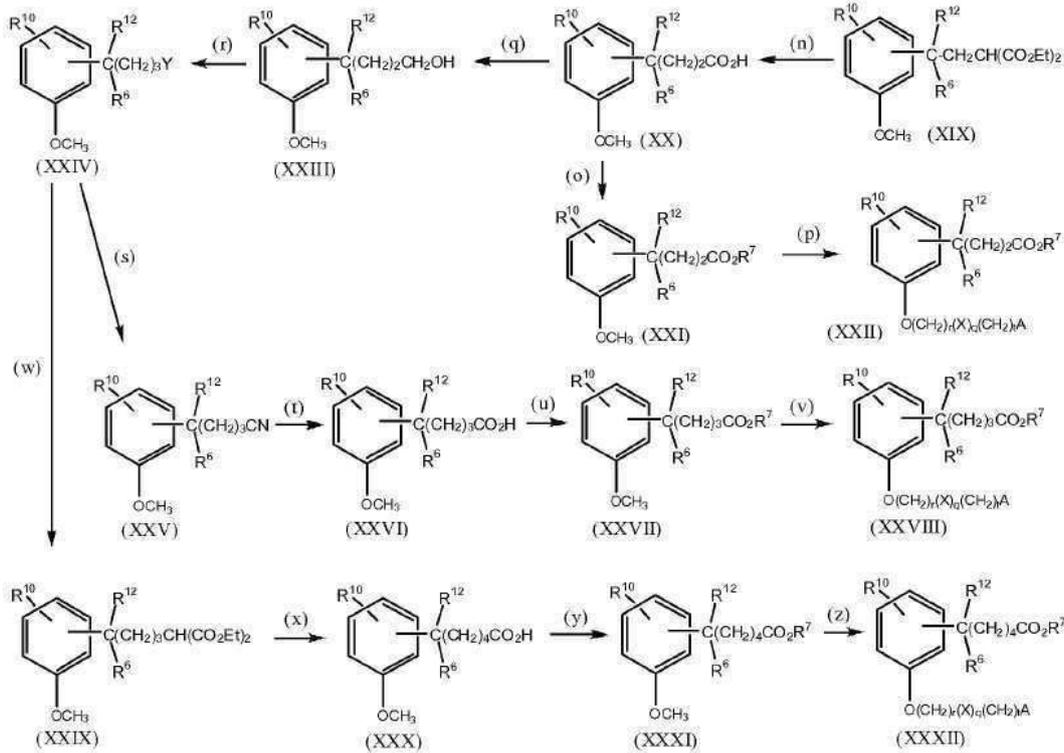
[0158] 모든 단계에서 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화 등과 같은 기술에 의해 분리(isolated)되고 정제될 수 있다.

[0159] A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

[0160] 반응 도식 2



[0161]



[0162]

[0163]

m은 0 내지 3이고, q는 0 또는 1이며, t는 0 또는 1이고, 그리고, r은 0, 1 또는 2이며, n은 1이고, R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R⁶은 수소 또는 메틸, 또는 에틸이고, 그리고 R¹²는 수소 또는 메틸이거나, 또는 R⁶ 및 R¹²는 함께 -CH₂CH₂-이며, R⁸ 및 R⁹ 중에서 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, X는 C(O)이고, r은 0이며, t는 0이거나; X는 NH(R¹¹)이며, 여기서 R¹¹은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 도식 3의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:

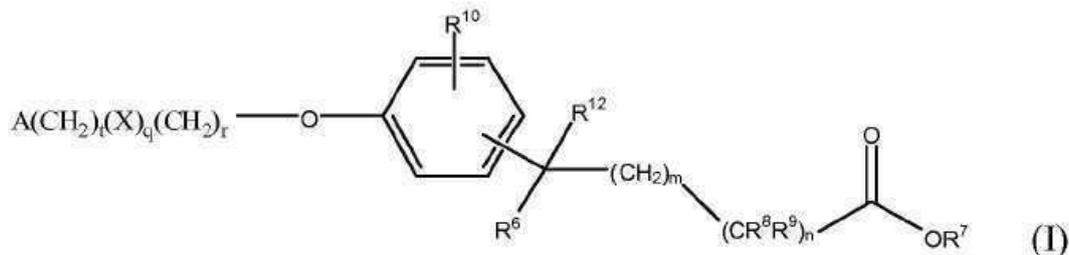
[0164]

[0165]

[0166]

[0167]

[0168]



여기서, A는 상기한 바와 같다.

도식 3의 반응에 있어서, A, q, t, m, n, r, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 상기한 바와 같고, p는 2 내지 4이며, s는 1 내지 3이고, Y는 할라이드이다. R¹³은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이다. R¹⁵는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이거나, 벤질기이다.

화학식 XXXIII의 화합물은 화학식 XXXIII의 화합물을 화학식 XXXIV의 화합물로 처리함으로써 위티그 반응(Wittig reaction)을 이용하는 단계(a')의 반응을 통해 화학식 XXXV의 화합물로 변환될 수 있다. 알데히드를 트리아릴포스핀 하이드로할라이드(triarylphosphine hydrohalide)와 반응시키는 통상적인 방법이 단계(a')의 반응을 수행하기 위해 이용될 수 있다. 위티그 반응 중에 통상적인 어떤 조건들도 단계(a')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

화학식 XXXV의 화합물은 수소 분위기 하에서 전이 금속, 예를 들면 레이니 니켈(raney nickel), 팔라듐-은-

차콜(palladium-on-charcoal), 백금 금속(platinum metal) 또는 그의 산화물의 존재하의 촉매 수소화를 통해 알켄을 환원시켜 화학식 XXXVI의 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 촉매 수소화에 어떤 통상적인 어느 조건들도 단계(b')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0169] 화학식 XXXVI의 화합물은 단계(c')의 반응을 통해 화학식 III의 화합물로 알킬화하여 화학식 XXXVII의 화합물로 생성할 수 있다. 이 반응은 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로퓨란/1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미딘, 테트라하이드로퓨란/헥사메틸포스포아미드 등의 적합한 용매 중에서 수행된다. 일반적으로, 이 반응은 2 내지 3몰 당량의 염기의 존재하에 수행되어 화학식 XXXVII의 화합물(R⁸ 및 R⁹ 중 하나가 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나가 수소이다)을 제조하거나, 또는 4 내지 6몰 당량의 염기의 존재하에 수행되어 화학식 XXXVII의 화합물(R⁸ 및 R⁹가 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다)을 제조한다. 통상적인 염기는 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드(potassium bis(trimethylsilyl)amide), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(lithium bis(trimethylsilyl)amide), 리튬 디이소프로필아미드(lithium diisopropylamide) 등일 수 있다. 일반적으로 이 반응은 -78℃ 내지 25℃의 온도에서 6 내지 72 시간 동안 수행된다. 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정 등과 같은 통상적인 기술이 생성물을 정제하는데 사용될 수 있다.

[0170] 화학식 XXXVII의 화합물에 있어서, m은 0 내지 3이고, n은 1이다.

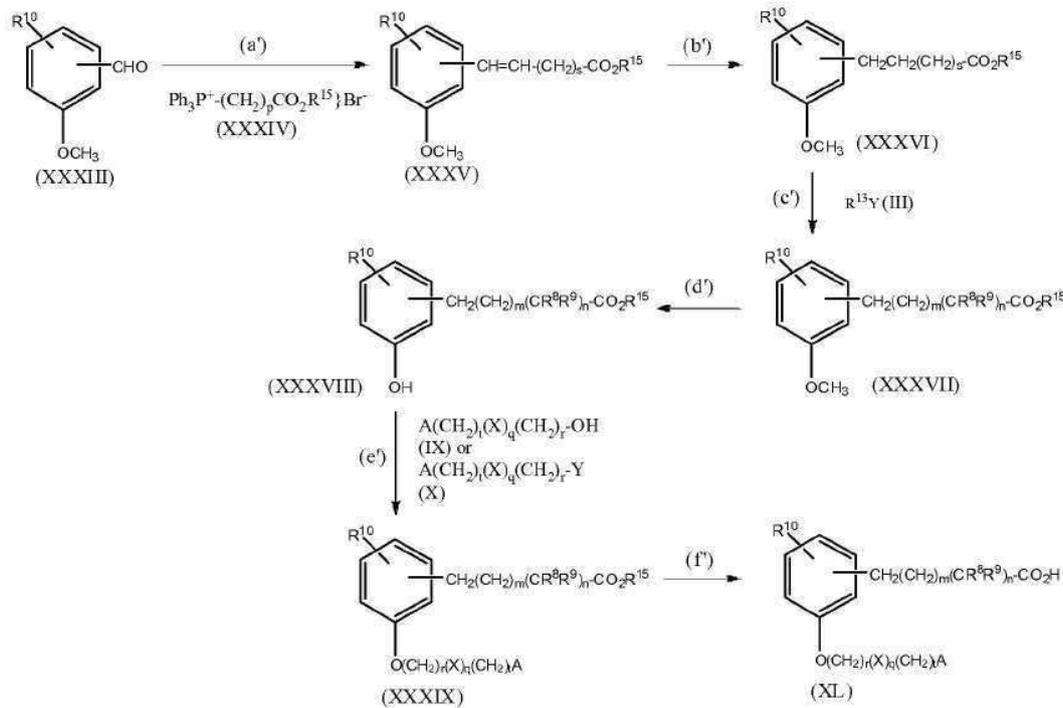
[0171] 화학식 XXXVII의 화합물은 예를 들면, -78℃의 낮은 온도에서 루이스 산, 예를 들면 디클로로메탄 또는 클로로포름 중의 BBr₃ 또는 BCl₃을 이용하여 탈-알콕실화에 의해 화학식 XXXVIII의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응에서 통상적인 어느 조건들도 단계(d')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0172] 화학식 XXXVIII의 화합물은 단계(e)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 단계(e')의 반응을 통해 화학식 XXXIX의 화합물로 변환될 수 있다.

[0173] 화학식 XXXIX의 화합물은 m이 0 내지 3이고, n이 1이며, R⁷이 1내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기인 화학식 I의 화합물이다. 화학식 XXXIX의 화합물은 단계(f)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 단계(f')의 반응을 통해 화학식 XL의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 XL의 화합물은 m이 0 내지 3이고, n이 1이며, R⁷이 H인 화학식 I의 화합물이다.

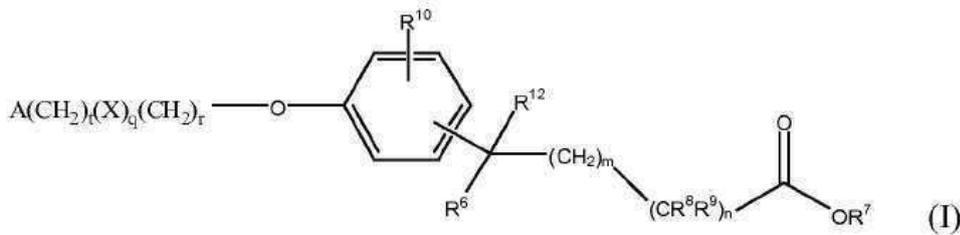
[0174] 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화 등의 통상적인 기술이 생성물을 정제하는데 이용될 수 있다. A가 1 또는 2개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 단계(e')의 반응 후에 탈보호될 수 있다.

[0175] 반응 도식 3



[0176]

[0177] m 은 0이고, q 는 0 또는 1이며, t 는 0 또는 1이고, r 은 0, 1 또는 2이며, n 은 0이고, R^{10} 은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R^6 은 O이고, R^{12} 는 부존재하며 (absent), R^7 은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, R^8 및 R^9 중 어느 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, X는 C(O)이며, r 은 0이고, t 는 0이거나; X는 $\text{NH}(\text{R}^{11})$ 이며, 여기서 R^{11} 은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 도식 4의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0178]

[0179] 여기서, A는 상기 기술된 바와 같다.

[0180] 도식 4의 반응 도식에 있어서, A, q , t , r , R^7 및 R^{10} 은 상기한 바와 같다. Y는 이탈기이다. 화학식 X L I의 화합물은 트리페닐포스핀 및 디에틸 아조디카복실레이트 또는 디소프로필 아조디카복실레이트를 이용한 X L I와 I X의 미쓰노부 축합반응을 이용하여, 단계(g')의 반응을 통해 화학식 X L II의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 적합한 용매, 예를 들면 테트라하이드로퓨란 중에서 수행된다. 미쓰노부 반응에 통상적으로 사용되는 조건들 중 어느 것이든 단계(g')의 반응을 수행하는데 사용될 수 있다.

[0181] 또한, 화학식 X L II의 화합물은 칼륨 카보네이트, 수소화나트륨, 트리에틸아민, 피리딘 등의 적합한 염기를 이용하여 단계(h')의 반응을 통해 화학식 X L I의 화합물을 화학식 X의 화합물에 의해 에스테르화 또는 알킬화함으로써 제조할 수 있다. 화학식 X의 화합물에서, Y는 메실옥시, 토실옥시, 클로로, 브로모, 요오드 등을 포함하며, 이에 제한되지는 않는다. 히드록실기를 이탈기로 알킬화하는 통상적인 어느 조건들도 단계(h')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다. 화학식 X의 화합물이 쉽게 이용가능하다면, 단계(g')의 반응에 비해 단계(h')의 반응이 바람직하다. 화학식 X L II의 화합물은 피리딘의 존재 하에 메틸기를 셀레늄 디옥사이드(X L II)로 산화시켜 단계(i')의 반응을 통해 화학식 X L IV의 화합물로 변환될 수 있다. 일반적으로 이 반응은 25°C 내지

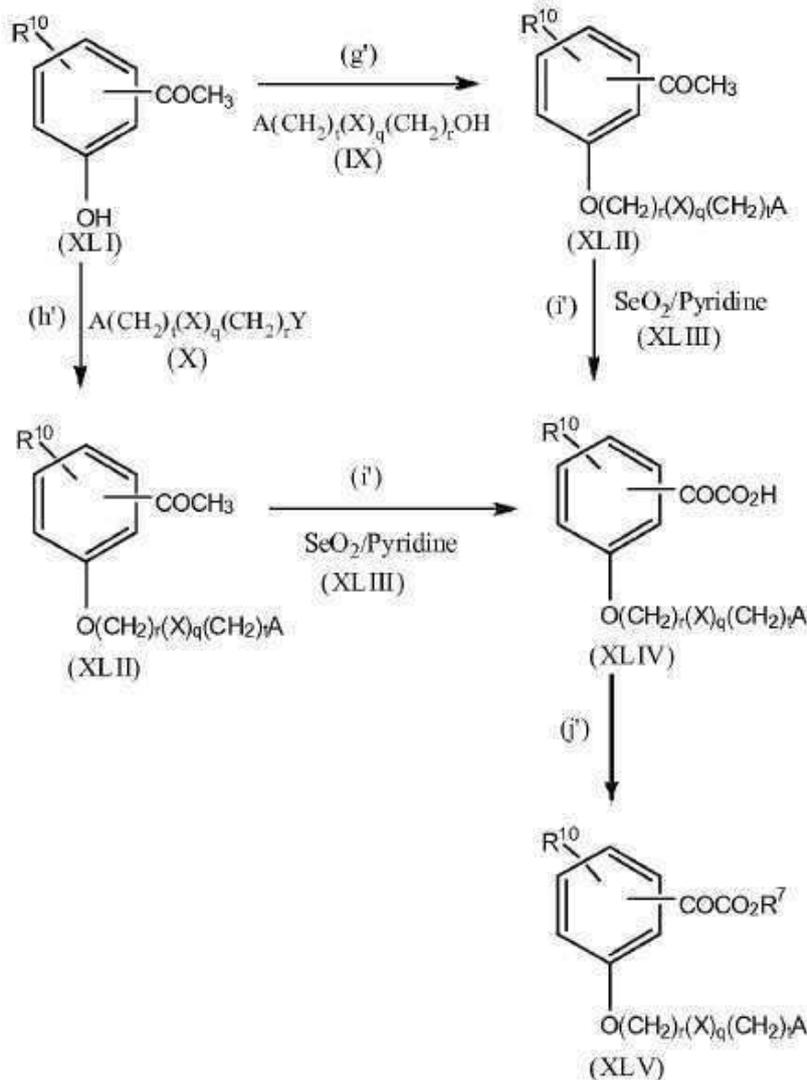
100°C의 온도에서 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화 등의 기술에 의하여 분리되고 정제될 수 있다. 화학식 XLIV의 화합물은 m이 0이고, n이 0이며, R⁶이 O이고, R¹²가 부존재하고, R⁷이 H인 화학식 I의 화합물이다.

[0182] 화학식 XLIV의 화합물은 화학식 XLIV의 화합물을 메탄올, 에탄올 또는 프로판올로 에스테르화시켜 화학식 XLV의 화합물로 변환시킬 수 있다. 이 반응은, 예를 들면 H₂SO₄, TsOH 등의 촉매를 이용하거나, 또는 예를 들면 디시클로헥실카보디미드 등의 탈수제를 이용함으로써 수행될 수 있다. 이러한 에스테르화 반응에서 통상적인 어느 조건들도 단계(j')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0183] 화학식 XLV의 화합물은 m이 0이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화 등의 기술에 의하여 분리되고 그리고 정제될 수 있다.

[0184] A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

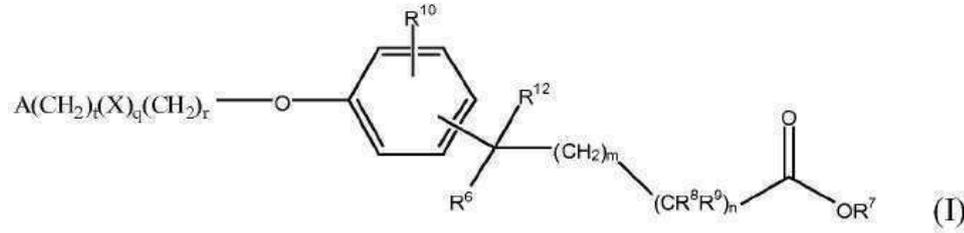
[0185] 반응 도식 4



[0186]

[0187] m은 1이고, q는 0 또는 1이며, t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, n은 0이고, R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R⁶은 O이고 그리고 R¹²는 부존재

하며, R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, R⁸ 및 R⁹ 중 어느 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, X는 C(O)이고, r은 0이며, t는 0이거나: X는 NH(R¹¹)이고, 여기서 R¹¹은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 도식 5의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



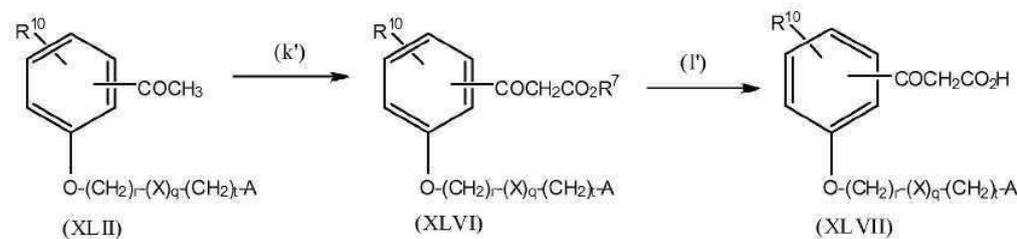
[0188]

[0189] 여기서 A는 상기한 바와 같다. 도식 5의 반응 도식에 있어서, A, q, t, r, R⁷ 및 R¹⁰은 상기한 바와 같다. Y는 이탈기이다.

[0190] 화학식 XL II의 화합물은(도식 4의 반응에서 기술된 것과 같은 방식으로 제조됨) 수소화나트륨 등의 적합한 염기의 존재하에, 단계(k')의 반응을 통해 디알킬 카보네이트와 반응될 수 있다. 이 반응은 N, N'-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄 등의 통상적인 용매 중에서 수행되고 디메틸 또는 디에틸 또는 디프로필 카보네이트 등의 디알킬 카보네이트가 첨가되어 화학식 XL VI의 상응하는 화합물을 제조할 수 있다. 이러한 알킬화 반응에 있어서, 통상적인 어느 조건들도 단계(k')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다. 화학식 XL VI의 화합물은 m이 1이고, n이 0이며, R⁶이 O이고, R¹²가 부존재하고, 그리고 R⁷이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 화학식 XL VI의 화합물은 단계(f)의 반응과 관련하여 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 반응 단계(1')를 통해 화학식 XL VII의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 XL VII의 화합물은 m이 1이고, n이 0이며, R⁷이 H인 화학식 I의 화합물이다. 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화 등의 통상적인 기술이 생성물을 정제하는데 이용될 수 있다.

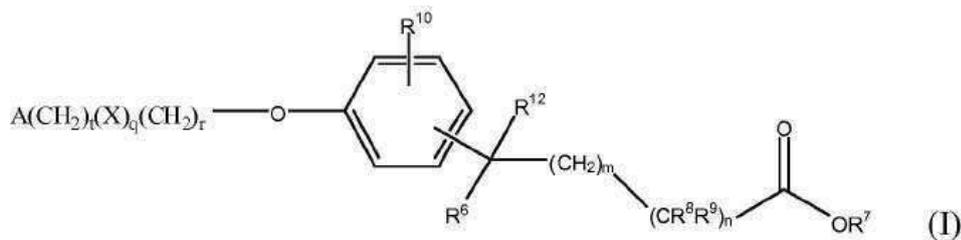
[0191] A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

[0192] 반응 도식 5



[0193]

[0194] m은 2 내지 4이고, q는 0 또는 1이며, t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이고, n은 0이며, R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시이거나 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, R⁶은 O이고, 그리고 R¹²는 부존재하며, R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, 그리고, R⁸ 및 R⁹ 중 어느 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 그리고 다른 하나는 수소, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, 그리고 X는 C(O)이고, r은 0이며, 그리고 t는 0이다; X는 NH(R¹¹)이고, 여기서 R¹¹은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 도식 6의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0195]

[0196]

여기서 A는 상기한 바와 같다.

[0197]

도식 6의 반응 도식에 있어서, A, t, r, q, R⁷ 및 R¹⁰은 상기한 바와 같다. R¹⁶은 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 벤질기이며, p는 1 내지 3이다. 화학식 XLII의 화합물(도식 4의 반응에서 기술된 바와 같은 방식으로 제조됨)은 화학식 XLII의 화합물을 화학식 XLVIII의 화합물에 의해 알킬화시켜, 단계(m')의 반응을 통해 화학식 LXIX의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 아세토페논을 3-케토 에스테르(즉, 감마-케토 에스테르)로 변환시키는 통상적인 염기의 대략 1 몰 당량의 존재하에서 수행될 수 있다. 이 반응을 수행하는데 있어서, 리튬 비스-(트리메틸실릴) 아미드 등의 헥사메틸디실란의 알칼리 금속 염을 이용하는 것이 바람직하지 아니에 제한되지는 않는다. 일반적으로 이 반응은 테트라하이드로퓨란: 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리딘 등의 비활성 용매 중에서 수행된다. 일반적으로, 이 반응은 -65°C 내지 25°C의 온도에서 수행된다. 이러한 알킬화 반응에 통상적인 어느 조건들도 단계(m')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0198]

화학식 LXIX의 화합물은 X가 NH(R¹¹)(R^{11'} 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, R⁷이 H임)인 경우, 에스테르 가수분해 반응에 의하여 단계(n')의 반응을 통해 화학식 L의 화합물로 변환되거나, 촉매 수소화에 의해 X가 C(O)이고, r이 0이며, 그리고 t가 0이고, R⁷이 H인 화학식 L의 화합물로 변환될 수 있다. 벤질기를 제거하기 위한 에스테르 가수분해 및 촉매 수소화의 통상적인 방법이 화학식 L의 화합물을 제조하는데 이용될 수 있다. 화학식 L의 화합물은 m이 2 내지 4이고, n이 0이며, R⁶이 O이고, R¹²가 부존재하고, 그리고 R⁷이 H인 화학식 I의 화합물이다.

[0199]

화학식 L의 화합물은 단계(c)의 반응에서 기술된 것과 같은 방식으로, 단계(o')의 반응을 통해 R⁷이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 LI의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 LI의 화합물은 m이 2 내지 4이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물이다.

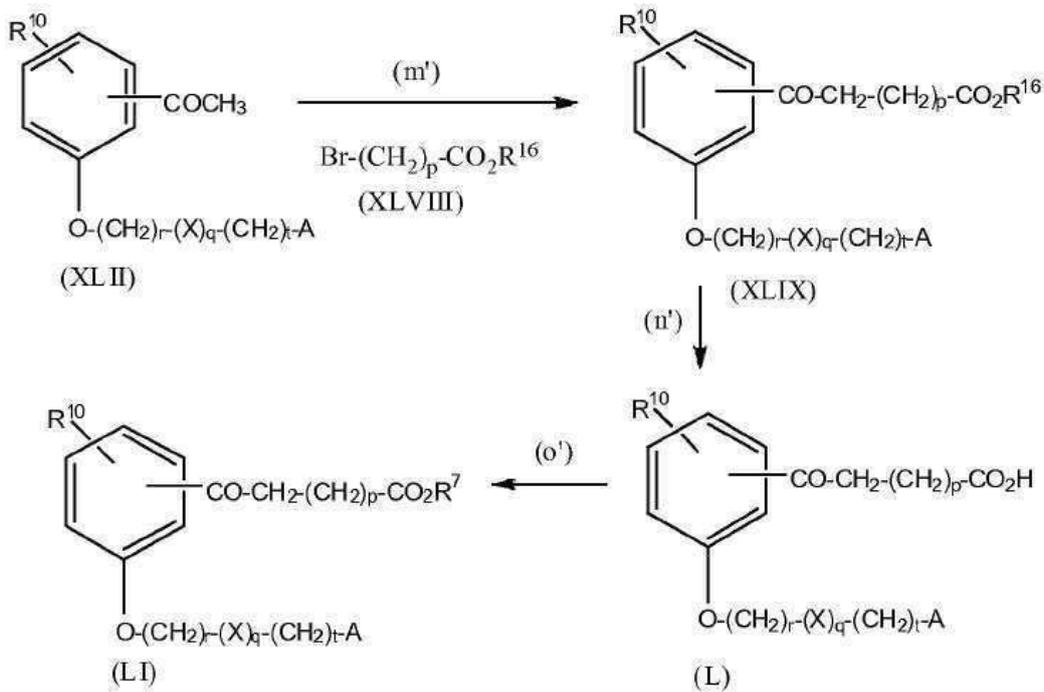
[0200]

추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화 등의 통상적인 기술이 생성물을 정제하는데 이용될 수 있다.

[0201]

A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

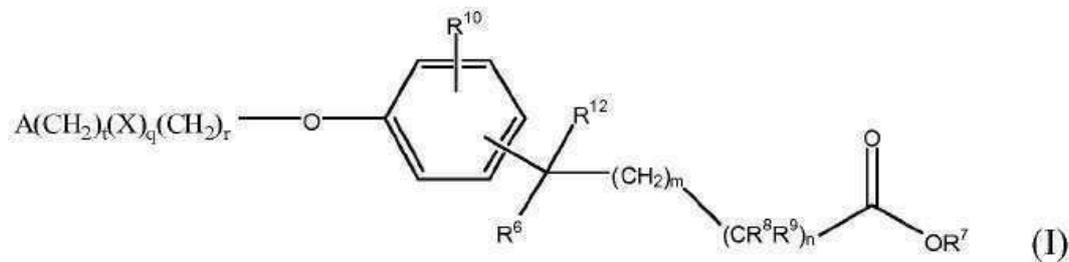
[0202] 반응 도식 6



[0203]

[0204]

m은 0 내지 3이고, q는 0 또는 1이며, t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, n은 1이고, R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R⁶은 O이고, 또한 R¹²는 부존재하여, R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 그리고 R⁸ 및 R⁹ 중 어느 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 또한 X는 C(O)이며, r은 0이고, t는 0이거나; X는 NH(R¹¹)이고, 여기서 R¹¹은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음의 화학식의 화합물은 도식 7의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0205]

[0206]

여기서 A는 상기한 바와 같다.

[0207]

도식 7의 반응 도식에 있어서, A, t, r, m, n, q, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 상기한 바와 같으며 u는 1 내지 4이다. R¹⁶은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이거나, 벤질기이다. R¹³은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, Y는 할라이드이다.

[0208]

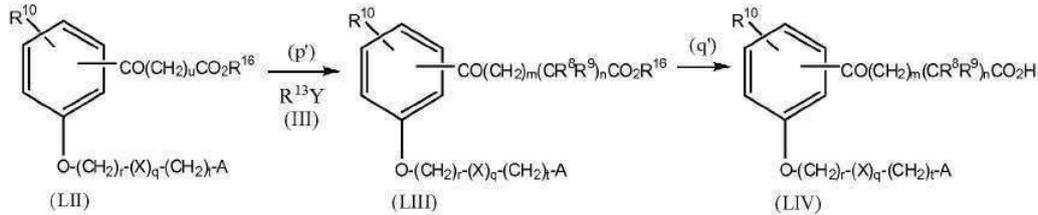
화학식 L II의 화합물은 (c')의 반응에 있어서 앞서 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 화학식 L III의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 L III의 화합물은 m이 0 내지 3이고, n이 1이며, 그리고 R⁷이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기인 화학식 I의 화합물이다. 화학식 L III의 화합물은 X가 NH(R¹¹)(R¹¹이 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다)이며, R⁷이 H인 경우 에스테르 가수분해 반응에 의하여 단계(q')의 반응을 통해 화학식 L I V의 화합물로 변환되거나, 또는 촉매 수소화에 의하여, X가 C(O)이고, r이 0이며, t가 0이고, R⁷이 H인 화학식 L I V의 화합물로 변환될 수 있다. 에스테르 가수분해 및 촉매 수소화의 통상적인 어느 방법도 화학

식 L I V의 화합물을 제조하는데 이용될 수 있다.

[0209] 화학식 L I V의 화합물은 m이 0 내지 3이고, n이 1이며, R⁶이 O이고, R¹²가 부존재하며, R⁷이 H인 화학식 I의 화합물이다. 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화 등의 통상적인 기술이 생성물을 정제하는데 이용될 수 있다.

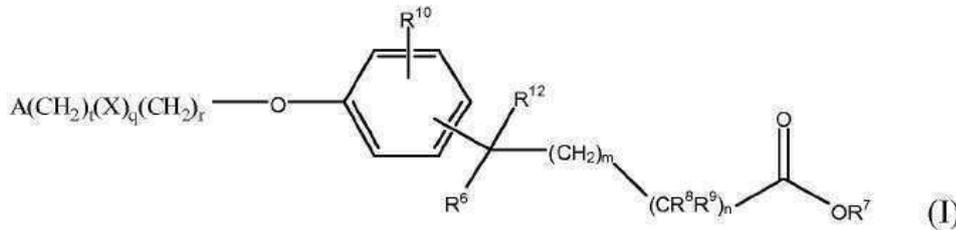
[0210] A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

[0211] 반응 도식 7



[0212]

[0213] m은 0이고, q는 0 또는 1이며, t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이고, n은 0이며, R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R⁶은 히드록시이고, R¹²는 수소이고, R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 그리고 R⁸ 및 R⁹ 중 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, 그리고 X는 C(O)이고, r은 0이며, t는 0이거나; X는 NH(R¹¹)이고, 여기서 R¹¹은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 도식 8의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0214]

[0215] 여기서 A는 상기한 바와 같다. 반응 도식 8에 있어서, A, t, r, q, R⁶, R⁷, 및 R¹⁰은 상기한 바와 같다.

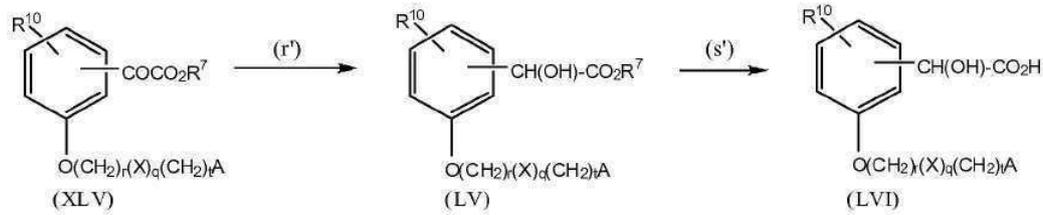
[0216] 화학식 X L V의 화합물(도식 4의 반응에서 기술된 것과 같은 방식으로 제조됨)은 촉매, 예를 들면 로듐-{아미도포스핀-포스피나이트}(rhodium- {amidophosphine- phosphinite})(Tetrahedron: Asymmetry, Vol 8, No. 7, 1083-1099, 1997), [Ru₂Cl₄(BINAP)₂](NEt₃) (EP-A-0 295 890) 등을 이용하여 알파-케토 산(alpha-keto acid)의 수소화에 의하여 단계(r')의 반응을 통해 화학식 L V의 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 수소화에 통상적인 어느 조건들도 단계(r')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다. HPLC를 이용하여 화학식 L V의 라세미 혼합물을 분리할 수 있다. (Chirality 11 :420-425 (1999)). 화학식 L V의 화합물은 m이 0이고, n이 0이며, R⁶이 히드록실이고, R¹²가 수소이고, 그리고 R⁷이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기인 화학식 I의 화합물이다. 화학식 L V의 화합물은 단계(f)의 반응에서 기술된 바와 같은 방식으로 R⁷이 H인 화학식 L V I의 화합물로 변환될 수 있다.

[0217] 화학식 L V I의 화합물은 m이 0이고, n이 0이며, 그리고 R⁷이 H인 화학식 I의 화합물이다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화 등의 기술에 의해 분리되고 또한 정제될 수 있다.

[0218] A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적

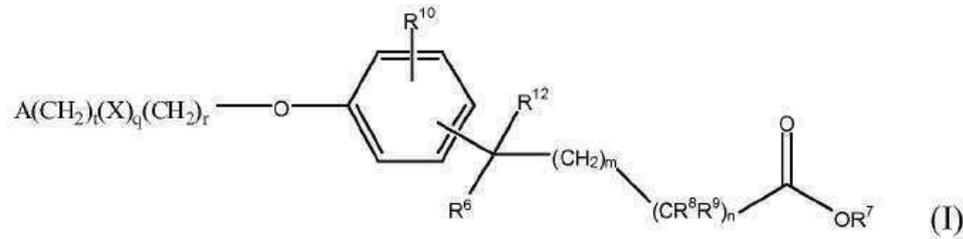
합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

[0219] 반응 도식 8



[0220]

[0221] m은 1이고, q는 0 또는 1이며, t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, n은 0이고, R¹⁰은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R⁶은 히드록시이고 R¹²는 수소이며, R⁷은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, R⁸ 및 R⁹ 중의 하나가 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 그리고 X는 C(O)이고, r은 0이며, t는 0이거나; X는 NH(R¹¹)이고, 여기서 R¹¹이 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 식의 화합물은 도식 9의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0222]

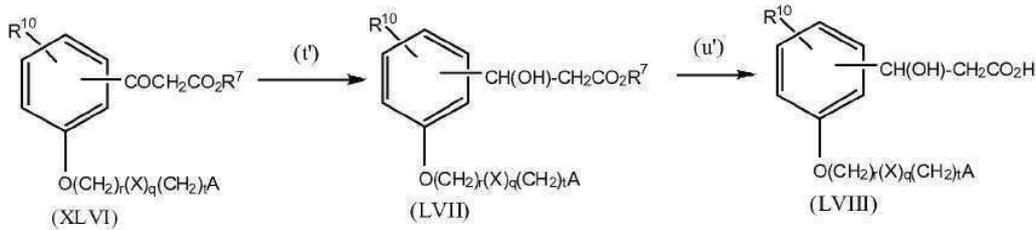
[0223] 여기서 A는 상기한 바와 같다. 도식 9의 반응 도식에 있어서, A, t, r, q, R⁷, 및 R¹⁰은 상기한 바와 같다.

[0224] 화학식 X LVI의 화합물(도식 5의 반응에서 기술된 것과 같은 방식으로 제조됨)은 베타-케토(beta -keto)기를 알코올 기로 환원시켜, 단계(t')의 반응을 통해 화학식 L VII의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 케톤을 알코올로 변환시키는 통상적인 환원제를 이용함으로써 수행될 수 있다. 예를 들면, 이 반응은 타르타르산으로 처리된 레이니 니켈 촉매를 이용한 수소화에 의해(Harada, T.; Izumi, Y. Chem Lett. 1978, 1195- 1196) 또는 키랄 균질 루테늄 촉매를 이용한 수소화에 의해(Akutagawa, S.; Kitamura, M.; Kumobayashi, H.; Noyori, R.; Ohkuma, T.; Sayo, N.; Takaya, M. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5856-5858) 수행될 수 있다. 또한 환원은 메탄올, 에탄올 등의 용매 중 나트륨 보로히드라이드를 이용함으로써 수행될 수 있다. 일반적으로, 이 반응은 0℃ 내지 25℃의 온도에서 수행된다. 화학식 L VII의 화합물의 라세미 혼합물은 HPLC를 이용함으로써 분리될 수 있다(Chirality 11 :420-425 (1999)).

[0225] 화학식 L VII의 화합물은 m이 1이고, n이 0이며, R⁶이 히드록실이고, R¹²가 수소이며, R⁷이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 화학식 L VII의 화합물은 단계(f)의 반응에서 기술된 것과 같은 방식으로 단계(u')의 반응을 통해 R⁷이 H인 화학식 L VIII의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 L VIII의 화합물은 m이 1이고, n이 0이며, R⁷이 H인 화학식 I의 화합물이다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화 등의 기술에 의해 분리되고 또한 정제될 수 있다.

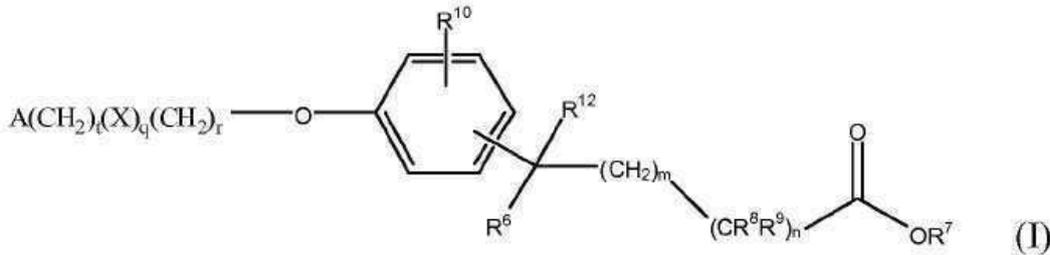
[0226] A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

[0227] 반응 도식 9



[0228]

[0229] m은 2 내지 4이고, q는 0 또는 1이며, t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, n은 0이고, R^{10} 은 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R^6 은 히드록시이고 R^{12} 는 수소이며, R^7 은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 또한 R^8 및 R^9 중의 하나가 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, 그리고 X는 C(O)이고, r은 0이며, t는 0이거나, X는 $NH(R^{11})$ 이고, 여기서 R^{11} 은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 도식 10의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0230]

[0231] 여기서, A는 상기한 바와 같다. 반응 도식 10에서, A, t, r, q, R^7 , 및 R^{10} 은 상기한 바와 같다. R^{16} 은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 벤질기이고, p는 1 내지 3이다.

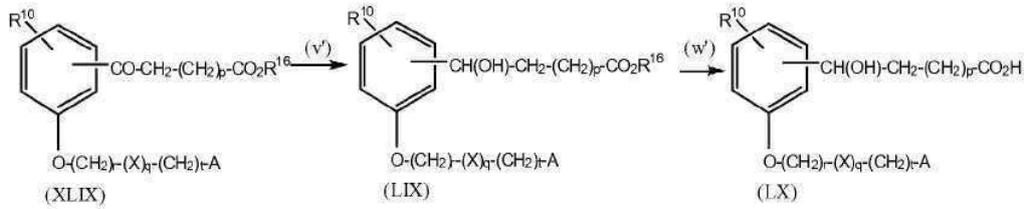
[0232] 화학식 LXIX의 화합물(도식 6의 반응에서 기술된 것과 같은 방식으로 제조됨)은 케톤기를 알코올기로 환원시켜 단계(v')의 반응을 통해 화학식 LIX의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 케톤을 알코올로 변환시키는 통상적인 환원제를 이용함으로써 수행될 수 있다. 이 반응을 수행하는데 있어서, 일반적으로 환원제로서 제한되는 것은 아니지만, 나트륨 보로히드라이드를 이용하는 것이 바람직하다. 일반적으로 이 반응은 메탄올, 에탄올 등의 용매 중에서 수행된다. 일반적으로 이 반응은 0°C 내지 25°C의 온도에서 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화 등의 기술에 의해 분리되고 또한 정제될 수 있다.

[0233] 화학식 LIX의 라세미 혼합물은 HPLC를 이용함으로써 분리될 수 있다(Chirality 11 :420-425 (1999)). 화학식 LIX의 화합물은 m이 2 내지 4이고, n이 0이며, R^6 이 히드록시이고, R^{12} 가 수소이고, R^7 이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기인 화학식 I의 화합물이다.

[0234] 화학식 LIX의 화합물은 단계(f)의 반응과 관련하여, 앞서 기술된 바와 같은 방식으로, 단계(w')의 반응을 통해 에스테르 가수분해 또는 촉매 수소화에 의해 R^7 이 H인 화학식 LX의 화합물로 변환될 수 있다. 에스테르 가수분해 또는 촉매 수소화의 통상적인 어느 방법도 R^1 이 H인 화학식 I의 화합물을 제조할 것이다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화 등의 기술에 의해 분리되고 또한 정제될 수 있다.

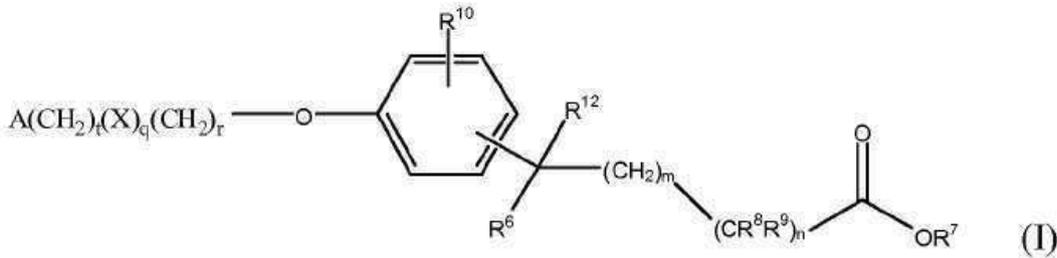
[0235] A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

[0236] 반응 도식 10



[0237]

[0238] m 이 0 내지 3이고, q 가 0 또는 1이며, t 가 0 또는 1이고, r 이 0, 1 또는 2이며, n 이 1이고, R^{10} 이 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, R^6 이 히드록시이고 R^{12} 가 수소이며, R^7 이 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, R^8 및 R^9 중 하나는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, 다른 하나는 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬이며, 그리고 X 는 $C(O)$ 이고, r 은 0이며, t 는 0이거나; X 는 $NH(R^{11})$ 이고, 여기서 R^{11} 은 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I의 화합물, 즉, 다음 화학식의 화합물은 도식 11의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0239]

[0240] 여기서, A는 상기에서 기술된 바와 같다.

[0241] 도식 11의 반응에서, A, t, r, q, R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 상기한 바와 같다.

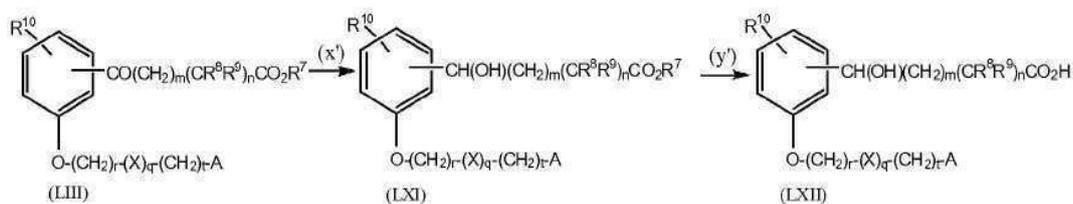
[0242] 화학식 L III의 화합물(도식 7의 반응에서 기술된 것과 같은 방식으로 제조됨)은 단계(v')의 반응에서 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 단계(x')의 반응을 통해 화학식 L X I의 화합물로 변환될 수 있다.

[0243] 화학식 L X I의 라세미 혼합물은 HPLC를 이용함으로써 분리될 수 있다 (Chirality 11 :420- 425 (1999)). 화학식 L X I의 화합물은 m 이 0 내지 3이고, n 이 1이며, R^6 이 히드록실이고, R^{12} 가 H이며, R^7 이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기인 화학식 I의 화합물이다.

[0244] 화학식 L X I의 화합물은 단계(f')의 반응에서 앞서 기술된 것과 같은 방식으로 단계(y')의 반응을 통해 R^7 이 H인 화학식 L X II의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 L X II의 화합물은 m 이 0 내지 3이고, n 이 1이며, R^6 이 히드록실이고, R^{12} 가 H이며, R^7 이 H인 화학식 I의 화합물이다.

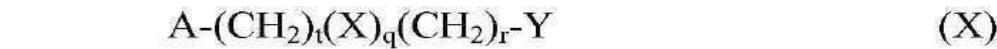
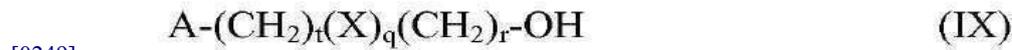
[0245] 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화 등의 기술에 의해 분리되고 또한 정제될 수 있다. A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

[0246] 반응 도식 11



[0247]

[0248] 하기 화학식 I X의 화합물(t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, q는 0임)과 화학식 X의 화합물(t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, 그리고 q는 0임)은 도식 12의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0251] 도식 12의 반응 도식에서, A는 상기한 바와 같다, Y는 이탈기이다.

[0252] 화학식 L XⅢ의 화합물은 단계(z')의 반응을 통해 화학식 L XⅣ의 화합물로 환원될 수 있다. 이 반응은 통상적인 환원제, 예를 들면 리튬 알루미늄 하이드라이드 등의 알칼리 금속 하이드라이드를 이용하여 수행된다. 반응은 테트라하이드로퓨란 등의 적합한 용매 중에서 수행된다. 이러한 환원 반응에 통상적인 어느 조건들도 단계(z')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다. 화학식 L XⅣ의 화합물은 t가 0이고, r이 1인 화학식 I X의 화합물이다.

[0253] 화학식 L XⅣ의 화합물은 히드록실기를, 할로겐기(바람직한 할로겐은 브롬 또는 염소임)로 치환함으로써 화학식 L XⅤ의 화합물로 변환될 수 있다. 적합한 할로겐화제는 디오닐 클로라이드(thionyl chloride), 브롬(bromine), 삼브롬화인(phosphorous tribromide), 사브롬화탄소(carbon tetrabromide) 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 할로겐화 반응에 통상적인 어느 조건들도 단계(a")의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0254] 화학식 L XⅤ의 화합물은 t가 0이고, 또한 r이 1인 화학식 X의 화합물이다. 화학식 L XⅤ의 화합물은 L XⅤ를 알칼리 금속 시안화물, 예를 들면 나트륨 또는 칼륨 시안화물과 반응시킴으로써 화학식 L XⅥ의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 에탄올, 디메틸 설폭사이드 등의 적합한 용매 중에서 수행된다. 니트릴의 제조에 통상적으로 사용되는 어느 조건들도 단계(b")의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0255] 화학식 L XⅥ의 화합물은 산 또는 염기 가수분해에 의하여, 반응 단계(c")를 통해 화학식 L XⅦ의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응을 수행하는데 있어서, 일반적으로 염기성 가수분해 예를 들면, 수성 수산화타르륨을 이용하는 것이 바람직하다. 니트릴의 가수분해에 통상적으로 사용되는 어느 조건들도 단계(c")의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0256] 화학식 L XⅦ의 화합물을 단계(d")의 반응을 통해 환원시켜 화학식 L XⅧ의 화합물을 얻을 수 있다. 이 반응은 단계(z')의 반응에서 앞서 기술된 바와 같은 방식으로 수행될 수 있다. 화학식 L XⅤⅢ의 화합물은 t가 1이고, 그리고 r이 1인 화학식 I X의 화합물이다.

[0257] 화학식 L XⅤⅢ의 화합물은 단계(a")의 반응과 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 방식으로 단계(e")의 반응을 통해 화학식 L XⅠⅩ의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 L XⅠⅩ의 화합물은 t가 1이고, 그리고 r이 1인 화학식 X의 화합물이다.

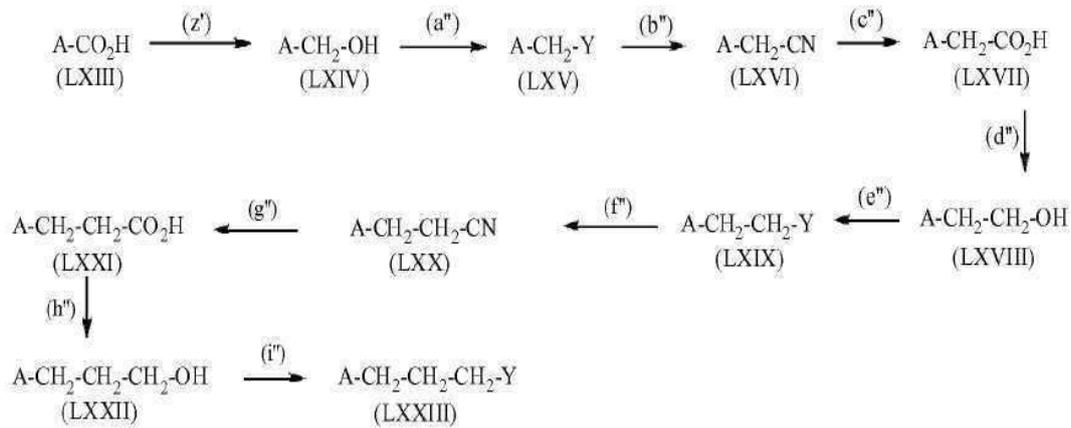
[0258] 화학식 L XⅠⅩ의 화합물은 단계(b")의 반응과 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 방식으로 단계(f")의 반응을 통해 화학식 L XⅩ의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 L XⅩ의 화합물은 단계(g")의 반응을 통해 산 또는 염기에 의해 가수분해되어 화학식 L XⅩⅠ의 화합물을 얻을 수 있다.

[0259] 화학식 L XⅩⅠ의 화합물은 단계(z')의 반응과 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 방식으로 단계(h")의 반응을 통해 화학식 L XⅩⅡ의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 L XⅩⅡ의 화합물은 t가 1이고 그리고 r이 2인 화학식 I X의 화합물이다.

[0260] 화학식 L XⅩⅡ의 화합물은 단계(a")의 반응과 관련하여 앞서 기술된 바와 같은 방식으로 단계(i")의 반응을 통해 화학식 L XⅩⅢ의 화합물로 변환될 수 있다. 화학식 L XⅩⅢ의 화합물은 t가 1이고 그리고 r이 2인 화학식 X의 화합물이다.

[0261] 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화 등의 기술에 의하여 분리되고 정제될 수 있다. A가 1 또는 2개의 히드록실 기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 적합한 보호기(Protective Groups)는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다.

[0262] 반응 도식 12



[0263]

[0264] t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, q는 1이고, 그리고 X는 NH(R¹¹)이며, 여기서 R¹¹이 수소 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 I X의 화합물과 t는 0 또는 1이고, r은 0, 1 또는 2이며, q는 1이고, 그리고 X는 NH(R¹¹)이며, 여기서 R¹¹이 수소 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 X의 화합물이 도식 13의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:

[0265]



[0266]



[0267]

도식 13의 반응 도식에서 A, t, r, 및 R¹¹은 상기한 바와 같다. Y는 클로로 또는 브로모이다. 화학식 L X X IV의 화합물은 단계(j'')의 반응을 통해 화학식 L X X V의 화합물을 제공(furnish)하도록 메실화(mesylated)될 수 있다. 히드록실기의 메실화 반응을 수행하는데 통상적인 어느 조건들도 단계(j'')를 수행하는데 이용될 수 있다. 화학식 L X X V의 화합물은 이어서 화학식 L X X VI의 화합물과 함께 가열되어 화학식 L X X VII의 화합물을 생성한다. 아미노 알코올을 생성하는데 통상적인 어느 조건들도 단계(k'')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다. 화학식 L X X VII의 화합물이 화학식 I X의 화합물이다.

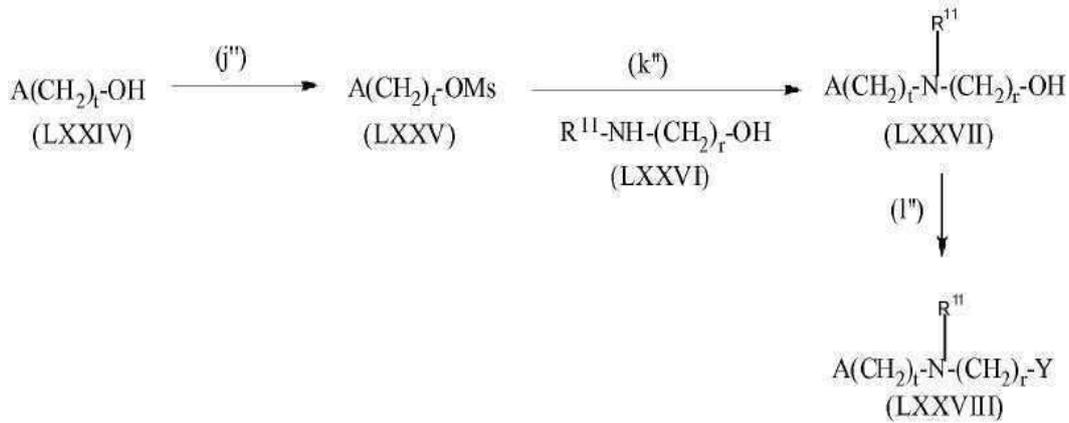
[0268]

화학식 L X X VII의 화합물에서, 화학식 L X X VII의 화합물을 티오닐 클로라이드, 브롬, 삼브롬화인, 옥살릴 클로라이드, 사브롬화탄소 등으로 처리함으로써 알코올이 클로로 또는 브로모에 의해 치환되어 화학식 L X X V III의 화합물을 생성한다. 알코올을 클로로와 브로모에 의해 치환하는 통상적인 어느 방법도 단계(l'')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다. 화학식 L X X V III의 화합물은 화학식 X의 화합물이다.

[0269]

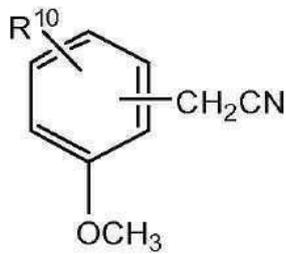
A가 1 또는 2 개의 히드록실기에 의해 치환된 페닐이라면, 일반적으로 히드록실기를 보호하는 것이 바람직하다. 보호기는 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 바와 같은 적합한 탈보호제를 이용하여 탈보호될 수 있다.

[0270] 반응 도식 13



[0271]

[0272] R¹⁰이 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 II의 화합물, 즉 다음 식의 화합물은 도식 14의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



(II)

[0273]

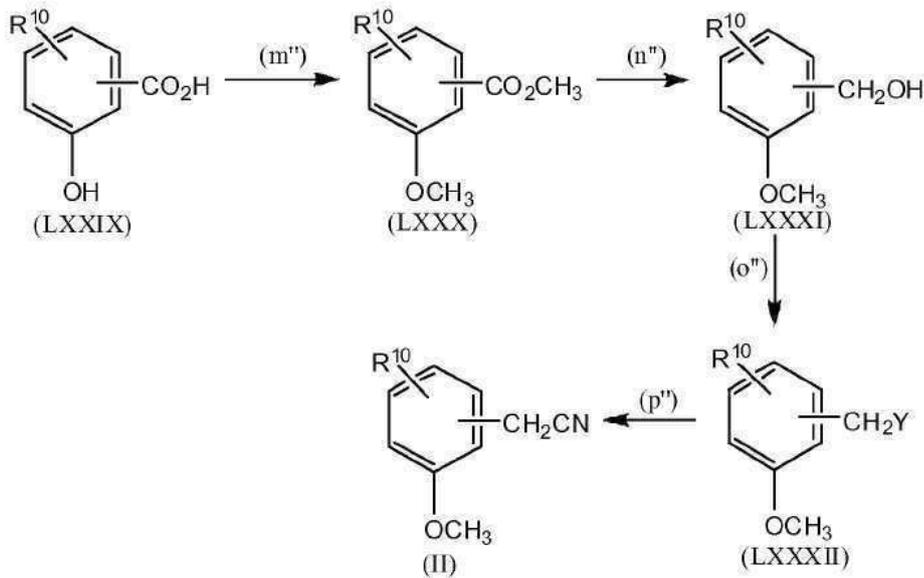
[0274] 도식 14의 반응 도식에서 R¹⁰은 상기한 바와 같다. Y는 할라이드이다. 화학식 LXXIX의 화합물은 비양성자성 (aprotic) 용매 중의 메틸 요오다이드, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드를 이용하여, 염기, 예를 들면 칼륨 카보네이트의 존재하에서 카르복실산 및 알코올을 알킬화함으로써 단계(m'')의 반응을 통해 화학식 LXXX의 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 알킬화의 통상적인 어느 조건들도 단계(m'')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0275] 화학식 LXXX의 화합물은 단계(n'')의 반응을 통해 환원되어 화학식 LXXXI의 화합물을 생성할 수 있다. 이 반응은 통상적인 환원제, 예를 들면 리튬 알루미늄 하이드라이드 등의 알칼리 금속 하이드라이드를 이용함으로써 수행될 수 있다. 이 반응은 테트라하이드로퓨란 등의 적합한 용매 중에서 수행된다. 이러한 환원 반응에 통상적인 어느 조건들도 단계(n'')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0276] 화학식 LXXXI의 화합물은 히드록실기를 할로젠기(바람직하게는 할로젠이 브로모 또는 클로로임)로 치환함으로써 화학식 LXXXII의 화합물로 변환될 수 있다. 적합한 할로겐화제는 티오닐 클로라이드(thionyl chloride), 브롬(bromine), 삼브롬화인(phosphorous tribromide), 사브롬화탄소(carbon tetrabromide) 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 할로겐화 반응에 통상적인 어느 조건들도 단계(o'')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0277] 화학식 LXXXII의 화합물은 LXXXII를 알칼리 금속 시안화물, 예를 들면 나트륨, 칼륨 및 구리 시안화물과 반응시켜 화학식 II의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 에탄올, 디메틸 설펝사이드 등의 적합한 용매 중에서 수행된다. 니트릴의 제조에 통상적으로 사용되는 어느 조건들도 단계(p'')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0278] 반응 도식 14



[0279]

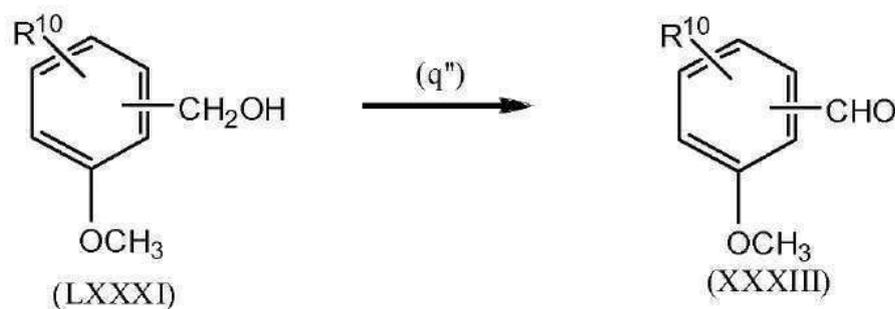
[0280] R^{10} 이 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 XXXIII의 화합물, 즉 다음 식의 화합물은 도식 15의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0281]

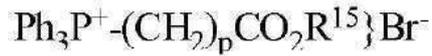
[0282] 도식 15의 반응 도식에서, R^{10} 은 상기한 바와 같다. 화학식 LXXXI의 화합물은 알코올을 알데히드로 산화시킴으로써 단계(q'')의 반응을 통해 화학식 XXXIII의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 적합한 산화제, 예를 들면 피리디늄 클로로크로메이트, 또는 스웬(Swern) 산화 조건 (J.O.C. 2001, 66, 7907-7909)등의 하에서, 2,4,6-트리클로로[1,3,5]-트리아진(염화 시아늄(cyanuric chloride), TCT)에 의해 활성화된 디메틸 설폭시드를 이용하여 수행될 수 있다. 이러한 산화 반응에 통상적인 어느 조건들도 단계(q'')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0283] 반응 도식 15



[0284]

[0285] p 가 2 내지 4이고, 그리고 R^{15} 가 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 벤질기인 화학식 XXXIV의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은 도식 16의 반응을 통해 제조될 수 있다:

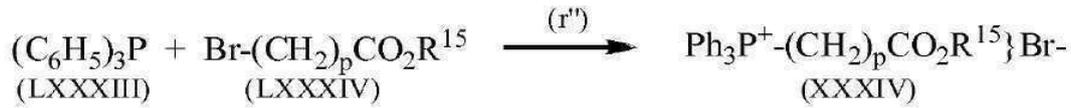


(XXXIV)

[0286]

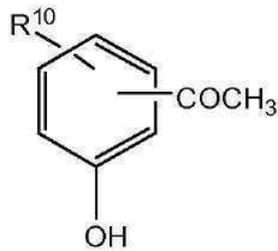
[0287] 도식 16의 반응 도식에서, R¹⁵ 및 p는 상기한 바와 같다. 화학식 LXXXIII의 화합물은 단계(r'')의 반응을 통해 화학식 LXXXIV의 화합물과 반응시켜 화학식 XXXIV의 화합물을 얻을 수 있다. 트리페닐포스핀을 하이드로 할라이드와 반응시키는데 사용되는 통상적인 어느 조건들도 단계(r'')의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0288] 반응 도식 16



[0289]

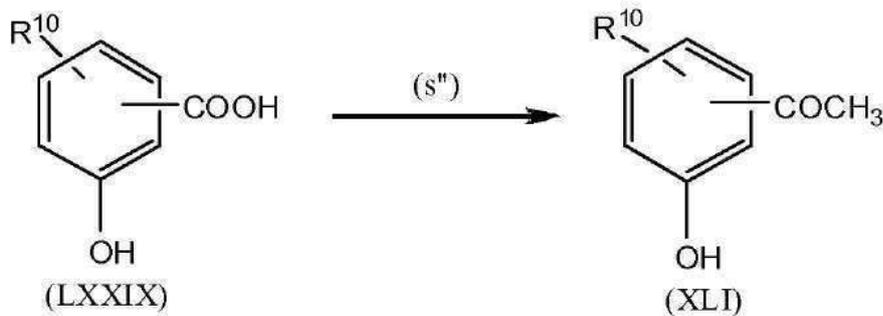
[0290] R¹⁰이 수소, 할로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬인 화학식 XLI의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물은식 17의 반응 도식을 통해 제조될 수 있다:



[0291]

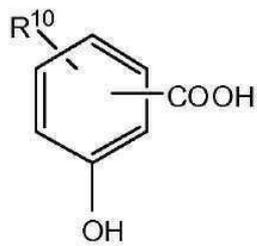
[0292] 도식 17의 반응 도식에서, R¹⁰은 상기한 바와 같다. 화학식 XLI의 화합물은 문헌[George M Rubottom et al., J. Org. Chem. 1983, 48, 1550-1552]의 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0293] 반응 도식 17



[0294]

[0295] R¹⁰이 할로인 화학식 LXXIX의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물:



[0296]

[0297] 은 통상적으로 이용가능하거나, 또는 하기와 같은 문헌에서 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다:

- [0298] 1. 3-Br 또는 F-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0299] Canadian Journal of Chemistry (2001), 79(11) 1541-1545.
- [0300] 2. 4-Br-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0301] WO 9916747 또는 JP 04154773.
- [0302] 3. 2-Br-0-OHC₆H₃CO₂H
- [0303] JP 47039101.
- [0304] 4. 2-Br-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0305] WO 9628423.
- [0306] 5. 4-Br-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0307] WO 2001002388.
- [0308] 6. 3-Br-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0309] Journal of labelled Compounds and Radiopharmaceuticals (1992), 31 (3), 175-82.
- [0310] 7. 2-Br-5-OHC₆H₃CO₂H 및 3-cl-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0311] WO 9405153 및 US 5519133.
- [0312] 8. 2-Br-4-OHC₆H₃CO₂H 및 3-Br-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0313] WO 20022018323
- [0314] 9. 2-C1-6-OHC₆H₃CO₂H
- [0315] JP 06293700
- [0316] 10. 2-C1-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0317] Proceedings of the Indiana Academy of Science (1983), Volume date 1982, 92, 145-51.
- [0318] 11. 3-C1-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0319] WO 2002000633 및 WO 2002044145.
- [0320] 12. 2-C1-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0321] WO 9745400.
- [0322] 13. 5-I-2-OHC₆H₃CO₂H 및 3-I, 2-OHC₆H₃CO₂H
- [0323] Z. Chem. (1976), 16(8), 319-320.
- [0324] 14. 4-I-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0325] Journal of Chemical Research, Synopses (1994), (11), 405.
- [0326] 15. 6-I-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0327] US 4932999.
- [0328] 16. 2-I-3-OHC₆H₃CO₂H 및 4-I-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0329] WO 9912928.

[0330] 17. 5-I-3-OHC₆H₃CO₂H

[0331] J. Med. Chem. (1973), 16(6), 684-7.

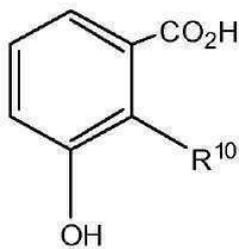
[0332] 18. 2-I-4-OHC₆H₃CO₂H

[0333] Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 459-77.

[0334] 19. 3-I-4-OHC₆H₃CO₂,

[0335] J.O.C. (1990), 55(18), 5287-91.

[0336] R¹⁰이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시인 화학식 LXXIX의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물이 도식 18의 반응을 통해 합성될 수 있다:



(LXXIX)

[0337]

[0338] 도식 18의 반응에서, R¹⁵는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다. P는 히드록실 보호 기이다. 화학식 LXXV의 화합물은 적합한 보호 기에 의해 페놀기를 보호하여 단계(t")의 반응을 통해 화학식 LXXVI의 화합물로 변환될 수 있다. 보호 기에 적합한 조건은 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다.

[0339] 화학식 LXXVI의 화합물은 알데히드를 카르복실산으로 산화시켜 화학식 LXXVII의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 적합한 산화제, 예를 들면 피리디늄 클로로크로메이트(pyridinium chlorochromate), 칼륨 퍼망간에이트(potassium permanganate), 나트륨 퍼망간에이트(sodium permanganate) 등을 이용함으로써 수행될 수 있다. 이러한 산화 반응에 적합한 어느 조건도 단계(u")의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0340] 화학식 LXXVII의 화합물은 보호 기를 탈보호시킴으로써, 단계(v")의 반응을 통해 화학식 LXXIX의 화합물(R¹⁰이 1개의 탄소 원자를 갖는 알콕시임)로 변환될 수 있다. 적합한 탈보호 조건은 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다.

[0341] 화학식 LXXVII의 화합물은 -72°C 내지 0°C의 온도에서 4-48시간 동안에 용매, 예를 들면 디클로로메탄을 이용하여 화학식 LXXVII의 화합물을 삼브롬화붕소 또는 삼염화붕소로 처리함으로써 화학식 LXXVIII의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응에 통상적인 어느 조건들도 단계(w")의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

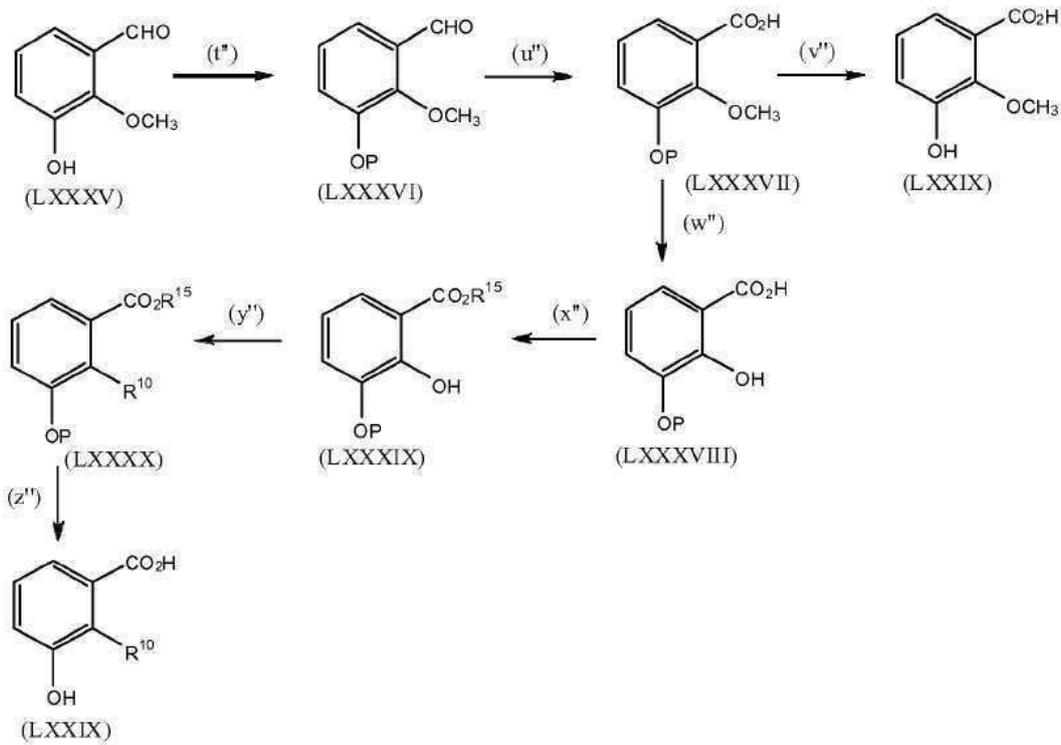
[0342] 화학식 LXXVIII의 화합물은 화학식 LXXVIII의 화합물을 메탄올 또는 에탄올로 에스테르화시켜서 화학식 LXXIX의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 촉매, 예를 들면 H₂SO₄, TsOH 등을 이용하거나, 탈수제 예를 들면, 디시클로로헥실카보디이미드 등을 이용하여 수행될 수 있다. 이러한 에스테르화 반응에서 통상적인 어느 조건들도 단계(x")의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0343] 화학식 LXXIX의 화합물은 적합한 염기, 칼륨 카보네이트, 수소화나트륨, 피리딘 등을 이용하여, 화학식 LXXIX의 화합물을 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 할라이드에 의해 에스테르화 또는 알킬화시켜 LXXIX의 화합물로 변환될 수 있다. 이 반응은 테트라 하이드로퓨란, N-N-디메틸포름아미드, 디클로로메탄 등의 통상적인 용매 중에서 수행될 수 있다. 이 반응은 일반적으로 0°C 내지 40°C의 온도에서 수행된다. 이러한 알킬화 반응에 통상적인 어느 조건들도 단계(y")의 반응을 수행하는데 이용될 수 있다.

[0344] 화학식 LXXIX의 화합물은 보호 기를 탈보호시킴으로써 단계(z")의 반응을 통해 화학식 LXXIX의 화합물 (R¹⁰이 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시임)로 변환될 수 있다. 적합한 탈보호 조건은 문헌 [Protective group in organic synthesis by T. Greene]에 기술된 것일 수 있다.

[0345] 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피, 및 재결정화 등의 기술에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

[0346] 반응 도식 18



[0347]

[0348] R¹⁰이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시인 화학식 LXXIX의 화합물, 즉 다음 화학식의 화합물:



[0349]

[0350] 은 통상적으로 이용가능하거나 또는 다음의 문헌에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0351] 1. 2-Ome-4-OHC₆H₃CO₂H

[0352] US 2001034343 또는 WO 9725992.

[0353] 2. 5-Ome-3-OHC₆H₃CO₂H

[0354] J.O.C (2001), 66(23), 7883-88.

[0355] 3. 2-Ome-5-OHC₆H₃CO₂H

[0356] US 6194406 (페이지 96) 및 Journal of the American Chemical Society (1985), 107(8), 2571-3.

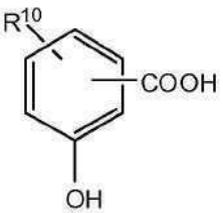
[0357] 4. 3-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H

[0358] Taiwan Kexue (1996), 49(1), 51-56.

[0359] 5. 4-OEt-3-OHC₆H₃CO₂H

[0360] WO 9626176

[0361] 6. 2-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H

- [0362] Takeda Kenkyusho Nempo (1965), 24,221-8.
- [0363] JP 07070025.
- [0364] 7. 3-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0365] WO 9626176.
- [0366] 8. 3-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0367] JP 07206658, DE 2749518.
- [0368] 9. 4-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0369] Farmacia (Bucharest) (1970), 18(8), 461-6.
- [0370] JP 08119959.
- [0371] 10. 2-OPr-5-OHC₆H₃CO₂H 및 2-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0372] 프로필 요오드(propyl iodide) 및 에틸 요오드(ethyl iodide)를 이용함으로써 US 6194406 (96 페이지)로부터의 개조 합성
- [0373] 11. 4--OPr-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0374] WO 9626176로부터의 개조 합성
- [0375] 12. 2-OPr-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0376] 프로필 할라이드(propyl halide)를 이용함으로써 Takeda Kenkyusho Nempo (1965), 24,221-8로부터의 개조 합성
- [0377] 13. 4-OEt-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0378] Biomedical Mass Spectrometry (1985), 12(4), 163-9.
- [0379] 14. 3-OPr-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0380] 프로필 할라이드(propyl halide)를 이용함으로써 Taiwan Kexue (1996), 49(1), 51-56로부터의 개조 합성
- [0381] 화학식 LXXIX의 화합물(R¹⁰이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬임), 즉 다음 화학식의 화합물:
- 

(LXXIX)
- [0382]
- [0383] 은 통상적으로 이용가능하거나 또는 다음의 문헌에서 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0384] 1. 5-Me-3-OHC₆H₃CO₂H 및 2-Me-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0385] WO 9619437.
- [0386] J.O.C. 2001, 66, 7883-88.
- [0387] 2. 2-Me-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0388] WO 8503701.
- [0389] 3. 3-Et-2-OHC₆H₃CO₂H 및 5-Et-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0390] J. Med. Chem. (1971), 14(3), 265.

- [0391] 4. 4-Et-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0392] Yaoxue Xuebao (1998), 33(1), 67-71.
- [0393] 5. 2-Et-0-OHC₆H₃CO₂H 및 2-n-Pr-6-OHC₆H₃CO₂H
- [0394] J. Chem. Soc, Perkin Trans 1 (1979), (8), 2069-78.
- [0395] 6. 2-Et-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0396] JP 10087489 및 WO 9628423.
- [0397] 7. 4-Et-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0398] J.O.C. 2001, 66, 7883-88.
- [0399] WO 9504046.
- [0400] 8. 2-Et-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0401] J.A.C.S (1974), 96(7), 2121-9.
- [0402] 9. 2-Et-4-OHC₆H₃CO₂H 및 3-Et-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0403] JP 04282345.
- [0404] 10. 3-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0405] J.O.C (1991), 56(14), 4525-29.
- [0406] 11. 4-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0407] EP 279630.
- [0408] 12. 5-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0409] J. Med. Chem (1981), 24(10), 1245-49.
- [0410] 13. 2-n-Pr-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0411] WO 9509843 및 WO 9628423.
- [0412] 14. 4-n-Pr-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0413] WO 9504046.
- [0414] 15. 2-n-Pr-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0415] 합성은 에틸 알파 포르밀발레르에이트(ethyl alpha formylvalerate)를 이용하여 J.A.C.S (1974), 96(7)로부터 개조될 수 있다.
- [0416] 16. 3-n-Pr-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0417] Polymer (1991), 32(11) 2096-105.
- [0418] 17. 2-n-Pr-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0419] 3-프로필페놀이, 3-프로필아니솔(Propylanisole)로 메틸화될 수 있고, 이어서, 이는 4-메톡시-3-벤즈알데히드(4-Methoxy-3-benzaldehyde)로 포르밀화된다. 이 알데히드는 존스 시약(Jone's reagent)에 의해 산화되어 대응 산을 얻을 수 있고, 또한 BBr₃에 의한 메틸기의 탈보호가 표제 화합물(title compound)을 제공하게 된다.
- [0420] 18. 1. 3-Et-5-OHC₆H₃CO₂H 및 3-Pr-n-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0421] 2-에틸아크로레인(2-Ethylacrolein) 및 2-프로필아크로레인(2-Propylacrolein)을 이용함으로써 J.O.C. 2001,

66, 7883-88로부터의 개조 합성.

- [0422] 치료 방법에서의 용도
- [0423] 본 발명은 포유류 대상물 중의 요산 농도를 감소시키거나, 포유류 대상물로부터 요산 배출을 증가시키기 위한 방법을 제공한다. 포유류에서 요산의 수준은 통상적인(conventional) 측정법을 이용하여 결정될 수 있다. 전형적으로, 혈중 요산 수준이 결정된다. 요산은 또한 조직에 침착 또는 침전될 수 있어 혈중 요산을 상승시키거나 저하시킴에 의해 영향받을 수 있고, 요산을 순환시키는 데에 역으로 기여할 수 있는 집적소(depots)(예, 통풍결절)를 가져올 수 있다. 요산을 감소시키기 위한 본 발명의 방법은 통풍, 고요산혈증, 고요산혈증의 진단을 관습적으로 정당화시키는 수준을 충족시키지 않는 요산의 상승된 수준, 신장 결석, 신장 장애, 심혈관 질병, 심혈관 위험 인자, 및 인지 장애를 포함하는 다양한 상태를 치료하거나 방지하는데 사용될 수 있다. 요산 수준을 저하시키는 경우, 화학식 I의 화합물의 투여는 신장 질병의 진행을 느리게 한다. 상승된 요산 수준은 심혈관 질병에 대해 위험 인자로서 인식되어왔다. 상승된 요산과 나이트 성인에서의 인지 장애 사이에 중요한 상관 관계가 나타났다(Schretlen, D. J. et al., "Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults", *Neuropsychology*(Jan. 2007)21(1):136-140). 따라서, 요산을 감소시키기 위한 본 발명의 방법은 나이가 지긋한 성인에서의 인지 장애를 포함하는 인지 장애를 치료하거나 방지하는데 사용될 수 있다. 레슈-니한 증후군을 앓는 사람은 상승된 수준의 요산을 갖고, 통풍을 포함하는 고요산혈증의 다수의 결과들을 겪는다는 것이 잘 알려져 있다. 따라서, 요산의 혈중 수준을 감소시키고, 요산의 제거를 증가시키기 위한 본 발명은 레슈-니한 증후군을 앓는 사람을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0424] 혈중 요산의 정상 범위는 남성에서는 3.4 mg/dL 내지 7.0 mg/dL이고, 폐경전 여성(premenopausal women)에서는 2.4 mg/dL 내지 6.0 mg/dL이며, 어린이에서는 2.5 mg/dL 내지 5.5 mg/dL이다. 요산염 결정 형성/침전은 전형적으로 남성에서는 6.6 mg/dL 이상이고, 여성에서는 6.0 mg/dL 이상의 수준에서 발생한다. 이는 소위 정상 범위 내인 요산의 수준도 바람직하지 않은 건강 결과를 가질 수 있고, 심지어 통풍을 초래한다는 것을 예시한다. 또한, 총괄하여 인구에 대하여 정상 범위 내인 것이 개인에 대하여는 상승된 것일 수 있다. 상승 요산의 심혈관(Cardiovascular) 및 다른 결과는 이러한 "정상"범위 내에 훨씬 안쪽의 혈액 수준에서도 발생할 수 있다. 따라서, 고요산혈증의 진단이 본 발명의 화합물의 이로운 효과에 반드시 필요한 전제조건이 되는 것은 아니다.
- [0425] 본 발명은 통풍(gout), 고혈압(hypertension), 혈관계 염증성질환(vascular inflammation), 심부전(heart failure), 동-정맥 장애(arterio-venous disorders), 심근경색증(myocardial infarct), 뇌졸중(stroke), 임신-중독증(pre-eclampsia), 자간(eclampsia), 수면무호흡(sleep apnea), 신장기능 장애(renal dysfunction) (신부전(renal failure), 말기 신질환(end stage renal disease [ESRD]을 포함함), 장기 이식(organ transplant), 이뇨제(diuretics), 티아지드(thiazides), 시클로스포린(cyclosporine), 아스피린(aspirin), 비타민 C(vitamin C), 니코틴산(nicotinic acid), 레보도파(levodopa (L-DOPA)), 사이토토크 약(cytotoxic drugs), 및 특정 항균제(피로지아미드(pyrozinamide) 등), 경변증(cirrhosis), 갑상선 장애(thyroid dysfunction), 부갑상선 장애(parathyroid dysfunction), 폐암(lung cancer), 빈혈(anemia), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 다발성 골수증(multiple myeloma), 종양 용해 증후군(tumor-lysis syndrome), 갑상선(thyroid) 또는 부갑상선(parathyroid) 장애, 레슈-니한 증후군(Lesch-Nyhan Syndrome), 흡연(smoking), 알코올 소비(alcohol consumption) 및 건선(psoriasis)과 관련된 고요산혈증의 치료를 포함한다. 본 발명은 통풍에 이를 수 있는 고요산혈증, 요산염 결정 형성, 신장 기능장애(renal dysfunction), 이식(transplant)에 수반되는 이식(graft) 또는 장기 실패(organ failure), 내피 질환(endothelial disorders) (염증 등), 만성 심부전(chronic heart failure), 동-정맥 질환(arterio-venous disorders), 임신 중독증(pre-eclampsia), 자간(eclampsia), 고혈압(hypertension), 및 인지장애(cognitive impairment)의 치료를 포함한다. 통풍을 치료하기 위한, 본 발명의 방법의 양태에 있어서, 토피(tophi)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 요산의 조직 침적이 감소되고, 통풍 발열(gout flares)의 발생을 및 심각도가 또한 감소된다.
- [0426] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염은 전신 투여(systemic administration)의 통상적인 경로(route)를 통해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 이들은 경구로 투여된다. 따라서, 약제가 경구 투여용으로 제형화되는 것이 바람직하다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 다른 투여 경로는 직장(rectally), 비경구(parenterally), 주사(injection)(예를 들면, 정맥주사(intravenous), 피하의(subcutaneous), 근육 내의(intramuscular) 또는 복강내 주사(intraperitoneal injection))에 의한, 또는 비강을 포함한다.
- [0427] 본 발명의 치료의 용도 및 방법 각각의 추가 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적인 염의 어떠한

양태의 투여를 포함한다. 불필요한 중복을 피하기 위하여, 이러한 제제 각각 및 제제의 그룹은 반복되지 않지만, 반복된 것처럼 치료의 용도 및 방법의 상세한 설명에 포함될 수 있다.

[0428] 인간과 비인간 포유류 대상물 모두 본 발명의 치료 방법에 따라 치료될 수 있다. 특별한 대상물을 위한 본 발명의 특별한 활성제의 최적 투여량(optimal dose)은 통상의 기술을 가진 임상 의(skilled clinician)에 의해 임상 결정(setting)에서 결정될 수 있다. 경구 투여의 경우, 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 염이 일반적으로 성인에게 1mg 내지 2500mg, 보다 바람직하게는 1mg 내지 1200mg, 보다 바람직하게는 400mg 내지 1000mg, 보다 바람직하게는 600mg 내지 800mg, 보다 바람직하게는 600mg 내지 1000mg의 1일 투여량으로 투여되며, 하루에 1회 또는 2회 투여된다. 전형적인 성인의 평균 체중은 60 내지 70킬로그램이어서, mg/kg으로 표현되는 적절한 투여량의 범위는 대략적으로 0.015 내지 42mg/kg, 보다 바람직하게는 0.015 내지 20mg/kg, 보다 바람직하게는 6.6 내지 13mg/kg, 보다 바람직하게는 10 내지 13mg/kg, 보다 바람직하게는 10 내지 16mg/kg이며, 하루에 1회 또는 2회 투여된다. 어린이를 치료할 때 최적 투여량은 환자의 의사에 의해 결정된다. 마우스에게 경구 투여되는 경우, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염은 일반적으로 체중 kg당 1 내지 300mg의 제제를 1일 투여량으로 투여한다. 화합물 EH(실시예 6의 표 6 참조)의 효능의 관점에서, 상기 기재된 투여량 범위가 10배로 감소되어야만 한다.

[0429] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염은 다른 요산 저하제들과 조합되어 투여될 수 있다. 이러한 경우 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 상기에서 기술된 바와 같다. 통상적인 또는 임상시험에 사용되는(investigational) 요산 저하제는 화학식 I의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 약들의 예로는 알로푸리놀(allopurinol)(100 mg/일 내지 1000 mg/일; 더욱 전형적으로는 100 mg/일 내지 300 mg/일), 페복소스타트(febuxostat) (40 mg/일 내지 120 mg/일; 더욱 구체적으로는 60 mg/일 내지 80 mg/일), 및 옥시푸리놀(oxypurinol) 등의 크산틴 옥시다아제 억제제; 퓨리케이스(Puricase) / PEG-요산분해효소(PEG-uricase) (매 2주마다 4 mg 내지 12 mg 투입(infusion)에 의한); 설핀피라존(sulfinpyrazone) (100 mg/일 내지 800 mg/일), 프로베네시드(probenecid) (500 mg/일), 로살탄 (25 mg/일 내지 200 mg/일, 더욱 전형적으로는 50 mg/일 내지 100 mg/일), 페노피브레이트(fenofibrate), JTT-552 (URAT-I 억제제), 벤즈브로마론(benzbromarone) (70mg/일 내지 150 mg/일) 등의 요산배설촉진제(uricosuric agents), 및 아토르바스타틴(atorvastatin) (LIPITOR®) 등의 스타틴(statins)을 포함한다. 그러한 다른 요산 저하제는 통상의 양으로 투여되거나, 이 다른 약제를 보다 적은 투여량으로 투여하든지, 보다 적은 복용 횟수로 투여하든지 간에 통상의 양보다 적은 양으로 투여될 수 있다.

[0430] 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염은 통풍 발작과 관련된 고통을 감소시키는데 사용되는 다른 약들, 예를 들면 비스테로이드성 항염제(nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)), 콜히친(colchicine), 코르티코스테로이드(corticosteroids), 및 다른 진통제들(analgesics)과 함께 투여될 수 있다

[0431] 혈중 요산 수준을 낮추는 경우에, 화학식 I의 화합물은 소변(urine) 내 요산의 수준을 증가시킬 것으로 기대된다. 소변의 pH를 증가시키고 이에 의해 요산의 용해도를 향상시키기 위해, 예를 들면 시트레이트 또는 비카보네이트가 화학식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0432] 하나 이상의 다른 요산 저하제, 진통제, 및 pH 증가제와 화학식 I의 화합물 또는 염의 혼합물이 대상물에 투여될 수 있다. 다르게는, 화학식 I의 화합물 또는 염과 하나 이상의 다른 요산 저하제, 진통제 및 pH 증가제는 혼합물을 형성하도록 함께 혼합되지는 않고, 대상물에 독립적으로 투여된다. 활성 성분들이 단일 혼합물 또는 조성물을 형성하도록 함께 혼합되지 않을 때, 이들을 하나 이상 단위의 경구 투여량의 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 단위의 경구 투여량의 하나 이상의 다른 요산 저하제, 진통제, 및 pH 증가제와, 다른 활성 성분들과 조합하여 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하기 위한 지시사항(instructions)을 포함하는 키트의 형태로 제공하는 것이 용이하다. 바람직하게는 키트의 성분들은 박스 또는 블리스터 팩(blister pack) 등으로 함께 포장된다.

[0433] 제약 조성물

[0434] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 및 선택적으로 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약 조성물의 추가적인 양태는 상기 기술된 생물학적 활성제의 양태 중 어느 하나를 포함한다. 불필요한 중복을 피하기 위하여, 각각의 이러한 제제 및 제제의 그룹은 반복되지 않지만, 이들이 반복되었던 것처럼 제약 조성물의 본 기술에 혼입된다.

- [0435] 바람직하게는, 본 조성물은 경구 투여용에 적합시켜, 예를 들면 정제, 코팅된 정제, 드라제(dragee), 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태이다. 일반적으로 경구 조성물은 1mg 내지 2500mg, 보다 바람직하게는 1mg 내지 1200mg, 바람직하게는 400mg 내지 1000mg, 보다 바람직하게는 600mg 내지 800mg, 보다 바람직하게는 600mg 내지 1000mg의 화학식 I 또는 그의 염을 포함한다. 대상자 하루에 하나 또는 두 개의 정제, 코팅된 정제, 드라제, 또는 젤라틴 캡슐을 삼키는 것이 편리하다. 그러나, 또한 이 조성물은 예를 들면, 좌약(suppositories) 형태의 직장 투여, 장관, 예를 들면 주사 용액 형태의 비경구적 투여, 또는 비강 투여를 포함하는 전신 투여의 어떤 다른 통상적인 수단에 의한 투여용으로 적합하게 할 수 있다.
- [0436] 활성 성분은 제약 조성물의 제조를 위하여 제약학적으로 비활성의, 무기 또는 유기 담체에 의해 함께 처리될 수 있다. 락토오스(Lactose), 옥수수 전분(corn starch) 또는 이들의 유도체, 활석(talc), 스테아르산(stearic acid) 또는 그의 염 등이, 예를 들면, 정제, 코팅된 정제, 드라제 및 경질 젤라틴 캡슐용의 담체로 이용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐용의 적절한 담체는, 예를 들면, 식물성 오일, 왁스, 지방, 반-고체 및 액체 폴리올 등이다. 하지만, 활성 성분의 성질에 따라서 그 자체가 연질 젤라틴이 아닌, 연질 젤라틴 캡슐의 경우에 담체는 보통 요구되지 않는다. 용액 및 시럽을 제조하기 위한 적합한 담체는, 예를 들면 물, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다. 좌약용으로 적합한 담체는, 예를 들면, 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 반-액체 또는 액체 폴리올 등이다.
- [0437] 더욱이, 약제학적 조성물은 방부제(preservatives), 가용화제(solubilizers), 안정제(stabilizers), 습윤제(wetting agents), 유화제(emulsifiers), 감미료(sweeteners), 착색제(colorants), 향미료(flavorants), 삼투압(osmotic pressure)을 변환시키기 위한 염, 완충제(buffers), 코팅제(coating agents) 또는 항산화제를 함유할 수 있다.
- [0438] 본 발명은 본 명세서에 기술된 본 발명을 제한하지는 않지만, 예시하는 하기 실시예들을 참고로 하여 보다 잘 이해될 것이다.
- [0439] 실시예
- [0440] 실시예 1.
- [0441] 이중맹검법 임상 시험법으로(randomized double blind clinical study), 4명의 건강한 정상 남성 및 여성의 5개 그룹에, 화합물 BI(n= 그룹당 3명)의 투여량을 또는 플라세보(placebo) 캡슐(n= 그룹당 1명)을 단일 경구 투여하였다. 혈중 요산 수준을 치료 시험 전 및 투여 후 24시간 후 측정하였다. 화합물 BI를 50, 100, 200, 400 또는 800mg의 투여량으로 투여하였다.
- [0442] 화합물 BI의 1회 투여량의 투여는 요산 수준에 상당한 투여량-의존성 감소를 가져왔다. 플라세보를 투여받은 대상에서는 요산 수준이 상승되었다.(표 1)
- [0443] [표 1]
- [0444] 치료 시험의 1회 투여량에 따른 요산 수준의 백분율 변화
- | [0445] 치료 시험 (N) | [0445] 평균 백분율 변화 |
|-------------------|------------------|
| [0446] 플라세보 (5) | + 8.4 |
| [0447] BI 50 (3) | - 8.8 |
| [0448] BI 100 (3) | - 13.4 |
| [0449] BI 200 (3) | - 18.9 |
| [0450] BI 400 (3) | - 35.0 |
| [0451] BI 800 (3) | - 32.7 |
- [0452] 실시예 2.

[0453] 무작위의 이중맹검법 임상 시험법에서 8명의 건강한, 정상 남성 및 여성의 2개 그룹에 하루에 1번 (n= 그룹당 6명) 화합물 BI 800mg, 또는 하루에 2번(n= 그룹당 6명) 화합물 BI 400mg, 또는 플라세보 캡슐(n= 그룹당 2명)을 경구 투여하였다. 혈중 요산 수준을 치료 시험 전, 치료 시험의 첫 번째 투여 후 24시간 및 치료 시험 투여를 7일간 계속한 후 측정하였다.

[0454] 화합물 BI의 단일 투여량의 투여는 7일(표 3)동안 매일 투여하였을 때, 화합물 BI(표 2)를 투여받은 환자의 양 그룹에서 요산 수준의 상당한 감소를 가져왔다. 플라세보 캡슐을 투여받은 환자에서의 요산 수준은 첫 번째 투여 후 24시간 기준치에 비교하여 상승되었고, 7일간 매일 플라세보를 투여받은 후 변화되지 않았다.

[0455] [표 2]

[0456] 치료 시험의 1회 투여에 따른 요산 수준의 백분율 변화

[0457] 치료 시험 (N)	평균 백분율 변화
[0458] 플라세보 (4)	+ 4.9
[0459] BI 400 bid (6)	- 54.0
[0460] BI 800 qd (6)	- 45.3

[0461] [표 3]

[0462] 치료 시험을 7일동안 매일 투여함에 따른 요산 수준의 백분율 변화

[0463] 치료 시험 (N)	평균 백분율 변화
[0464] 플라세보 (4)	+ 0.5
[0465] BI 400 bid (6)	- 56.7
[0466] BI 800 qd (6)	- 53.2

[0467] 실시예 3. 화합물 BI는 요산분해효소 억제제 칼륨 옥소네이트(potassium oxonate)로 처리된 마우스의 소변에서 요산 배출을 증가시킨다.

[0468] 고요산혈증을 유도하기 위한 모델은, 요산을 알란토인으로 분해하는 과정(degradation)에서 지연을 야기하는 요산분해효소(요산염 옥시다아제) 억제제 칼륨 옥소네이트의 사용을 포함한다. 사람은 요산분해효소 활성도가 거의 없거나 없기 때문에, 이 효소를 칼륨 옥소네이트로 억제하는 것은 마우스의 요산치리를 인간의 것과 보다 유사하게 만든다. 수컷 11주령 C57/B16 마우스(Harlan, Frederick, MD)를 본 시험에 사용하였다(실험 그룹당 8마리). 마우스는 표준 설치류 사료를 계속 투여받았고, 이는 칼륨 옥소네이트를 투여하기 1 시간 전에 제거되었다. 마우스들에게 0.5% 히드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose; HPMC) 에 현탁된, 칼륨 옥소네이트(300mg/kg)를 복강내로 주사(i.p.)하였다. 90분 후, 마우스들은 알로푸리놀(allopurinol)(20 mg/kg; Sigma, Saint Louis, MO), 벤즈브로마론(benzbromarone) (30 또는 100 mg/kg; Sigma) 또는 화합물 BI (100 mg/kg) 또는 비히클(1% HPMC)를 경구 투여에 의한 치료를 받았고, 소변 수집(collection)을 시작하였다. 소변 수집이 약물 치료 후 1, 3 및 5시간에 수행되었고, 요산을 비색정량 분석(colorimetric assay)(Bio Vision Research Products, Mountain View, California)으로 측정하였다.

[0469] 약 투여 후 3 내지 5시간 동안 수집된 소변에 있어서, 화합물 BI는 옥소네이트 대조 그룹에 대비해서 요산 배출에서 상당한 증가를 유발하였다. 또한, 이 둘의 투여량에서 벤즈브로마론(Benzbromarone)은 화합물 BI보다 더 적은 정도이긴 하지만, 소변 중의 요산 농도의 증가를 유발하였다. 간 및 다른 조직 내에서 요산 합성을 억제하는, 알로푸리놀은 소변 내 요산의 농도를 감소시켰다.(표 4 및 도 1).

표 4

[0470] 실험 그룹	소변 요산(mg/dL)
옥소네이트 300mg/kg 복강내 (대조군)	118±7
옥소네이트 복강내+화합물 BI 100mg/kg 경구적으로	293±13**

옥소네이트 복합내+알로푸리놀 20mg/kg 경구적으로	79±5
옥소네이트 복합내+벤즈프로마론 30mg/kg 경구적으로	185±12*
옥소네이트 복합내+벤즈프로마론 100mg/kg 경구적으로	173±8*

[0471]

* = 옥소네이트 그룹보다 많음, P<.05

[0472]

** = 옥소네이트, 벤즈프로마론 또는 알로푸리놀 그룹보다 많음, P< .05

[0473]

실시예 4.

[0474]

실시예 1에 기술된 것과 같이, 세 개의 그룹의 각각의 4명의 건강하고, 정상적인 남성 및 여성에게 시험 화합물의 경구 투여 직전, 단일 경구 투여 후 1, 2, 4, 6, 12 및 24시간에 취해진 혈장 시료를 분석하여 요산 농도를 결정하였다. 화합물 BI(n=그룹당 3명) 또는 플라세보 캡슐(n=그룹당 1명)을 이중맹검법 임상 시험법으로 투여하였다. 200, 400 또는 800mg의 투여량으로 화합물 BI를 받은 환자로부터 표시된 시각에서 취해진 혈장 시료를 -70℃에서 저장하였고, 나중에 분석하였다.

[0475]

화합물 BI를 1회 투여량으로 투여하는 것은 모든 세 그룹(도 2)에서 요산 농도의 상당한 투여량-의존성 감소를 가져왔다. 요산 농도는 플라세보 캡슐을 투여받은 대상에서의 24시간 동안 내내 기저선 값에 비교하여 상승하였다. 플라세보를 투여받은 대상에서 요산 농도는 12시간 내내 기준치로부터 점차적으로 증가하였고, 혈청 요산 농도에서 매일 리듬(rhythm)을 반영하여 24시간에서 기저선(baseline) 농도 가까이로 감소하였다. 이와는 대조적으로, 화합물 BI를 투여 받은 모든 대상에서 요산 농도는 6시간 지점에서 각각의 그룹에 대해 가장 낮은 농도로 근접하게 감소하였다. 화합물 BI를 가장 많이 투여받은 그룹의 요산 농도는 6 및 12-시간 지점에서 거의 동일하였고, 12 내지 24시간에서 더 감소하였다.

[0476]

이들 결과는 화합물 BI의 투여가 플라세보 투여에 비하여 24-시간 기간 동안에 요산의 농도를 감소시킬 수 있고, 또한, 화합물 BI의 가장 높은 1회 투여량, 800mg으로 투여하는 것은, 24-시간 기간 내내 요산의 가장 낮은 농도를 가져왔다는 것을 나타낸다.

[0477]

실시예 5.

[0478]

임상 시험에 참가한 16명의 남성과 여성을 무작위로 배정하여 연속 7일 동안 플라세보 캡슐 (n = 4 명), 1일 2회 400 mg 화합물 BI (n = 6 명), 또는 1일 1회 800 mg 화합물 BI (n = 6 명) 중 어느 하나를 받도록 하였다.

[0479]

시험의 7일째에 시험물(test article)의 초기 투여 전 (Time 0)과, 초기 투여 후 1, 2, 4, 9, 11, 13, 18 및 24 시간에 얻은 혈청 시료를 -70 °C에서 저장하고 이후에 요산에 대해 분석하였다(이 실시예 5는 실시예 2에 기술된 실험의 연속이다).

[0480]

화합물 BI를 투여받은 양쪽 군의 대상(subject)들에 있어 요산의 수준(level)은, 시험 첫날의 시작 시간인 Time 0에 비하여 7일째의 시작 시간인 Time 0에 비교해서 그리고, 시험 첫날과 7일째 날 중 어느 날 내내 플라세보 수치에 비교하여 7일째의 시작 시간인 Time 0에서 상당히 감소되었다. 화합물 BI로 치료한 그룹들에 있어서의 요산의 수준은 7일째 내내 플라세보 수치보다 상당히 아래에 머물러 있었다(도 3).

[0481]

7일 코스의 본 시험을 통하여 매일 플라세보 캡슐을 투여받은 대상들에 있어서 7일째 내내 요산(Uric acid)의 수준은, 플라세보에 의하여 사실상 영향받지 않았고, 도 3을 도 2와 비교함으로써 알 수 있는 바와 같이, 실시예 4에 기술된 시험의 처음 24 시간 동안 관찰된 플라세보 수치와 상당히 비교할만하였다(실시예 4/도 2는 실시예 5/도 3과는 상이한 환자 그룹을 포함하였다).

[0482]

이들 결과는 화합물 BI를 7일 동안 매일 투여하는 것이 1일 치료에서 관찰된 것보다 훨씬 더 큰 정도로 환자의 요산에의 노출을 감소시켰다는 것을 보여준다.

[0483]

실시예 6: URAT1 억제 분석

[0484]

URAT1(요산 운반자 1)은 신장 세관의 정점 막에서 발현된다. 이는 소변으로부터 혈중으로의 요산의 재흡수를 중재한다. URAT1의 억제는 소변중에 요산의 배출을 증가시키고, 따라서, 혈청의 요산 농도를 낮추는 약 경우의 잠

재적 작용 방식이다. 예를 들어, 프로베네시드 및 벤즈브로마론은 통풍 및 고요산혈증의 치료에 임상적으로 사용되어 왔고, 이들 모두 URAT1에 작용하여 요산 재흡수를 감소시킨다. 그러나, 벤즈브로마론은 URAT1에 무관한 메카니즘을 통한 간 독성에 기인하여 시장으로부터 회수되었고, 프로베네시드는 다수의 운반자 단백질에 작용하여 다양한 다른 약과 상호작용하게 된다.

- [0485] 시험관내 URAT1 분석은 혈청 요산을 낮추는데 잠재적 활성을 갖는 화합물을 동정하는데에 유용하다. 적절한 분석은 인간 URAT1를 인코딩하는 벡터로 세포(예, 인간 배아 신장 세포; "HEK")를 트랜스펙션하고, 트랜스펙션된 세포의 방사선 표지된 요산을 섭취하는 능력을 측정하는 것을 포함한다. URAT1억제제로서의 화합물의 활성은 트랜스펙션된 세포에 의한 요산 섭취를 차단하는 능력에 의해 평가된다.
- [0486] 시험 화합물 및 화학 물질:
- [0487] 벤즈브로마론 (Sigma, Cat.No.B5774), 프로베네시드 (Sigma, Cat.No.P8761), DMSO (Sigma, Cat.No.D-2650), [8-¹⁴C] 요산염 (50-60mCi/mmol; American Radio Chemicals, Cat. No. ARC0513).
- [0488] 발현 벡터로의 hURAT1의 서브클로닝:
- [0489] hURAT1 cDNA(Cat.No.SC125624)를 함유하는 플라스미드 벡터 pCMV6-XL5 및 발현 벡터 pCMV6-Neo(Cat.No.pCMVNEO)를 OriGene Technologies, Inc.로부터 입수하였다. 전 길이의 hURAT1 cDNA를 벡터 pCMV6-XL5로부터 얻어 발현 벡터 pCMV6-Neo에 서브클로닝하여 hURAT1 발현 플라스미드 pCMV6-hURAT1를 만들었다. 서열들은 자동 DNA 서열화로 확인하였다.
- [0490] 세포 배양, URAT1 발현 플라스미드의 트랜스펙션 및 hURAT1용의 안정하게 발현하는 HEK 세포의 확립:
- [0491] 인간 배아 신장 293(HEK) 세포(ATCC, Cat No. CRL-1573)을 10% FBS 및 2mM L-글루타민이 보충된 EMEM에서 배양하고, 37°C 및 5% CO₂에서 배양하였다. 트랜스펙션 실험을 위하여 세포를 접시당 1 ml 배지를 함유하는 60mm 접시들에 플레이팅 시켰다. 18 내지 24시간 동안 배양후, 세포를 제조자의 지시(Invitrogen, Cat. No. 18292)에 따라 Lipofectin 트랜스펙션 제를 사용하여 플라스미드 pCMV6-hURAT1 또는 발현 벡터 pCMV6-Neo로 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션된 세포를 EMEM 배지에서 72시간동안 배양 후, 이어서 1 mg/ml Geneticin(GIBCO, Cat. No. 10131)을 첨가하여 안정한 트랜스펙탄트들을 선택했다. hURAT1를 발현하는 안정한 트랜스펙탄트(본 명세서에서, 이하 hURAT1-HEK 세포라 언급) 또는 오직 발현 벡터 pCMV6-Neo를 갖는 세포(본 명세서에서, 이하 mock(모의)-HEK 세포라 언급)를 역전사 폴리머라제 연쇄 반응(RT-PCR) 방법을 사용하여 확인하였다.
- [0492] [8-¹⁴C] 요산염 흡수 분석:
- [0493] hURAT1-HEK 세포 및 mock-HEK 세포를 EMEM 배지에 3X10⁵의 농도로 폴리-D-라이신 세포 배양 24 웰 플레이트 (Becton Dickinson, Cat. No.354414)에 플레이팅시키고 밤새 배양시켰다. 50 μM의 최종 농도로 [8-¹⁴C]요산염 (55 mCi/mmol)을 함유하는 반응 용액을 125 mM 나트륨 글루코네이트, 4.8 mM 칼륨 글루코네이트, 1.3 mM 칼슘, 5.6 mM 글루코즈, 1.2 mM 황산 마그네슘, 1.2 mM KH₂PO₄ 및 25 mM HEPES(pH 7.4)를 함유하는 Hank의 균형 잡힌 염 용액(HESS) 중엔 시험 화합물이 있게 또는 없이 제조하였다. 흡수 분석전에, 배양 배지를 제거하고, 세포를 0.6 ml의 HBSS중에서 5분간 인큐베이션시켰다. HBSS를 제거하고, 제조된 반응 용액을 각 웰에 첨가하고, 실온에서 5분간 인큐베이션시켰다. 이어서, 반응 용액을 제거하고, 세포를 0.6 ml의 차가운 HBSS로 2회 세척하고, 0.2 ml의 0.1 M NaOH로 20분간 용해하였다. 세포 용해물을 1ml의 신틸레이션 유체를 함유하는 신틸레이션 바이알(Opti Phase SuperMIX, PerkinElmer, Cat. No. 1200-439)에 옮기고 방사능을 Microbeta 계수기(1450, Wallac Jet, PerkinElmer)에서 계수하였다. 시험 화합물을 DMSO에 용해시키고, 같은 농도의 DMSO를 시험 화합물을 함유하지 않는, mock-HEK 세포 및 hURAT1-HEK 세포의 웰에 첨가하였다. 각 시험 화합물 경우, 흡수 분석을 2회 수행하고, 삼중으로 실시하였다. 각 시험 조건에서의 세포의 요산 흡수를 DMSO 대조군과 비교하여 평균 억제 퍼센트로 나타냈다. DMSO를 함유하는 웰들에 대해 얻어진 방사능 값을 세포의 100% 흡수로 취했다. 관찰된 농도-억제 퍼센트 데이터를 시그모이달(sigmoidal) 농도-효과 모델에 맞추었다. 여기에서:
- [0494] $IC_{50}^{\wedge}경사 = [(100 * 농도^{\wedge}경사) / \% 억제] - 농도^{\wedge}경사$
- [0495] 95% 신뢰 한계로 IC₅₀ 및 경사 평가는 Data Analysis Toolbox™(MDL Information, San Leandro, CA, USA)를 이용하는 비선형의 적어도 정사각형 회귀분석에 의해 결정하였다.

[0496] URAT1 억제자로서의 화합물의 활성 평가 경우, 요산 흡수의 억제 퍼센트는 전형적으로 10 마이크로몰의 약 농도로 평가되었다(표 5). 몇몇 화합물에 대해 IC-50값을 결정하기 위해 추가의 약 농도들을 시험하였다(표 6)

[0497] [표 5]

[0498] hURAT1-HEK 세포에서 ¹⁴C 요산염 흡수(¹⁴C-urate uptake)에 대한 10 μm 농도의 시험 화합물의 억제 효능

시험 화합물	억제율 %	S.D.
AB	3.7	3.29
AF	41.30	7.97
AG	5.99	4.39
AH	26.78	2.97
AI	2.3	0.25
AM	0.0	0.0
AN	54.44	3.47
AT	7.95	2.60
AW	61.93	1.61
AY	8.9	2.14
BH	62.40	5.47
BI	86.07	0.46
BJ	81.76	1.41
BM	22.21	2.20
BP	76.50	4.63
BS	28.60	6.38
BT	51.80	2.55
CF	96.50	1.13
EB	21.57	0.48
CD	63.5	0.44
CQ	84.84	0.36
DP	60.51	1.24
CK	88.00	0.84
CM	88.96	1.18
CR	60.60	3.70
DR	68.30	0.47
DS	75.00	1.00
DT	89.12	0.48
DU	30.52	2.10
DN	45.38	0.79
DV	79.55	0.79
DO	80.30	0.29
DQ	99.40	1.01
EA	49.00	1.36
DW	54.00	4.34
DX	64.00	1.79
DY	85.20	1.73
DZ	26.90	6.22
EC	89.12	0.48
ED	79.55	0.79
EE	90.1	0.22
EF	90.35	0.09
EG	89.68	0.35
EH	95.86	0.11
EI	93	0.17

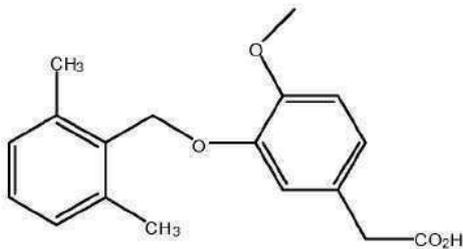
[0499]

[0500] [표 6]

화합물	IC50 값 (μM)
CQ	1.33
CM	1.01
CK	2.69
DT	0.33
DQ	0.18
DY	1.88
CF	0.53
BI	0.95
DV	0.89
BP	4.39
EC	0.33
ED	0.89
EF	0.59
EH	0.08
벤즈브로마론	0.75
프로베네시드	174

[0501]

[0502] 실시예 7:



[0503]

[0504] 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세트산

[0505] 단계 A: 에틸 2-(3-히드록시-4-메톡시페닐)아세테이트의 제조:

[0506] 무수 에탄올(100 ml) 중의 2-(3-히드록시-4-메톡시페닐)아세트산 (9.82 g, 53.90 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 모노하이드레이트(1.15 g, 6.0 mmol)의 교반된 용액을 4시간 동안 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축하였고, 에틸 아세테이트로 희석하였고, 또한 1M HCl로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰고, 여과하였고, 농축하였으며, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 2:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제의 화합물(title compound)을 얻었다.

[0507] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 3.6 (s, 2H); 3.8 (s, 3H); 4.1 (q, 2H); 6.6-6.8 (m, 3H).

[0508] 단계 B: 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세테이트의 제조:

[0509] THF (20 ml) 중의 2,6-디메틸벤질 알코올(3.23 g, 23.7 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 5.23 g, 25.9 mmol)의 용액을, 0°C에서 THF (100 ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시-4-메톡시페닐)아세테이트 (단계 A,

5.48 g, 26.12 mmol)와 트리페닐포스핀(6.79g, 25.9 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였고, 에테르로 희석하였으며, 물과 염수(brine)로 세척하였다. 유기층(organic layer)을 Na₂SO₄ 여과하며, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(헥스:에틸 아세테이트 4:1) 상에서 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

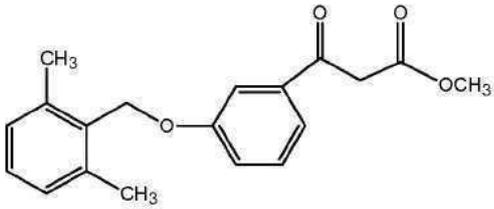
[0510] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 2.3 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 3.8 (s, 3H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 4H).

[0511] 단계 C: 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세트산의 제조:

[0512] 무수 에탄올(120 ml) 중의 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메톡시페닐)아세테이트 (단계 B, 7.86 g, 24 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH (50 ml)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 또는 모든 출발 물질이 다 소모될 때까지 교반하고, 농축하며, 클로로포름으로 희석하고, 1M HCl에 의해 산성화하여 pH가 3.5-4 가 되게 하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(아세트산이 첨가됨, 클로로포름: 메탄올 95:5)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로 표제 화합물을 얻었다.

[0513] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.3 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 3.8 (s, 3H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 4H).

[0514] 실시예 8:



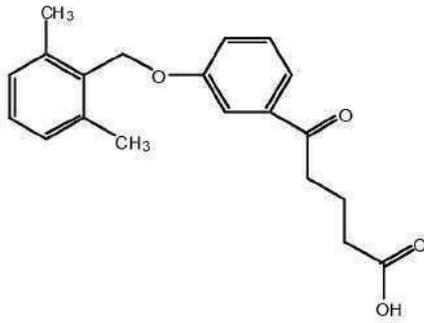
[0515]
[0516] 메틸 3-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-옥소프로파노에이트(oxopropanoate)

[0517] 단계 A: 메틸 3-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-옥소프로파노에이트의 제조:

[0518] DMF (100 ml) 중의 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논(acetophenone) (10.40 g, 43.3 mmol) 및 디메틸 카보네이트(64 ml)의 용액에 NaH (60% 오일 분산액, 2.38 g, 99 mmol)를 첨가하였다. 그 결과 혼합물(resulting mixture)을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 수성 HCl로 반응을 멈추고, 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 헥산:에틸 아세테이트(2:1)로 용출되는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0519] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.4 (s, 6H); 3.8 (s, 3H); 4.0 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H).

[0520] 실시예 9:



[0521]

[0522] 5-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-5-옥소펜탄산

[0523] 단계 A: 에틸 3-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-옥소프로파노에이트의 제조:

[0524] DMF (50 ml) 중의 3-(2,6-디메틸벤질옥시)아세트페논 (5.20 g, 21.6 mmol) 및 디에틸 카보네이트(43.49 g, 368 mmol)의 용액에 NaH (60% 오일 분산액, 1.61 g, 40.2 mmol)를 첨가하였다. 결과 혼합물(resulting mixture)을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 수성 HCl로 반응을 멈추며, 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 결합된 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 헥산:에틸 아세테이트(4:1)로 용출되는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0525] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.3 (t, 3H); 2.4 (s, 6H); 4.0 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H).

[0526] 단계 B: 디에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)벤조일)펜탄디오에이트의 제조:

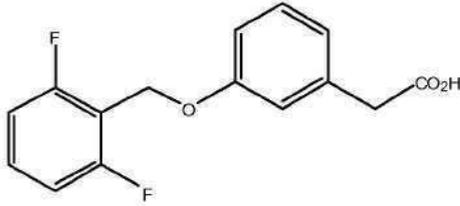
[0527] t-부틸 알코올 (50 ml)중의 에틸 3-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-3-옥소프로파노에이트(단계 A, 5 g, 16.02 mmol)의 용액에 칼륨 터셔리-부톡시드 (t-부틸 알코올 중의 1M, 1.988 g, 17.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 에틸 3-브로모프로피오네이트를 반응 혼합물에 적가하고, 다시 2시간 동안 계속 교반하였으며, 그 다음 1M HCl에 붓고(poured), 에틸 아세테이트로 2회 추출하며, 염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여, 헥산:에틸 아세테이트(2:1)로 용출되는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0528] 단계 C: 5-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-5-옥소펜탄산의 제조

[0529] 메탄올 (50 ml) 중의 디에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)벤조일)펜탄디오에이트 (단계 B, 1.66 g, 4.0 mmol)의 용액에 1N NaOH (17 ml)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 14시간 동안 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 농축하여, 클로로포름 중에서 회석하고, pH가 3.5 내지 4가 되게 하였다. 1M HCl로 세척하며, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 여과하고, 농축하며, 클로로포름: 메탄올 (95:5 아세트산으로 섞임)로 용출되는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0530] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.1 (m, 2H); 2.4 (s, 6H); 2.5 (t, 2H); 3.1 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.1 (dd, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.5-7.6 (m, 2H).

[0531] 실시예 10:



[0532]

[0533] 2-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)아세트산

[0534] 단계 A: 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트의 제조:

[0535] 무수 에탄올(250 ml) 중의 2-(3-히드록시페닐)아세트산(25 g, 164.3 mmol) 및 p-톨루엔술포산 모노히드레이트(3.49 g, 18.3 mmol)의 교반된 용액을 4 시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하며, 1M HCl로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여, 농축하고, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 4:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0536] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 3.6 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 6.6-6.8 (m, 3H).

[0537] 단계 B: 에틸 2-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

[0538] DMF (20 ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트 (4 g, 22.2 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 카보네이트(4 g, 28.9 mmol)를 실온에서 첨가하고, 2,6-디플루오로벤질 브로마이드 (5.06 g, 24.4 mmol)를 적하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 중에 취하였으며(taken), 물로 2회 세척하고, 염수로 세척하며, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 4:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

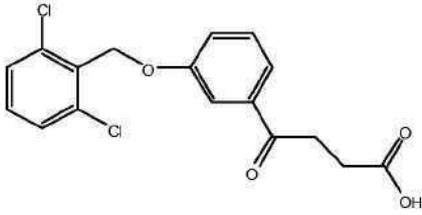
[0539] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 3.6 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 5H); 7.2-7.35 (m, 2H).

[0540] 단계 C: 2-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)아세트산의 제조:

[0541] 무수 에탄올(120 ml) 중의 에틸 2-(3-(2,6-디플루오로벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 B, 7.86 g, 24 mmol)의 교반된 용액에 1N NaOH (50 ml)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 농축하며, 클로로포름으로 희석하고, 1M HCl로 세척하여 pH가 3.5 내지 4가 되도록하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 그리고 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산에 섞임)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0542] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 3.6 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 5H); 7.2-7.35 (m, 2H).

[0543] 실시예 11 :



[0544]

[0545] 4-(3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산

[0546] 단계 A: 4-(2,6-디클로로벤질옥시)아세트페논의 제조:

[0547] THF (50 ml) 중의 2,6-디클로로벤질 알코올(15 g, 84.7 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트 (diisopropyl azodicarboxylate)(DIAD, 18.66 g, 92.2 mmol)의 용액을 0℃에서 THF 200ml 중의 3-히드록시아세트페논(11.53 g, 84.7 mmol) 및 트리페닐포스핀(24.22 g, 92.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 에테르로 희석하며, 물, 1N NaOH 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하며, 농축하고, 실리카 겔 컬럼(헥스:에틸 아세테이트 4:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0548] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.5 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (m, 3H); 7.6 (m, 2H).

[0549] 단계 B: 에틸 4-(3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부타노에이트의 제조:

[0550] 건조 THF (100 ml) 및 DMPU (30 ml)중의 4-(2,6-디클로로벤질옥시)아세트페논(단계 A, 12 g, 40.6 mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하의 -65℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1M, 47.21 ml)의 용액을 첨가하였다. -65℃에서 10분간 교반한 후, 에틸 브로모아세테이트(10.18 g, 61 mmol)를 급히 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가적으로 10분간 교반하고, 그 다음 4시간 동안 실온으로 가온하였다. 조 혼합물(crude mixture)을 에틸 아세테이트에 취해, 물과 염수로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하며, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(에틸 아세테이트:헥산 1:4)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

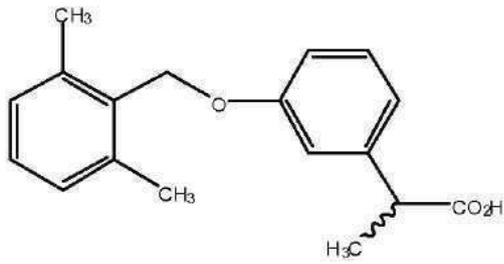
[0551] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 4.4 (q, 2H); 5.3 (s, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (m, 3H); 7.6 (m, 2H).

[0552] 단계 C: 4-(3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부탄산의 제조:

[0553] 무수 에탄올 (100 ml) 중의 에틸 4-(3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐)-4-옥소부타노에이트(단계 B, 14.86 g, 39 mmol)의 용액을 실온에서 1N NaOH (60 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 농축하며, 클로로포름으로 희석하고, 1M HCl로 세척하여 pH가 3.5-4가 되도록 하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산으로 섞임)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0554] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 5.3 (s, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (m, 3H); 7.6 (m, 2H).

[0555] 실시예 12:



[0556]

[0557] 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산

[0558] 단계 A: 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

[0559] THF (30 ml) 중의 2,6-디메틸벤질 알코올(5.25 g, 38.6 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 8.49 g, 42 mmol)의 용액을, THF (100 ml) 중의 에틸 3-히드록시페닐아세테이트(6.66 g, 37 mmol)와 트리페닐포스핀 (11g, 42 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 에테르로 희석하며, 물과 염수(brine)로 세척하였다. 유기층(organic layer)을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하며, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼(헥스:에틸 아세테이트 4:1) 상에서 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0560] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 2.3 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

[0561] 단계 B: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로파노에이트의 제조:

[0562] 건조 THF (100 ml) 중의 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 A, 6.35 g, 21.3 mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하의 -65°C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1.0 M, 31.91 ml)의 용액을 첨가하였다. -65°C에서 10분간 교반한 후, 요오도메탄(iodomethane)(15.12 g, 106.5 mmol)을 빠르게 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 6시간 동안 실온으로 가온하였다. 조 혼합물을 에틸 아세테이트에 취하고, 물로 2회 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(에테르:헥산 1:5)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

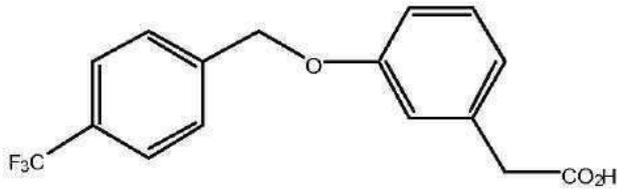
[0563] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 1.5 (m, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.7 (m, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

[0564] 단계 C: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산의 제조:

[0565] 무수 에탄올 (30 ml) 중의 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로파노에이트 (단계 B, 1.30 g, 4.2 mmol)의 용액을 실온에서 1N NaOH (10 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 농축하며, 클로로포름으로 희석하고, 1M HCl로 산성화시켜 pH가 3.5-4가 되도록 하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름:메탄올 95:5, 아세트산으로 섞임)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0566] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.5 (m, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.7 (m, 1H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

[0567] 실시예 13:



[0568]

[0569] 2-(3-(4-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트산

[0570] 단계 A: 에틸 2-(3-(4-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

[0571] DMF (20 ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트(7.3 g, 30.5 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 칼륨 카보네이트(5.47 g, 39.6 mmol)를 첨가하고, 이어서 4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드(6.04 g, 33.6 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였고, 에틸 아세테이트 내에 취해, 물로 2회, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥스: 에테르 5:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

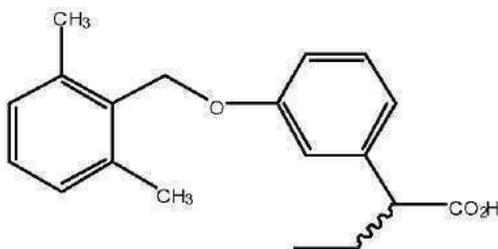
[0572] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 3.7 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 3H); 7.2 (t, 1H); 7.5-7.7 (m, 4H).

[0573] 단계 B: 2-(3-(4-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세트산의 제조:

[0574] 무수 에탄올(70 ml) 중의 에틸 2-(3-(4-(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 A, 6 g, 17.7 mmol)의 교반 용액에 실온에서 1N NaOH (36 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 농축하며, 클로로포름으로 희석하여, 1M HCl로 산성화시켜 pH가 3.5 내지 4가 되도록 하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산으로 섞임)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0575] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 3.7 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 3H); 7.2 (t, 1H); 7.5-7.7 (m, 4H).

[0576] 실시예 14:



[0577]

[0578] 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산

[0579] 단계 A: 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

[0580] THF (30 ml) 중의 2,6-디메틸벤질 알코올(5.25 g, 38.6 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 8.49 g, 42 mmol)의 용액을, THF (100 ml) 중의 에틸 3-히드록시페닐아세테이트(6.66 g, 37 mmol)와 트리페닐포스핀(11g, 42 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 에테르로 희석하며, 물과 염수(brine)로 세척하였다. 유기층(organic layer)을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 실리카 겔 컬럼(헥스:에틸 아세테이트 4:1) 상에서 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화

합물을 얻었다.

[0581] $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.3 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

[0582] 단계 B: 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부타노에이트의 제조:

[0583] 건조 THF (60 ml) 중의 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 A, 4.79 g, 16.0 mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하의 -78°C 에서 리튬 디소프로필아미드(THF 중의 1.0 M, 25 ml)의 용액을 적가하고, 이어서 헥사메틸포스포아미드 (HMPA, 15 ml)을 첨가되었다. -78°C 에서 15분간 교반한 후, 요오도에탄(Iodoethane) (12.53 g, 80.3 mmol)를 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온으로 가온하였다. 조 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 반응을 멈추고 에테르로 2회 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(에틸 아세테이트:헥산 1:4)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

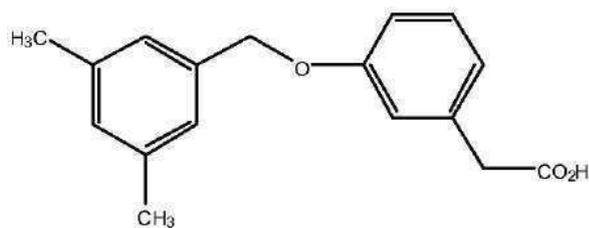
[0584] $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1.0 (t, 3H); 1.2 (m, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.4 (s, 6H); 3.4 (m, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

[0585] 단계 C: 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산의 제조:

[0586] 무수 에탄올 (60 ml) 중의 에틸 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부타노에이트 (단계 B, 3.26 g, 10 mmol)의 용액을 실온에서 1N NaOH (20 ml)로 처리하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 농축하며, 클로로포름으로 희석하여, 1M HCl로 산성화하여 pH가 3.5-4가 되도록 하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하였으며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산이 섞임)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0587] $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1.0 (t, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.4 (s, 6H); 3.4 (m, 1H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

[0588] 실시예 15:



[0589]

[0590] 2-(3-(3,5-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산

[0591] 단계 A: 에틸 2-(3-(3,5-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

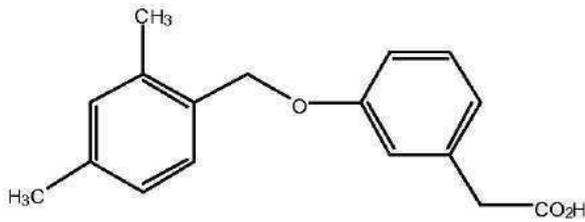
[0592] DMF (20 ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트(3 g, 16.6 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 칼륨 카보네이트 (2.99 g, 21.6 mmol)를 첨가하고, 이어서 3,5-디메틸벤질 브로마이드 (3.30 g, 16.6 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 내로 취하고, 물 2회, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산: 에틸 아세테이트 4:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0593] 단계 B: 2-(3-(3,5-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산의 제조:

[0594] 무수 에탄올(40 ml) 중의 에틸 2-(3-(3,5-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 A, 2.38 g, 8.0 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH (16 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 농축하며, 클로로포름으로 희석하며, 1M HCl로 산성화시켜 pH가 3.5 내지 4가 되도록 하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산으로 섞임)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0595] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.4 (s, 6H); 3.7 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 3H); 7.2 (s, 1H); 7.25-7.35 (m, 3H).

[0596] 실시예 16:



[0597]

[0598] 2-(3-(2,4-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산

[0599] 단계 A: 에틸 2-(3-(2,4-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

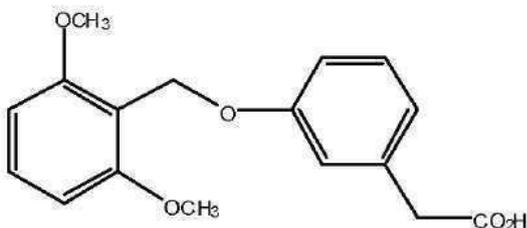
[0600] DMF (20 ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트(3 g, 16.6 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 칼륨 카보네이트 (2.99 g, 21.6 mmol)를 첨가하고, 이어서 2,4-디메틸벤질 클로라이드 (3.11 g, 18.3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 내에 취하였으며, 물로 2회, 염수로 세척하며, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하여, 농축하였으며, 실리카 겔 컬럼(헥산: 에틸 아세테이트 4:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0601] 단계 B: 2-(3-(2,4-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산의 제조:

[0602] 무수 에탄올(25 ml) 중의 에틸 2-(3-(2,4-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 A, .900 g, 3.0 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH (10 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하였고, 농축하였으며, 클로로포름으로 희석하고, 1M HCl로 산성화시켜, pH가 3.5 내지 4가 되도록 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산으로 섞임)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0603] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.4 (s, 6H); 3.6 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 3H); 7.25-7.35 (m, 4H).

[0604] 실시예 17:



[0605]

[0606] 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산

[0607] 단계 A: 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

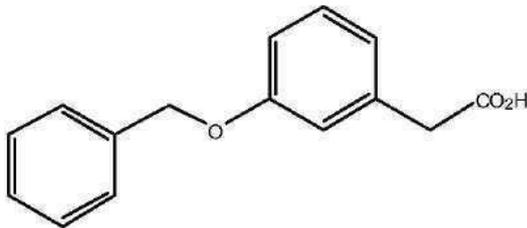
[0608] THF (30 ml) 중의 2,6-디메톡시벤질 알코올(3.33 g, 19.8 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 4.36 g, 21.6 mmol)의 용액을, THF (80 ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트 (4 g, 22.2 mmol)와 트리페닐포스핀(5.66g, 21.6 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하고, 에테르로 희석하며, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 4:1) 상에서 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0609] 단계 B: 2-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)아세트산의 제조:

[0610] 무수 에탄올(100 ml) 중의 에틸 2-(3-(2,6-디메톡시벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 A, 6 g, 18.2 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH (40 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하였고, 농축하며, 클로로포름으로 희석하여, 1M HCl로 산성화하여 pH가 3.5 내지 4가 되게 하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산으로 섞임)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0611] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.7 (s, 2H); 3.8 (s, 6H); 5.1 (s, 2H); 6.5 (d, 2H); 6.8-7.1 (m, 3H); 7.2 (d, 1H); 7.3 (t, 1H).

[0612] 실시예 18:



[0613]

[0614] 2-(3-(벤질옥시)페닐)아세트산

[0615] 단계 A: 에틸 2-(3-(벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

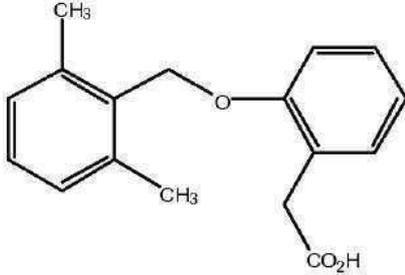
[0616] DMF (25 ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트(3 g, 16.6 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 벤질 브로마이드(3.13 g, 18.3 mmol)를 한방울씩 첨가한 칼륨 카보네이트 (2.99 g, 21.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 중에 취하며, 물 2회 및 염수로 세척하였다. 이 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산: 에틸 아세테이트 4:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0617] 단계 B: 2-(3-(벤질옥시)페닐)아세트산의 제조:

[0618] 무수 에탄올(100 ml) 중에 에틸 2-(3-(벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 A, 5.00 g, 18.5 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH (40 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 농축하여, 클로로포름으로 희석하고, 1M HCl로 산성화하여 pH가 3.5 내지 4가 되게 하였다. 유기층을 염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산이 첨가됨(spilced)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0619] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.6 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.8 (m, 2H); 7.1 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H).

[0620] 실시예 19:



[0621]

[0622] 2-(2-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산

[0623] 단계 A: 에틸 2-(2-히드록시페닐)아세테이트의 제조:

[0624] 무수 에탄올(100 ml) 중의 2-(2-히드록시페닐)아세트산 (10 g, 65.7 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 일수화물(1.40 g, 7.3 mmol)의 교반된 용액을 4 시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하며, 1M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 2:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0625] 단계 B: 에틸 2-(2-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

[0626] THF (30 ml) 중의 2,6-디메틸벤질 알코올(2.72 g, 19.9 mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD, 3.67 g, 18.2 mmol)의 용액을, THF (80 ml) 중의 에틸 2-(2-히드록시페닐)아세테이트 (3 g, 16.6 mmol)와 트리페닐포스핀 (4.76g, 18.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 에테르로 희석하며, 그 다음 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 4:1) 상에서 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화합물(title compound)을 얻었다.

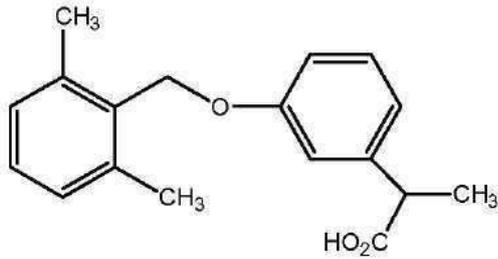
[0627]

[0628] 단계 C: 2-(2-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세트산의 제조:

[0629] 무수 에탄올 (75 ml) 중의 에틸 2-(2-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 B, 4.70 g, 15.7 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH (35 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 농축하며, 클로로포름으로 희석하며, 1M HCl로 산성화하여 pH가 3.5-4가 되게 하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산이 첨가됨)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0630] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.35 (s, 6H); 3.6 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 7.0 (t, 1H); 7.1 (s, 1H), 7.2-7.25 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H); 7.4 (t, 1H).

[0631] 실시예 20



[0632]

[0633] 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산

[0634] 단계 A: 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트의 제조:

[0635] 무수 에탄올(250 ml) 중의 2-(3-히드록시페닐)아세트산 (25g, 164.31 mmol) 및 p- 톨루엔술폰산 일수화물 (3.49g, 18.3mmol)의 용액을 4 시간 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하며, 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하여, 농축하고, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 2:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0636] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 6.6-7.2 (m, 4H).

[0637] 단계 B: 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

[0638] THF (30 ml) 및 DMF (13ml) 중의 2,6-디메틸벤질 알코올(5.25g, 38.6mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트 DIAD, 8.49g, 42mmol)의 용액을, THF (100 ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트 (단계 A, 6.66g, 37mmol)와 트리페닐포스핀 (TPP, 11g, 42mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 에테르로 희석하여, 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 4:1) 상에서 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0639] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

[0640] 단계 C: 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로파노에이트의 제조:

[0641] 건조한 아르곤 분위기 하의 -68℃에서 건조 THF (30 ml) 중의 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 B, 4g, 13.6mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS(THF 중의 1 M 용액, 17.45ml, 17.4mmol)를 적가하고, 그 결과 생성된 오렌지 용액을 CH₃I (5.71g, 40.26mmol)가 첨가되기 전에 30분간 낮은 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 다시 15시간 동안 교반하였다. 반응을 아이스로 멈추게하고, 생성물을 EtOAc로 2회 추출하였고, 유기층을 염수로 세척하며, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산:에테르 5:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0642] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 1.5 (t, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.7 (m, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

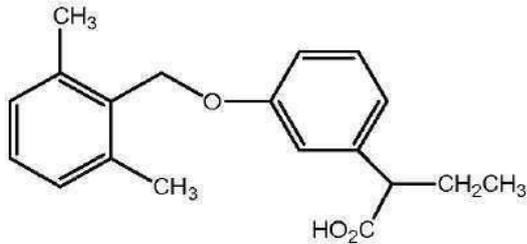
[0643] 단계 D: 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로판산의 제조:

[0644] 무수 에탄올 (60 ml) 중의 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)프로파노에이트 (단계 C, 3g, 9.6mmol)의 교반

된 용액에 실온에서 1N NaOH (20 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 1N HCl을 첨가하여 pH를 3.5-4.0으로 산성화시켜 농축하였다. 잔류물을 클로로포름에 취하여, 1N HCl, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산이 첨가됨)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0645] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.5 (t, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.7 (m, 1H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

[0646] 실시예 21



[0647]

[0648] 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산

[0649] 단계 A: 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트의 제조:

[0650] 실시예 20, 단계 A의 방법을 이용하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0651] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 6.6-7.2 (m, 4H).

[0652] 단계 B: 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

[0653] 실시예 20, 단계 B의 방법을 이용하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0654] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.2 (t, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H).

[0655] 단계 C: 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부타노에이트의 제조:

[0656] 아르곤 분위기하의 -78°C에서 건조 THF (60 ml) 및 HMPA (15ml) 중의 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 B, 4.84g, 16.2mmol)의 교반된 용액에 LDA(THF 중의 2 M 용액, 25ml, 48.72mmol)를 적가하고, 그 결과 생성된 오렌지 용액을 C₂H₅I (10.13g, 64.96mmol)가 첨가되기 전에 30분간 낮은 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온하고, 다시 15시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 시트르 산으로 멈추게 하고, 생성물을 EtOAc로 2회 추출하고, 유기층을 염수로 세척하며, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하며, 그리고 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 4:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0657] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): .9 (t, 3H); 1.2 (t, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.1(m, 1H); 2.4 (s, 6H); 3.4 (t, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.30 (m, 5H).

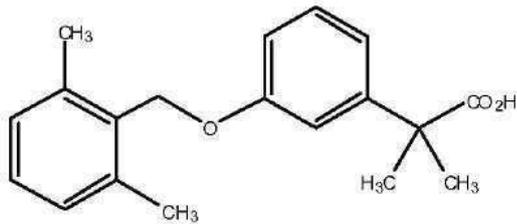
[0658] 단계 D: 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부탄산의 제조:

[0659] 무수 에탄올 (60 ml) 중의 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)부타노에이트 (단계 C, 3.26g, 10.0mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH (20 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 1N HCl을 첨가하여

pH가 3.5-4.0이 되게 산성화시키고, 농축하였다. 잔류물을 클로로포름에 취하고, 1N HCl, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올 95:5, 아세트산이 첨가됨)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0660] ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): .9 (t, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.1(m, 1H); 2.4 (s, 6H); 3.4 (t, 1H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15-7.30 (m, 5H).

[0661] 실시예 22



[0662]

[0663] 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판산

[0664] 단계 A: 2-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판니트릴의 제조:

[0665] 톨루엔 (30ml) 중의 2-(3-메톡시페닐)아세토니트릴 (6.2g, 42.1mmol), 40% 수성 테트라부틸암모늄 히드록시드 (5.1g, 7.8mmol) 및 50% 수성 NaOH (30g, 375mmol)의 교반된 용액에 CH₃I (8ml, 129mmol) 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, CH₃I (4ml)를 더 첨가하며, 이 반응 혼합물을 실온에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 짧은 실리카 겔 컬럼(헥산:메틸렌 클로라이드, 2:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0666] ¹H NMR (400 MHz, d-DMSO): 1.74 (s, 6H); 3.8 (s, 3H); 6.9-7.04 (m, 2H); 7.11 (t, 1H); 7.29-7.31 (m, 1H).

[0667] 단계 B : 2-(3 -히드록시페닐)-2-메틸프로판니트릴의 제조:

[0668] 메틸렌 클로라이드(30ml) 중의 2-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판니트릴 (단계 A, 4.5g, 25.7mmol)의 교반된 용액에 아르곤 분위기의 -78℃에서 BBr₃ (CH₂Cl₂ 중의 1M, 50ml)에 첨가하고, 30분 후 냉 수조(bath)를 아이스 수조로 교체하였으며, 이 반응물을 2시간 동안 동일한 온도에서, 그 다음 실온에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 아이스를 첨가하여 반응을 멈추게 하였고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(메틸렌 클로라이드:에틸 아세테이트 5:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0669] 단계 C: 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판니트릴의 제조:

[0670] THF (20 ml) 중의 2,6-디메틸벤질 알코올(2.76g, 20.3mmol)과 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 4.7g, 23.2mmol)의 용액을, 아르곤 하의 0℃에서 THF (50 ml) 중의 2-(3-히드록시페닐)-2-메틸프로판니트릴(단계 B, 3.2g, 19.8mmol)와 트리페닐포스핀 (5.28g, 20.1mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하고, 에테르로 희석하며, 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 9:1) 상에서 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0671] 단계 D: 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판올의 제조:

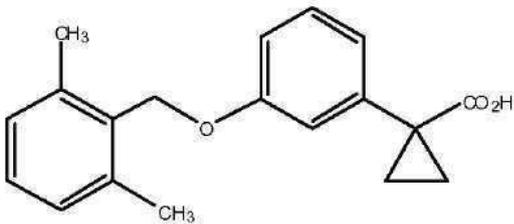
[0672] 건조 아르곤 분위기의 -78℃에서 건조 메틸렌 클로라이드 (40 ml) 중의 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판나이트릴(단계 C, 3.5g, 12.5mmol)의 교반된 용액에 DIBAL-H(CH₂Cl₂ 중의 1 M 용액, 40ml)를 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 또는 TLC에 의해 나타난 바로 반응이 완료될 때까지 동일한 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물의 반응이 아이스 냉수로 서서히 멈추게하고, 생성물을 CH₂Cl₂ 로 2회 추출하고, 유기 상을 1M HCl, 염수로 세척하며, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산:에테르 9:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0673] 단계 E: 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판산의 제조:

[0674] 아세톤(40ml) 중의 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-2-메틸프로판알 (단계 D, 1.9g, 6.7mmol)의 교반된 용액에 실온에서 존스 시약(jones reagent) (10ml)을 한방울씩 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, EtOAc 내로 취하며, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름:메탄올 95:5, 아세트산이 첨가됨)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표준 화합물을 얻었다.

[0675] ¹H NMR (400 MHz, d-DMSO): 1.46 (s, 6H); 2.33 (s, 6H); 5.0 (s, 2H); 6.92-6.98 (m, 3H); 7.07 (d, 2H); 7.15-7.18 (t, 1H); 7.27-7.30 (t, 1H).

[0676] 실시예 23



[0677] 1-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)시클로프로판카복실산

[0679] 단계 A : 1-(3-메톡시페닐)시클로프로판카보나이트릴의 제조 :

[0680] 톨루엔 (30ml) 중의 2-(3-메톡시페닐)아세트나이트릴 (6.2g, 44.1mmol), 40% 수성 테트라부틸암모늄 히드록시드 (4.5 ml) 및 50% 수성 NaOH (30ml)의 교반된 용액에 실온에서 1,2-디브로모에탄 (10ml, 116mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하며, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 그리고 짧은(short) 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 9:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0681] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.41-1.43 (m, 2H); 1.70-1.71 (m, 2H); 3.8 (s, 3H); 6.84- 6.88 (m, 3H); 7.25 (t, 1H).

[0682] 단계 B: 1-(3-히드록시페닐)시클로프로판카보나이트릴의 제조:

[0683] 메틸렌 클로라이드(30ml) 중의 1-(3-메톡시페닐)시클로프로판카보나이트릴 (단계 A, 6.4g, 37mmol)의 교반된 용액에 아르곤 분위기의 -78℃에서 BBr₃ (CH₂Cl₂ 중의 1M, 80ml)를 첨가하고, 30분 후 냉 수조를 아이스 수조로 교체하였으며, 이 반응을 2시간 동안 동일한 온도에서, 그 다음 실온에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 아이스를 첨가하여 반응을 멈추게 하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고,

여과하여, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(메틸렌 클로라이드:에틸 아세테이트, 5:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0684] 단계 C: 1-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)시클로프로판카보니트릴의 제조:

[0685] THF (20 ml) 중의 2,6-디메틸벤질 알코올(2.81g, 20.6mmol)과 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 4.69g, 23.2mmol)의 용액을, 아르곤 하의 0°C에서 THF (50 ml) 중의 1-(3-히드록시페닐)시클로프로판카보니트릴 (단계 B, 3.2g, 20.1mmol)와 트리페닐포스핀 (5.37g, 20.5mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하고, 에테르로 희석하며, 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 9:1) 상에서 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0686]

[0687] 단계 D: 1-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)시클로프로판카브알데히드의 제조:

[0688] 아르곤 분위기하의 -78°C에서, 건조 메틸렌 클로라이드 (40 ml) 중의 1-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)시클로프로판카보니트릴(단계 C, 4.6g, 16.6mmol)의 교반된 용액에 DIBAL-H(CH₂Cl₂ 중의 1 M 용액, 40ml)를 적가하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 또는 TLC에 의해 나타난 바와 같이 반응이 완료될 때까지 동일한 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 아이스 냉수로 서서히 반응이 멈추게 하였고, 생성물을 CH₂Cl₂로 2회 추출하고, 유기상을 1M HCl, 염수로 세척하며, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥스:에테르, 9:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0689] 단계 E: 1-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)시클로프로판카복실산의 제조:

[0690] 아세톤(50ml) 중의 1-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)시클로프로판카브알데히드 (단계 D, 3.5g, 12.5mmol)의 교반된 용액에 실온에서 존스 시약(jones reagent) (15ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하고, EtOAc 중에서 희석하여, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름:메탄올, 95:5로 아세트산이 첨가됨)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0691] ¹H NMR (400 MHz, d-DMSO): 1.12-1.15 (m, 2H); 1.40-1.43 (m, 2H); 2.32 (s, 6H); 5.0 (s, 2H); 6.90-6.96 (m, 3H); 7.05 (d, 2H); 7.13-7.17 (m, 1H); 7.20-7.24 (t, 1H).

[0692] 실시예 24



[0693]

[0694] 2-(3-(2-클로로-6-메틸벤질옥시)페닐)아세트산

[0695] 단계 A: (2-클로로-6-메틸페닐)메탄올의 제조:

[0696] THF (2): 메탄올 (3) (30ml) 중의 2-클로로-6-메틸벤즈알데히드 (6.11g, 39.5mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하의 0°C에서 NaBH₄ (2.24g, 59.28mmol)를 일부분씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1.3시간 동안 교반하고, 그 다음 냉 포화(cold sat)NH₄Cl 용액으로 반응이 멈추게 하였다. EtOAc로 추출하며, Na₂SO₄ 상에서

건조시키고, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트, 2:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0697] 단계 B: 에틸 2-(3-(2-클로로-6-메틸벤질옥시)페닐)아세테이트의 제조:

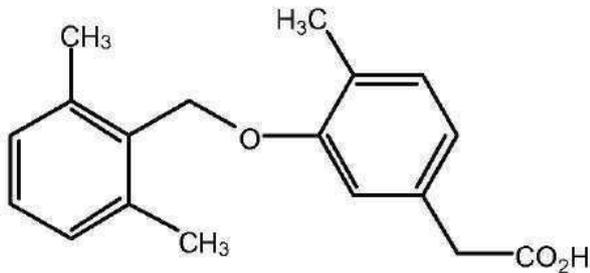
[0698] THF (20 ml) 중의 (2-클로로-6-메틸페닐)메탄올 (단계 A, 3g, 19.1mmol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD, 4.13ml, 21mmol)의 용액을, 아르곤 하의 0°C에서 THF (30 ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트 (3.79g, 21mmol)와 트리페닐포스핀 (5.48g, 21mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하고, 에테르로 희석하며, 그 다음 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하며, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트, 2:1) 상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0699] 단계 C: 2-(3-(2-클로로-6-메틸벤질옥시)페닐)아세트산의 제조:

[0700] 무수 에탄올(80 ml) 중의 에틸 2-(3-(2-클로로-6-메틸벤질옥시)페닐)아세테이트 (단계 B, 4.94g, 15.5mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH (40 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였고, 1N HCl을 첨가하여 pH가 3.5-4.0이 되게 산성화하여, 농축하였다. 잔류물을 클로로포름에 취하고, 1N HCl, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올, 95:5 아세트산이 첨가됨)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0701] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.4 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 5.2 (s, 2H); 6.9 (m, 3H); 7.2-7.3 (m, 3H); 7.4 (m, 1H).

[0702] 실시예 25



[0703]

[0704] 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메틸페닐)아세트산

[0705] 단계 A: 2-(3-메톡시-4-메틸페닐)아세트산의 제조:

[0706] 무수 에탄올(25 ml) 중의 2-(3-메톡시-4-메틸페닐)아세트니트릴(5g, 31mmol)의 교반된 용액에 실온에서 2M NaOH (20ml)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 클로로포름으로 희석하여, 1N HCl을 첨가하여 pH를 4로 조정하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여 백색 고체를 얻었다. 이 고체를 헥산으로 세척하고, 여과하며, 진공 하에서 건조시켜, 실리카 겔 컬럼(클로로포름:메탄올, 95:5)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0707] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.19 (s, 3H); 3.62 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 6.74 (m, 3H); 7.14 (d, 1H).

[0708] 단계 B: 에틸 2-(3-메톡시-4-메틸페닐)아세테이트의 제조:

[0709] 에탄올 (100ml) 중의 2-(3-메톡시-4-메틸페닐)아세트산(단계 A, 4.64g, 25.7mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하의 실온에서 p-TsOH (.7g, 3.7mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 환류시키며, 농축하고, EtOAc로 희석하고, 1N HCl, 염수로 세척하며, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여, 농축하고, 실리카 겔 컬럼(헥산: 에틸 아세테이트, 2:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0710] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.25 (t, 3H); 2.10 (s, 3H); 3.57 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 4.14 (q, 2H); 6.76 (m, 3H); 7.14 (d, 1H).

[0711] 단계 C: 에틸 2-(3-히드록시-4-메틸페닐)아세테이트의 제조:

[0712] 메틸렌 클로라이드(30ml) 중의 에틸 2-(3-메톡시-4-메틸페닐)아세테이트 (단계 B, 4.12g, 19.8mmol)의 교반된 용액에 아르곤 분위기하의 -78℃에서 BBr₃ (CH₂Cl₂ 중의 1M, 25ml)에 첨가하고, 30분 후 냉 수조를 아이스 수조로 교체하여, 이 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안, 그 다음 실온에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 아이스를 첨가하여 반응을 멈추게 하였고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트, 2:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0713] 단계 D: 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메틸페닐)아세테이트의 제조:

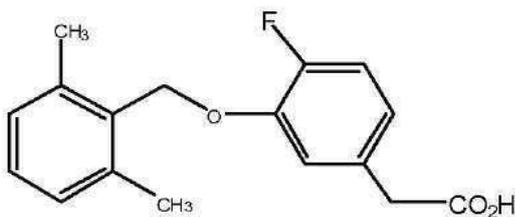
[0714] DMF (10ml) 중의 에틸 2-(3-히드록시-4-메틸페닐)아세테이트 (단계 C, 1.84g, 9.5mmol), K₂CO₃ (1.96g, 14.2mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하의 실온에서 2,6-디메틸벤질 클로라이드(1.61g, 10.4mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하여, 에틸 아세테이트로 희석하며, 물 2회 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트, 4:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0715] 단계 E: 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메틸페닐)아세트 산의 제조:

[0716] 무수 에탄올(20 ml) 중에 에틸 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-메틸페닐)아세테이트 (단계 D, 1.1g, 3.5mmol)의 교반된 용액에 1N NaOH (7 ml)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 1N HCl을 첨가하여 pH를 3.5-4.0으로 산성화시키고, 농축하였다. 잔류물을 클로로포름으로 취하고, 1N HCl, 염수로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(클로로포름: 메탄올, 95:5 아세트산이 첨가됨)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0717] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.15 (s, 3H); 2.38 (s, 6H); 3.67 (s, 2H); 5.02 (s, 2H); 6.8 (d, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.0-7.2 (m, 4H).

[0718] 실시예 26



[0719]

- [0720] 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)아세트산
- [0721] 단계 A: 에틸 3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로벤조에이트의 제조:
- [0722] DMF (15ml) 중의 에틸 4-플루오로-3-히드록시벤조에이트(2.814g, 15.3mmol), K₂CO₃ (1.95g, 14.1mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하의 실온에서 2,6-디메틸벤질 클로라이드 (2.21g, 14.3mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하여, 물로 2회, 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트, 4:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0723] 단계 B: (3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)메탄올의 제조:
- [0724] 건조 THF (20ml) 중의 에틸 3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로벤조에이트 (단계 A, 4.2g, 13.9mmol)의 용액을 아르곤 하의 -78℃에서 건조 THF (20ml) 중의 LiAlH₄ (.72g)의 현탁액에 서서히 첨가하였다. 냉 수조를 아이스 수조로 교체하였으며, 반응 혼합물을 3시간 동안 또는 반응이 완료될 때까지 교반시켰으며, 아이스로 매우 서서히 반응이 멈추게 하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 1N HCl, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트 5:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0725] 단계 C: 2-((5-(클로로메틸)-2-플루오로페녹시)메틸)-1,3-디메틸벤젠의 제조:
- [0726] CH₂Cl₂(50ml) 중의 (3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)메탄올 (단계 B, 3.7g, 14.21mmol), 트리에틸아민 (5g, 50mmol)의 교반된 용액에 아르곤 하의 0℃에서 메실 클로라이드(10.34g, 90.2mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 10% Na₂CO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과시키고, 농축하여, 실리카 겔 컬럼(헥산:에틸 아세테이트, 5:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0727] 단계 D: 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)아세토니트릴의 제조:
- [0728] DMF (30ml) 중의 2-((5-(클로로메틸)-2-플루오로페녹시)메틸)-1,3- 디메틸벤젠 (단계 C, 4g, 14.3mmol), KI (.33g)의 교반된 용액에 NaCN (1.02g, 20.8mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하고, 농축하며, EtOAc로 희석하고, 물로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축하며, 실리카 겔 컬럼(헥산:메틸렌 클로라이드, 1:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0729] 단계 E: 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)아세트산의 제조:
- [0730] 에탄올 (30ml) 중의 2-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)-4-플루오로페닐)아세토니트릴 (단계 D, 1.44g, 5.34mmol)의 교반된 용액에 2N NaOH (15ml)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 16시간 동안 환류시키고, 아이스를 첨가하여 차게 하였으며, 1N HCl을 이용하여 pH 4로 산성화하였으며, 클로로포름으로 희석하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼(클로로포름:메탄올, 95:5)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0731] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.43 (s, 6H); 3.65 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 6.8 (m, 1H); 7.0- 7.15 (m, 4H); 7.17 (m, 1H).
- [0732] 실시예 27
- [0733] 화합물 EH를 래트에 경구로 1회 투여한 약물동력학 연구

- [0734] 프로토콜:
- [0735] A. 혈장.
- [0736] 1. 수컷 스프래그-다우리(Sprague-Dowley) 레트(rat)에 화합물 EH, 100 mg/kg을 1회 경구로 섭식시키고, 혈장을 특정 시간에 수집하였다.
- [0737] 2. 레트 혈장을 분석일까지 -80 °C에서 저장하였다.
- [0738] 3. 시료를 37 °C의 수조(bath)에서 5분 동안 해동시키고, 10초 동안 최고 속도로 교반(vortex)시켰다.
- [0739] 4. 레트 혈장, 0.1 mL를 0.2 mL 아세토니트릴과 함께 혼합하고, 1분 동안 교반(vortex)시키며, 4 °C에서 25분 동안 14000 rpm, 17000g으로 스핀다운(spun down)시켰다.
- [0740] 5. 상청액을 0.45미크론, 4mm, PTFE 막 시린지(syringe) 필터(Phenomenex # AF0-3102-52)를 통과시켜 여과하고, Luna 3 미크론, 100A pore, C8(2), 150x3mm, 역상 칼럼 (Phenomenex# 00F-4248-YO, SN#259151-7)에 15 microL를 주입하며, 0.25 mL/분, 107 bar, 37 °C 칼럼 온도, 방법 406975M1, 시퀀스(Sequence) 0226-09A, 아질런트(Agilent) 1100 LC-MS에서 (0.1% 포름산, 89.9% 아세토니트릴, 10% 메탄올)의 40% 내지 69%의 선형 경사로 50분 동안 분해하였다(resolved).
- [0741] 모든 시료에 대하여 이중, 210nm 및 230nm 흡광도에서 수행하여 음 및 양 이온화 스펙트로그램을 기록하였다.
- [0742] B. 교정 곡선.
- [0743] 단계 1. V2 및 V3 동물로부터의 레트 혈장 ("비히클", 모아둠), 0.19 mL를 메탄올 중의 화합물 EH 20x 저장물 0.01 mL와 혼합하여 혈장 중 500 microM, 250 microM, 125 microM, ...농도의 화합물 EH를 만들었다.
- [0744] 예컨대: 190 microL 혈장 + 메탄올 중의 10 mM 화합물 EH 10 microL = 500 microM 화합물 EH를 포함하는 0.2 mL 혈장.
- [0745] 단계 2. 단계 1의 시료를 최고 속도로 10초 동안 교반(vortex)시켰다.
- [0746] 단계 3. 아세토니트릴 0.4 mL를 단계 2에서 얻은 모든 시료에 첨가하고, 모든 바이알을 1분 동안 최고 속도로 교반(vortex)시켰다.
- [0747] 단계 4. 단계 3에서 얻은 모든 시료를 4 °C에서 25분 동안 14000 rpm, 17000g으로 스핀다운시켰다.
- [0748] 단계 5. 상청액을 0.45미크론, 4mm, PTFE 막 시린지 필터(Phenomenex # AF0-3102-52)를 통과시켜 여과하고, 15 microL를, 0.25 ml/분, 107 bar, 37 °C 칼럼 온도, 방법 406975M1, 아질런트(Agilent) 1100 LC-MS에서 (0.1% 포름산, 89.9% 아세토니트릴, 10% 메탄올)의 40% 내지 69%의 50분 선형 구배의 Luna 3 미크론, 100A pore, C8(2), 150x3mm, 역상 칼럼 (Phenomenex# 00F-4248-YO, SN#259151-7)에 주입하여 분해하였다(resolved).
- [0749] 모든 시료에 대하여 이중, 210nm 및 230nm 흡광도에서 수행하여 음 및 양 이온화 스펙트로그램을 기록하였다.
- [0750] HPLC 조건:

표 7

[0751]

HPLC 구배(gradient)		
시간	용매 C	용매 D
분	%	%
0	60	40
2	60	40 용매 C: 물 중의 0.1% 포름산
52	31	69 용매 D: 0.1% 포름산, 89.9% 아세토니트릴, 10% 메탄올
58	31	69
60	60	40
75	60	40

[0752] 결과:

[0753] 1. 교정 곡선 (도 4)은 R²를 선형도(linearity)=0.9986에 맞추어 작성하였다.

[0754] [표 8]

아질런트 LC-MS			
210nm에서 화합물 EH 피크 영역			혈장 중의 화합물 EH 농도
시험 1	시험 2	평균	MicroM
7030	7193	7111.5	500
2022	2039	2030.5	125
583.9	686.4	635.15	31.25
249.6	205.9	227.75	7.8125
67.12	51.43	59.275	1.9531
0	0	0	0

[0755]

[0756] 2. 화합물 EH는 래트 혈장 중에서 용이하게 검출되었고, 머무름 시간 및 질량은 양 및 음 이온화 모드로 확인되었다(도 5). "M-" = 283.2, 100%; 567.2, 73%.

[0757] "M+" = 302.4 (+H₂O) 95%; 214.4 100%; 307.2 75%; 179.2 70%. 화학 식량 284.

[0758] [표 9]

래트 혈장 중 화합물 EH, 평균 농도-시간 데이터	
시간 (HR)	화합물 EH (μM)
0	0
0.25	349
0.5	723
2	79
4	126
6	112
8	48
24	0
AUC(0-24):	1765 microM * HR
Cmax:	723 microM

[0759]

[0760] 실시예 28: 화합물 EH를 쥐(mouse)에 경구로 1회 투여한 약물동력학 연구

[0761] 프로토콜:

[0762] A. 혈장.

[0763] 1. 마우스에 화합물 EH, 100 mg/kg을 1회 경구로 섭식시키고, 혈장을 특정 시간 수집하였다.

[0764] 2. 혈장을 분석일까지 -80 °C에서 저장하였다.

[0765] 3. 시료를 37 °C의 수조(bath)에서 5분 동안 해동시키고, 10초 동안 최고 속도로 교반(vortex)시켰다.

[0766] 4. 마우스 혈장, 0.1 mL를 0.2 mL 아세트니트릴과 함께 혼합하고, 1분 동안 교반(vortex)시키며, 4 °C에서 25분 동안 14000 rpm, 17000g으로 스핀다운시켰다.

[0767] 5. 상청액을 0.45μm, 4mm, PTFE 막 시린지 필터(Phenomenex # AF0-3102-52)를 통과시켜 여과하고, 15 microL를 입하며, 0.25 mL/분, 100 bar, 37 °C 칼럼 온도, 방법 406975M1, 시퀀스(Sequence) 0205-09A, 아질런트(Agilent) 1100 LC-MS에서 (0.1% 포름산, 89.9% 아세트니트릴, 10% 메탄올)의 40% 내지 69%의 선형 구배의

Luna 3 마이크로, 100A pore, C8(2), 150x3mm, 역상 칼럼 (Phenomenex# 00F-4248-YO, SN#259151-7)에 50분 주입하여 분해하였다(resolved).

[0768] 모든 시료에 대하여 이중, 210nm 및 230nm 흡광도에서 수행하여 음 및 양 이온화 스펙트로그램을 기록하였다.

[0769] B. 교정 곡선.

[0770] 단계 1. "비히컬" 동물(모아둠)로부터의 혈장, 0.19 mL를 메탄올 중의 화합물 EH 20x 저장물 0.01 mL와 혼합하여 500 microM, 250 microM, 125 microM, ...농도의 혈장 중 화합물 EH를 만들었다.

[0771] 예컨대: 190 microL 혈장 + 메탄올 중의 10 mM 화합물 EH 10 microL = 500 microM 화합물 EH를 포함하는 0.2 mL 혈장.

[0772] 단계 2. 단계 1의 시료를 최고 속도로 10초 동안 교반(vortex)시켰다.

[0773] 단계 3. 아세트니트릴 0.4 mL를 단계 2에서 얻은 모든 시료에 첨가하고, 모든 바이알을 1분 동안 최고 속도로 교반(vortex)시켰다.

[0774] 단계 4. 단계 3에서 얻은 모든 시료를 4 °C에서 25분 동안 14000 rpm, 17000g으로 스피ندا운시켰다.

[0775] 단계 5. 상청액을 0.45마이크론, 4mm, PTFE 막 시린지 필터(Phenomenex # AF0-3102-52)를 통과시켜 여과하고, 15 microL를 주입하며, 0.25 ml/분, 100 bar, 37 °C 칼럼 온도, 방법 406975M1, 아질런트(Agilent) 1100 LC-MS에서 (0.1% 포름산, 89.9% 아세트니트릴, 10% 메탄올)의 40% 내지 69%의 선형 구배의 Luna 3 마이크로, 100A pore, C8(2), 150x3mm, 역상 칼럼 (Phenomenex# 00F-4248-YO, SN#259151-7)에 50분 주입하여 분해하였다.

[0776] 모든 시료에 대하여 2번, 210nm 및 230nm 흡광도에서 수행하여 음 및 양 이온화 스펙트로그램을 기록하였다.

[0777] HPLC 조건:

표 10

[0778]

HPLC 구배(gradient)		
시간	용매 C	용매 D
분	%	%
0	60	40
2	60	40 용매 C: 물 중의 0.1% 포름산
52	31	69 용매 D: 0.1% 포름산, 89.9% 아세트니트릴, 10% 메탄올
58	31	69
60	60	40
75	60	40

[0779] 결과:

[0780] 1. 화합물 EH는 마우스 혈장 중에서 용이하게 검출되었고, 머무름 시간 및 질량은 양 및 음 이온화 모드, AGILENT LC-MS 서열 0205-09A로 확인되었다. (도 6).

[0781] "M-" = 283.2 100%, 567.2 47%.

[0782] "M+" = 214.0 100%, 179.2 97%, 214.4 95%, 302.4 85% (화합물 H+H₂O=302) 화학 식량 284, 머무름 시간 평균 = 35 분.

[0783] [표 11]

마우스 혈장#	출혈 시간	마우스 혈장 중의 화합물 EH 농도, microM
6	0.5 HR	430
7	0.5 HR	342
8	0.5 HR	523
9 1hr	1 HR	447
10 1hr	1 HR	406
11 1hr	1 HR	467
12 2hr	2 HR	178
13 2hr	2 HR	238
14 2 hr	2 HR	241
15	4 HR	148
16	4 HR	154
17	4 HR	134
24	6 HR	93
25	6 HR	268
26	6 HR	231
27	8 HR	95
28	8 HR	147
29	8 HR	187
18	12 HR	79
19	12 HR	36
20	12 HR	74
22	16 HR	25
23	16 HR	61
30	24 HR	40
31	24 HR	26
32	24 HR	0.74
33	48 HR	0
34	48 HR	0
35	48 HR	0

[0784]

[0785] [표 12]

Sigma stat로 부터의 데이터		
출혈 시간 HR	화합물 EH 농도, microM	표준 오차
0	0	0
0.5	431.7	52
1	440	18
2	219	20.5
4	145.3	5.9
6	197.3	53
8	143	27
12	63	13.58
16	43	18
24	22.247	11.5
48	0	0

[0786]

[0787] [표 13]

시간 (HR)	화합물 EH (μM)
0	0
0.5	432
1	440
2	219
4	145
6	197
8	143
12	63
16	43
24	22
48	0
t _{1/2} :	8.05
AUC ₀₋₂₄ :	2588

[0788]

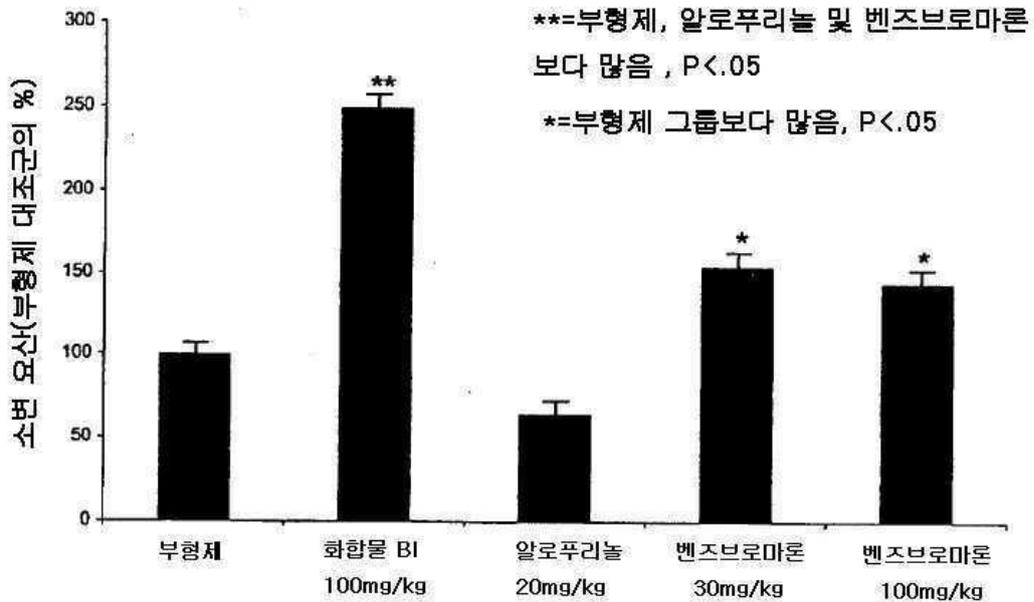
[0789] C_{max}=440 microM

[0790] T_{1/2}=8.05 HR

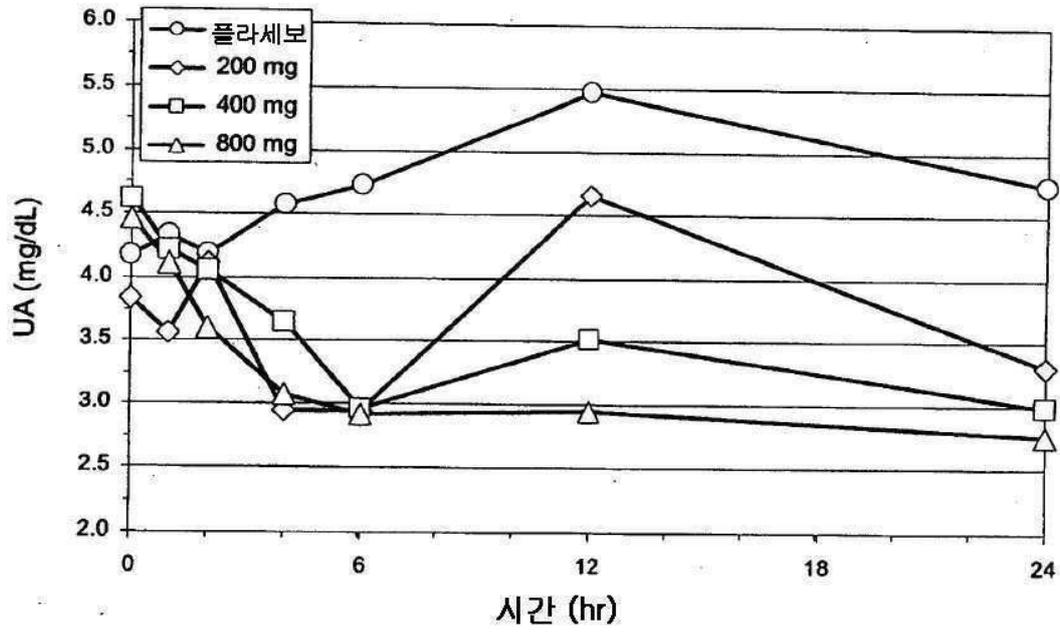
[0791] AUC=2588 microM * HR

도면

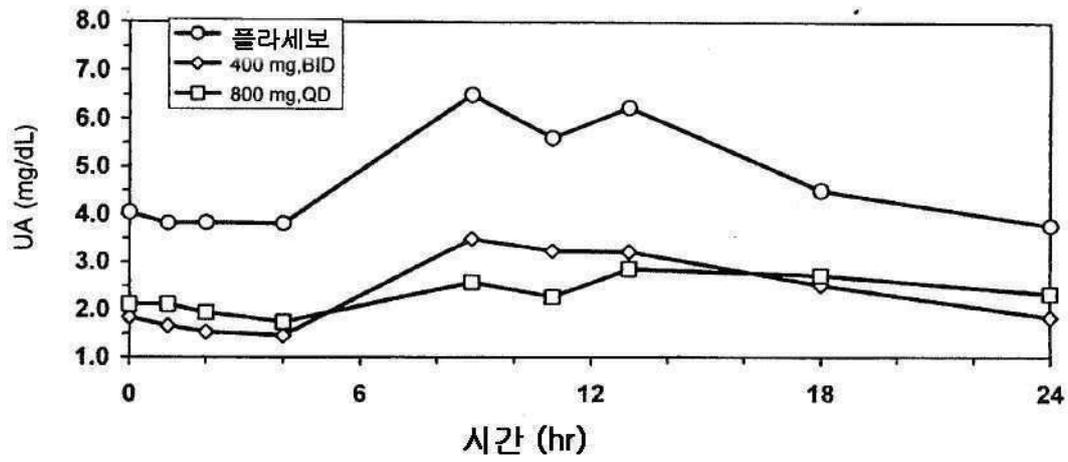
도면1



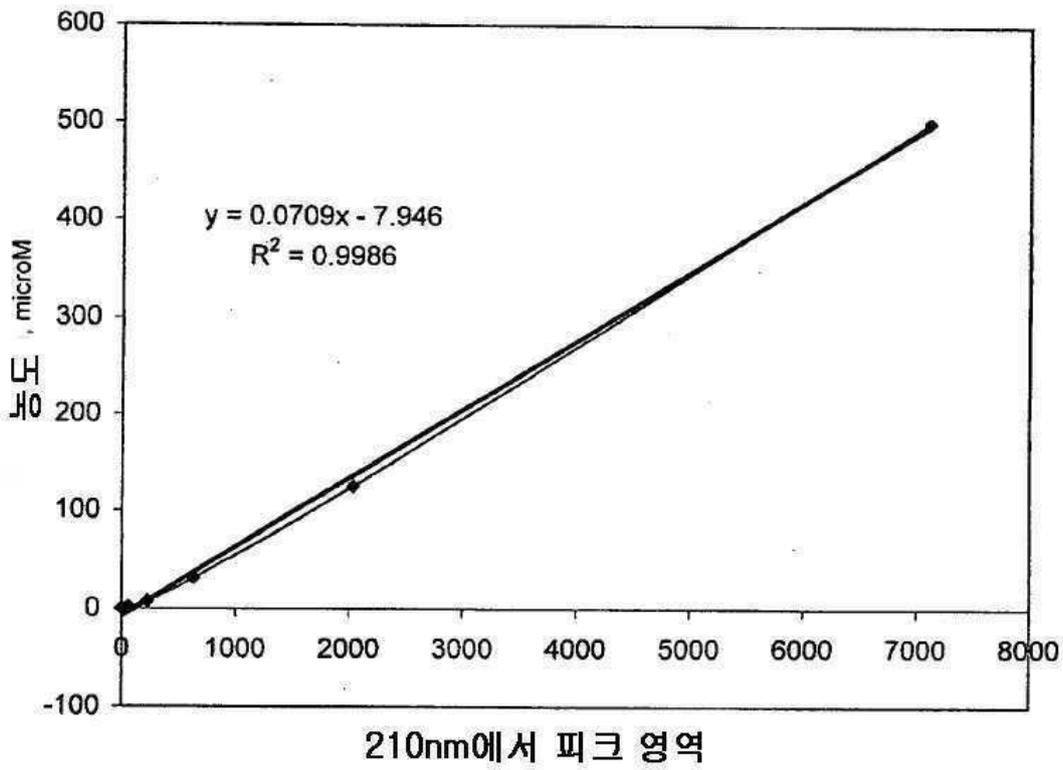
도면2



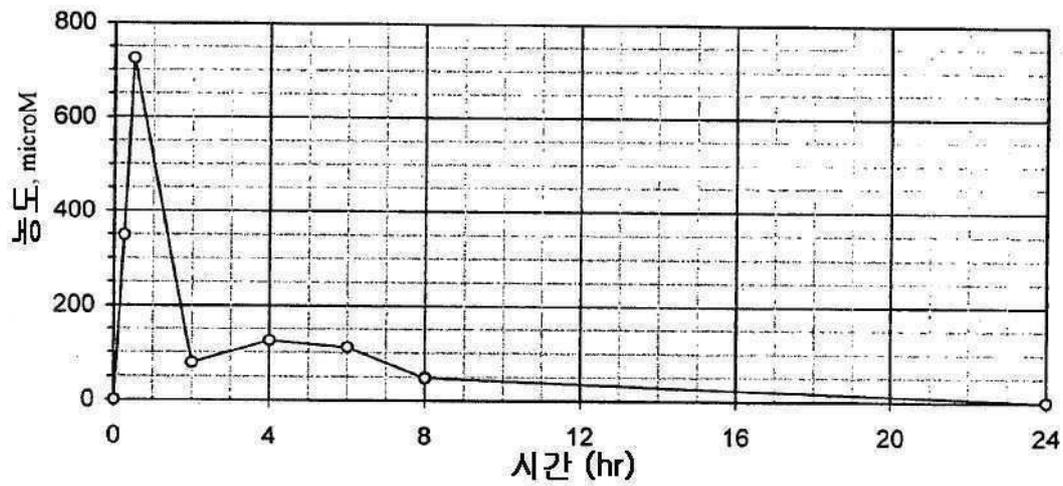
도면3



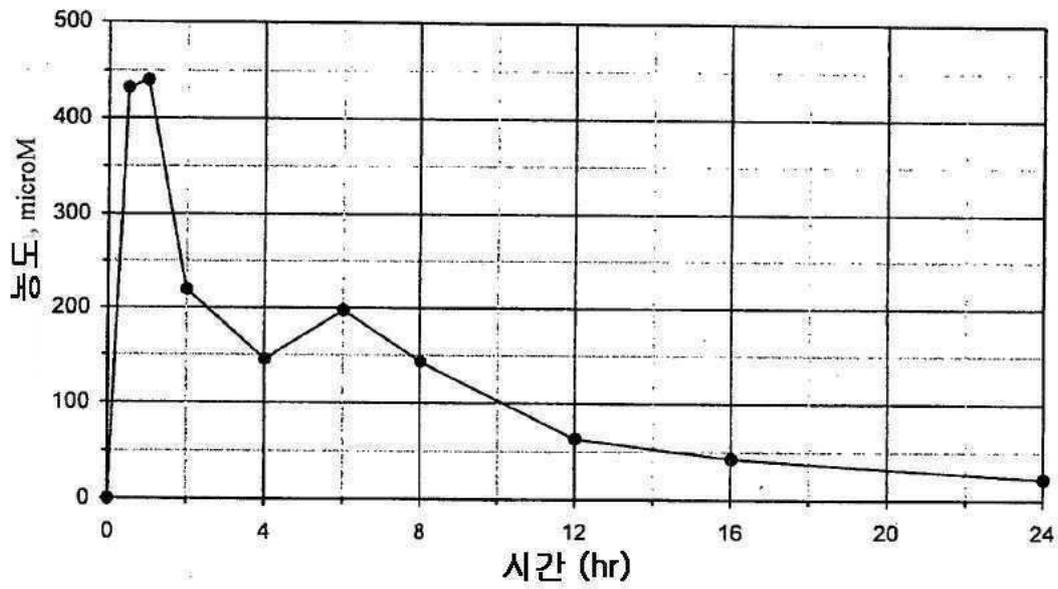
도면4



도면5



도면6



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 17

【변경전】

특징으로

【변경후】

특징으로 하는