

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07C 323/22
C07C 309/63
C07D 405/12

(11) 공개번호 10-2004-0104644
(43) 공개일자 2004년12월10일

(21) 출원번호	10-2004-7017280 (분할)		
(22) 출원일자	2004년10월26일		
(62) 원출원	특허 10-1999-7003824		
	원출원일자 : 1999년04월30일	심사청구일자	2002년10월31일
번역문 제출일자	2004년10월26일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/019853	(87) 국제공개번호	WO 1998/19997
(86) 국제출원출원일자	1997년10월31일	(87) 국제공개일자	1998년05월14일

(30) 우선권주장	60/029,906	1996년11월01일	미국(US)
	08/883,743	1997년06월27일	미국(US)

(71) 출원인 워너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자 보이어,프레데릭,얼,주니어
미국 48188 미시간주 캔톤 타운쉽 아이언우드 드라이브 1624

도마갈라,존,마이클
미국 48187 미시간주 캔톤 레드 런 47693

엘스워쓰,에드먼드,리
미국 48116 미시간주 브라이튼 케스트렐 코트 6899

가즈다,크리스토퍼,앤드류
미국 48104 미시간주 앤 아버 벨우드 2684

하겐,수잔,엘리자베스
미국 48187 미시간주 캔톤 타운쉽 패팅톤 로드 1035

해밀톤,해리엇,월
미국 48118 미시간주 첼시아 제퍼슨 스트리트 204

말코스키,래리,제임스
미국 61820 일리노이주 챔페인 더블유. 그린 202디 303

프라사드,요술라,벤카타,나겐드라,바라
미국 48105 미시간주 앤 아버 폰메도우 코트 3129

타이트,브래들,딘
미국 48187 미시간주 캔톤 콩그레스 드라이브 8431

런니,엘리자베스,앤
미국 48103 미시간주 앤 아버 릿지우드 코트 619

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 있음

(54) 개선된 항바이러스 활성을 갖는 디히드로피론

요약

본 발명은 3 및(또는) 6 위치에 특정 극성 치환체를 적당하게 위치시킴으로써 얻어지는 6,6-이치환된-5,6-디히드로피란-2-온의 개선된 항바이러스 활성에 관한 것이다. 또한, 세포 활성을 증가시키는 이 치환체는 세포독성을 감소시키면서 항바이러스제로서 이러한 제제의 목적하는 특성을 더 증가시킨다.

색인어

6,6-이치환된-5,6-디히드로피란-2-온, 항바이러스 활성, 극성 치환체.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

계류중인 미국 특허 출원 제08/319,820 및 그 참고 문헌에서 특정 6,6-이치환된-3-티오-4-히드록시-5,6-디히드로-2H-피란-2-온을 제조하였다. 이러한 모든 화합물은 HIV 프로테아제 효소에 대한 강력한 활성을 가지도록 제조되었고, 이에 기초하여 후천성 면역결핍성 질병 증후군(AIDS)의 치료에 대한 강력한 항바이러스제로 생산되었다.

다른 인자들은 세포내 실제적인 항바이러스 활성 수준으로 하여금 HIV 프로테아제 억제를 근거로 예상된 것보다 더 낮은 세포 항바이러스 활성을 일으키는 것으로 당업계에 널리 공지되어 있다. 그러한 인자들은 세포 매질내 화합물의 불안정성, 세포내 투입되는 활성제의 무활성(inactivity), 혈장 관련 단백질 또는 세포 단백질에 활성제의 결합 등을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 어떤 활성제는 그들 자체의 세포에 대하여 세포 독성이어서 그들의 항바이러스 활성을 감소시킬 수 있다. 이러한 것들이 모든 항바이러스제가 궁극적으로 극복해야 할 문제점이다.

<발명의 요약>

본 발명은 6,6-이치환된-5,6-디히드로피론의 3 및(또는) 6 위치에 적절하게 위치시킨 특정 극성 치환체가 세포 활성을 크게 증가시킬 수 있고, 따라서 그러한 치환된 활성제의 항바이러스성을 크게 향상시킬 수 있다는 발명자들의 예외적인 발견에 관한 것이다. 또한, 세포 활성을 증가시키는 이 치환체는 세포 독성을 감소시키면서 항바이러스제와 같은 이러한 제제의 목적하는 특성을 더 증가시킨다.

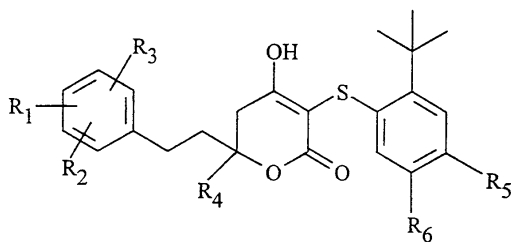
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

선택적으로 치환된 5,6-디히드로피론은, 바이러스, 특히, 복제 및 감염성에 대하여 아스파르틸 프로테아제 활성에 의존하는 레트로바이러스에 의해 유발된 감염증에 대한 치료의 발전에 있어서 매우 유용한 것으로 생각된다. 그러한 레트로바이러스 중의 하나가 HIV이다. 이를 근거로 하여, 항바이러스 5,6-디히드로피론은 또한, 바이러스 병원균과 관련된 질병 및 증상의 치료에 매우 유용할 것으로 추측된다. 그러한 증상 중의 하나가 AIDS이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 하기 나타낸 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 1



상기 식에서,

R_1 은 H, 2- 또는 3- 또는 4- $(CH_2)_n OR'$ 또는 $(CH_2)_n N(R')$ (여기서, n'는 0 또는 1이고, 2- 또는 3- 또는 4-는 페닐 고리상의 치환 위치를 나타냄)이고,

R_2 및 R_3 은 독립적으로 H, OR, $N(R)_2$, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬, F, Cl, Br, NRCOR, COR, $CON(R)_2$, OCOR, $CO_2 R$, $NRSO_2 R$, $SO_2 N(R)_2$, $NRSO_3 R$, $NRSO_2 N(R)_2$, $NRCON(R)_2$ 이거나, R_2 및 R_3 가 함께 임의로 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원자 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 탄소수 1 내지 7의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 3 내지 7의 시클로알킬, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7 원자의 헤테로사이클, 또는 $(CH_2)_n Ph$ 이고, 이들 모두는 임의로 F, Cl, Br, R, OR, SR, $N(R)_2$, $CON(R)_2$, NRCOR, $SO_2 R$ 및 COR로 치환될 수 있으며;

R_5 는 H, $(CH_2)_n OR$, $(CH_2)_n N(R)_2$, $(CH_2)_n NRCOR$, $(CH_2)_n OSO_2 N(R)_2$, $(CH_2)_n OSO_2 R$, $(CH_2)_n NRSO_2 N(R)_2$, $OCH_2 CH_2 OR$, $NRCH_2 CH_2 OR$, $(CH_2)_n CN$, $(CH_2)_n CON(R)_2$, $(CH_2)_n NRCON(R)_2$, $C(CH_3)_2 OR$, $(CH_2)_n COR$, $(CH_2)_n NRSO_2 R$, $(CH_2)_n CO_2 R$, $O(CH_2)_n CO_2 R$, $CON(R)_2$, $NR(CH_2)_n CO_2 R$, $-(CH_2)_n -NR-CS-N(R)_2$, $(CH_2)_n -NRSO_2 OR$ (여기서, n은 0 내지 3의 정수임)이고;

R_6 은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이고;

R은 독립적으로 H, 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, $(CH_2)_n$ -시클로알킬(여기서, 시클로알킬은 탄소수가 3 내지 6이고, n은 0 내지 3의 정수임), $-(CH_2)_m -Ph$, $(CH_2)_m$ -헤테로사이클(여기서, 헤테로사이클은 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원자의 고리이고, m은 0 내지 3의 정수임)이고, $N(R)_2$ 의 (R)₂는 질소 함유 헤테로사이클일 수 있으며, 이들 모두는 임의로 F, Cl, Br, =O(여기서, =O는 케톤임), -CN, -CF₃, OR', COR', $N(R')$, $CON(R')$ 또는 NR'COR'로 치환되고,

R'는 H, 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 Ph이고,

n'는 1 또는 2의 정수이다.

사람에 투여시 제1항에 따른 화합물로 전환되는 화합물은 본 발명의 범위내에 속한다.

화학식 1의 바람직한 화합물은

R_1 은 H, 2- 또는 3- 또는 4- $(CH_2)_n OH$ 또는 $(CH_2)_n NH_2$ (여기서, n'는 0 또는 1임)이고;

R_2 및 R_3 은 독립적으로 H, 탄소수 1 내지 3의 알킬, F, Cl, Br이거나, R_2 및 R_3 가 함께 임의로 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5원 고리를 형성할 수 있고;

R_4 는 탄소수 1 내지 7의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 3 내지 7의 시클로알킬, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7 원자의 헤테로사이클, 또는 $(CH_2)_n -Ph$ 이고, 이들 모두는 임의로 F, Cl, Br, R, OR, SR, $N(R)_2$, $CON(R)_2$, NRCOR, $SO_2 R$ 및 COR로 치환될 수 있으며;

R_5 는 H , $(CH_2)_nOR$, $(CH_2)_nN(R)_2$, $(CH_2)_nNRCOR$, $(CH_2)_nOSO_2N(R)_2$, $(CH_2)_nOSO_2R$, $(CH_2)_nNRSO_2N(R)_2$, OCH_2CH_2OR , $NRCH_2CH_2OR$, $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCON(R)_2$, $(CH_2)_nNRCON(R)_2$, $C(CH_3)_2OR$, $(CH_2)_nCOR$, $(CH_2)_nNRSO_2R$, $(CH_2)_nCO_2R$, $O(CH_2)_{n'}CO_2R$, $OCOR(R)_2$, $NR(CH_2)_nCO_2R$, $-(CH_2)_n-NR-CS-N(R)_2$, $(CH_2)_n-NRSO_2OR$ (여기서, n 은 0 내지 2의 정수이고, n' 는 1 또는 2의 정수임)이고;

R_6 은 CH_3 이고;

R 은 독립적으로 H , 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, $-(CH_2)_m$ -시클로알킬(여기서, 시클로알킬은 탄소수가 3 내지 6이고, m 은 0 내지 3의 정수임), $-(CH_2)_m$ -Ph, $(CH_2)_m$ -헤테로사이클(여기서, 헤테로사이클은 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원자의 고리이고, m 은 0 내지 3의 정수임)이고, $N(R)_2$ 의 $(R)_2$ 는 질소 함유 헤테로사이클일 수 있으며, 이들 모두는 임의로 F , Cl , Br , $-CN$, $-CF_3$, OR' , COH , $N(R')_2$, $CON(R')_2$ 또는 $NR'COR'$ 로 치환되고,

R' 는 H , 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 Ph이고;

n 은 0 내지 2이고, n' 는 1 또는 2인 화합물이다.

화학식 1의 보다 바람직한 화합물은

R_1 은 H , 3- 또는 4- $(CH_2)_{n'}OH$ 또는 $(CH_2)_{n'}NH_2$ (여기서, n' 는 0 또는 1임)이고;

R_2 및 R_3 은 독립적으로 H , 탄소수 1 내지 3의 알킬, F , Cl 또는 Br 이고;

R_4 는 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬, 하나의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원자의 헤테로사이클 또는 Ph이고, 이들 모두는 임의로 OR , $N(R)_2$, SO_2R 또는 COR 로 치환될 수 있으며;

R_5 는 H , $(CH_2)_nOR$, $(CH_2)_nN(R)_2$, $(CH_2)_nNRCOR$, $(CH_2)_nOSO_2N(R)_2$, $(CH_2)_nOSO_2R$, $(CH_2)_nNRSO_2N(R)_2$, OCH_2CH_2OR , $NRCH_2CH_2OR$, $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCON(R)_2$, $(CH_2)_nNRCON(R)_2$, $C(CH_3)_2OR$, $(CH_2)_nCOR$, $(CH_2)_nNRSO_2R$, $(CH_2)_nCO_2R$, $O(CH_2)_{n'}CO_2R$, $OCOR(R)_2$, $NR(CH_2)_nCO_2R$, $-(CH_2)_n-NR-CS-N(R)_2$, $(CH_2)_n-NRSO_2OR$ 이고;

n 은 0 내지 2의 정수이며;

R_6 은 CH_3 이고;

R 은 독립적으로 H , 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, $(CH_2)_m$ -시클로알킬(여기서, 시클로알킬은 탄소수가 3 내지 6이고, m 은 0 내지 3의 정수임), $-(CH_2)_m$ -Ph, $(CH_2)_m$ -헤테로사이클(여기서, 헤테로사이클은 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원자의 고리이고, m 은 0 내지 3의 정수임)이고, $N(R)_2$ 의 $(R)_2$ 는 질소 함유 헤테로사이클일 수 있으며, 이들 모두는 임의로 F , Cl , Br , $-CN$, $-CF_3$, OR' , COH , $N(R')_2$, $CON(R')_2$ 또는 $NR'COR'$ 로 치환되고,

R' 는 H , 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 Ph이고;

n 은 0 내지 2이고, n' 는 1 또는 2인 화합물이다.

화학식 1의 보다 바람직한 화합물은

R_1 은 H 이고;

R_2 및 R_3 은 H 이고;

R_4 는 임의로 OR , SR , $N(R)_2$, $CON(R)_2$, $NRCOR$, SO_2R 또는 COR 로 치환된 Ph 또는 피리디닐이고;

R_5 는 H , CH_2OH , OCH_2CH_2OH , OH 또는 NH_2 이고;

R_6 은 CH_3 이고;

R은 임의로 OR', N(R')₂, CON(R')₂ 또는 NR'COR'로 치환된, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원자의 (CH₂)_m 헤테로사이클이고;

m은 2 또는 3의 정수이고;

R'는 H, 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 Ph이고;

n은 0 내지 2이고, n'는 1 또는 2인 화합물이다.

화학식 1의 가장 바람직한 화합물은

R₁은 3- 또는 4-(CH₂)_{n'}OH 또는 (CH₂)_{n'}NH₂ (여기서, n'는 0 또는 1임)이고;

R₂ 및 R₃은 독립적으로 H, 탄소수 1 내지 3의 알킬, F, Cl 또는 Br이고;

R₄는 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬이고;

R₅는 CH₂OH, OCH₂CH₂OH, OH 또는 NH₂ 이고;

R₆은 메틸인 화합물이다.

화학식 1의 또다른 가장 바람직한 화합물은

R₁은 3- 또는 4-(CH₂)_{n'}OH 또는 (CH₂)_{n'}NH₂ (여기서, n'는 0 또는 1임)이고;

R₂ 및 R₃은 H이고;

R₄는 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬이고;

R₅는 (CH₂)_nOH, OSO₂N(R)₂, NRSO₂N(R)₂, CON(R)₂, NRSO₂R, (CH₂)_nN(R)₂ 또는 OSO₂R이고;

R₆은 CH₃ 이고;

R은 독립적으로 H, 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, (CH₂)_m-시클로알킬(여기서, 시클로알킬은 탄소수가 3 내지 6이고, m은 0 내지 3의 정수임), Ph, (CH₂)_m-헤테로사이클(여기서, 헤테로사이클은 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원자의 고리이고, m은 0 내지 3의 정수임)이고, N(R)₂의 (R)₂는 질소 함유 헤테로사이클일 수 있으며, 이들 모두는 임의로 F, Cl, Br, -CN, -CF₃, OR', COH, N(R')₂, CON(R')₂ 또는 NR'COR'로 치환되고,

R'는 H, 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 Ph이고;

n은 0 내지 2인 화합물이다.

화학식 1의 가장 바람직한 화합물은

R₁은 4-OH 또는 NH₂ 이고;

R₂ 및 R₃은 H이고;

R₄는 이소프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고;

R₄는 이소프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고;

R₅는 (CH₂)_nOH, OSO₂N(R)₂, NRSO₂N(R)₂, NH₂ 또는 OSO₂R이고;

R₆은 메틸이고;

R은 H, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, Ph, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원자의 헤테로사이클이고, 이들 모두는 임의로 $N(R')_2$, $CON(R')_2$ 또는 $NR'COR'$ 로 치환될 수 있으며;

R'는 H, 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 Ph이고;

n은 0 내지 2인 화합물이다.

화학식 1의 가장 바람직한 다른 화합물은

R_1 은 3-OH 또는 NH_2 이고;

R_2 및 R_3 은 H이고;

R_4 는 이소프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고;

R_5 는 $(CH_2)_n OH$, $OSO_2 N(R)_2$, $NRSO_2 N(R)_2$, NH_2 또는 $OSO_2 R$ 이고;

R_6 은 메틸이고;

R은 H, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, Ph, 임의로 $N(R')_2$, $CON(R')_2$ 또는 $NR'COR'$ 로 치환된, 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원자의 헤테로사이클이고;

R'는 H, 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 Ph이고;

n은 0 내지 2인 화합물이다.

특히 바람직한 화합물은 하기로부터 선택된다.

3-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐술팜닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2온, (+/-);

3-[2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술팜닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2온, (+/-);

에틸-술팜산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술팜닐}페닐 에스테르, (+/-);

디메틸-술팜산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술팜닐}-페닐 에스테르, (+/-);

3-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸페닐술팜닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온, (+/-);

(S)-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술팜닐)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온 (+);

(S)-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술팜닐)-6-시클로펜틸-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (+);

(S)-(6-[2-(4-아미노-페닐)-에틸]-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술팜닐)-4-히드록시-6-이소프로필-5,6-디히드로피란-2-온;

(S)-3-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐술팜닐)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온;

tert-부틸-술팜산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술팜닐}-2-메틸-페닐 에스테르, (+/-);

6-부틸-3-[2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온,(+/-);

에틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일설파닐}-2-메틸-페닐 에스테르;

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;

3-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐설파닐)-6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;

3-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온 모노히드로클로라이드;

N-[4-[5,6-디히드로-4-히드록시-6,6-비스[2-(4-히드록시페닐)에틸]-2-옥소-2H-피란-3-일]티오]-5-(1,1-디메틸에틸)-2-메틸페닐]-N',N'-디메틸-설파미드;

N-(5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일설파닐}-2-메틸-페닐)-4-시아노-벤젠설폰아미드;

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시페닐)에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;

6-[2-(4-아미노페닐)에틸]-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸페닐설파닐)-4-히드록시-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온;

6,6-비스-[2-(4-아미노페닐)에틸]-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-5,6-디히드로-피란-2-온;

3-(tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-페네틸-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온 (S 이성질체);

3-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐설파닐]-4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;

(5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일설파닐}-2-메틸-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르;

3-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6,6-비스[2-(4-히드록시-페닐)에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6,6-비스-[2-(3-히드록시-페닐)에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;

디메틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(3-히드록시페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일설파닐}-2-메틸-페닐 에스테르;

3-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐설파닐]-4-히드록시-6,6-비스[2-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;

3-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온;

3-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐설파닐]-4-히드록시-6-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온;

디메틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-2-옥소-6-페네틸-6-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰} -2-메틸-페닐 에스테르;

디메틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰} -2-메틸-페닐 에스테르;

에틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰} -2-메틸-페닐 에스테르;

에틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{6,6-비스-[2-(4-아미노-페닐)-에틸]-4-히드록시-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰} -2-메틸-페닐 에스테르;

4-메틸-피페라진-1-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰} -2-메틸-페닐 에스테르;

4-메틸-피페라진-1-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰} -2-메틸-페닐 에스테르;

1-메틸-1H-이미다졸-4-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰} -2-메틸-페닐 에스테르;

3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐술폰)-4-히드록시-6-[4-(2-히드록시에톡시)-페닐]-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온;

3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐술폰)-4-히드록시-6-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온;

3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐술폰)-4-히드록시-6-페네틸-6-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-5,6-디히드로-피란-2-온;

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술폰)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온; 및

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술폰)-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온.

운데카펩티드 효소 기질의 가수분해 연구를 기초로 하는, HIV 아스파르틸 프로테아제의 억제제로서 특정 5,6-디히드로피론의 시험 및, HIV-1 ^{iiib} 균주에 의한 H9 세포계의 감염 연구를 기초로 하는, 바이러스 성장 및 감염성의 억제제로서의 5,6-디히드로피론류의 시험을 기재하고 있다. 상응하는 항-HIV 활성으로 나노몰 농도의 효소를 억제하는 것이 관찰되었다. 하기의 투미노(Tummino) 등의 방법을 사용하여 수행하였다(문헌[Archives of biochemistry and Biophysics 1995, 316, 523]).

본 발명은 하나 이상의 5,6-디히드로피론 및 관련된 화합물 및 억제적으로 허용가능한 담체를 포함하는 억제적으로 유용한 항바이러스 조성물의 제조에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, AIDS를 포함하여 레트로바이러스에 의해 유발된 감염증 및 질병의 치료에서 단독 또는 다른 항바이러스 치료제(AZT와 같은 뉴클레오시드, RT 억제제와 같은 비뉴클레오시드 및 다른 프로테아제 억제제의 사용을 포함함)와 함께 이러한 조성물을 사용하는 것을 다루고 있다. 다른 안티레트로바이러스제는 예를 들어, 역전사효소를 억제하는 AZT, TIBO 및 ddC가 있다. 상호활성체(tranactor) 단백질의 기능을 억제함으로써 상호작용을 억제하는 항바이러스제를 본 발명의 화합물과 함께 투여할 수 있다.

또한, 최종 생성물의 제조 방법도 본 발명의 일부이다. 하기의 신규 중간체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[1R-[1 α (S*),2 β ,5 α]]-3-히드록시-3,5-디페닐-펜탄산 2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실 에스테르;

(S)-3-히드록시-3,5-디페닐-펜탄산;

3-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 tert-부틸 에스테르;

3-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산;

- 3-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸펜탄산 메틸 에스테르;
- (S)-3-히드록시-3-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-4-메틸펜탄산 메틸 에스테르;
- (S)-3-히드록시-3-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-4-메틸펜탄산;
- 5-(3-벤질옥시-페닐)-3-시클로펜틸-3-히드록시-펜탄산 tert-부틸 에스테르;
- (S)-5-(3-벤질옥시-페닐)-3-시클로펜틸-3-히드록시-펜탄산 tert-부틸 에스테르;
- (S)-5-히드록시-3-옥소-5,7-디페닐-헵탄산 메틸 에스테르;
- 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온;
- 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온;
- 6-부틸-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;
- 6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;
- (1,1-디메틸에틸)[(3,6-디히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2,2-디일)비스[2,1-에탄디일-(4,1-페닐렌)]비스 카르바메이트;
- 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로피란-2-온;
- 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;
- N-{4-[2-(4-히드록시-6-옥소-2-페닐-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)에틸]-페닐}-아세트아미드;
- 6-{4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-페닐}-4-히드록시-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온;
- 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온;
- 4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2온;
- (S)-4-히드록시-6-페네틸-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온;
- 4-(2-{[4-히드록시-6-옥소-2-페네틸-3,6-디히드로-2H-피란-2-일]페녹시}에틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- 4-히드록시-6,6-비스-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;
- 4-히드록시-6,6-디페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온;
- 4-히드록시-6-(3-메틸-부틸)-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온;
- (S)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로피란-2-온;
- 6-[2-(3-벤질옥시-페닐)-에틸]-6-시클로펜틸-4-히드록시-5,6-디히드로피란-2-온;
- 6-시클로펜틸-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온;
- 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸페닐) 에스테르;
- 톨루엔-4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(tert-부틸-디메틸실라닐옥시)-5-메틸-페닐] 에스테르;
- 톨루엔-4-티오술폰산 S-{2-tert-부틸-4-[2-(tert-부틸-디메틸실라닐옥시)-에톡시]-5-메틸-페닐} 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐) 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-디메틸술파모일옥시-5-메틸-페닐) 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-에틸술파모일옥시-5-메틸페닐) 에스테르;

4-메틸-피페라진-1-술폰산,5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰닐술파닐)-페닐 에스테르;

1-메틸-1H-이미다졸-4-술폰산,5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰닐술파닐)-페닐 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-tert-부틸술파모일옥시-5-메틸-페닐) 에스테르;

톨루엔 4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(2-메톡시메톡시-에톡시)-5-메틸-페닐] 에스테르;

[5-(1,1-디메틸에틸)-2-메틸-4-[[4-(4-메틸페닐)술폰닐]티오]-페닐]-이미도디카르본산 비스(1,1-디메틸에틸) 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐)에스테르;

4-메틸-벤젠술포노티오산 [4[[4-(디메틸아미노)술폰닐]아미노]-2-(1,1-디메틸에틸)-5-메틸페닐] 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(4-시아노벤젠술폰닐아미노)-5-메틸-페닐] 에스테르;

2-tert-부틸-5-메틸페닐-p-톨루엔티오술포네이트; 및

[5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰닐술파닐)페녹시]-아세트산

<발명의 상세한 설명>

본 명세서에서 '알킬'이라는 용어는, 달리 언급하지 않는 한 탄소수 1 내지 12의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미하고, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, iso-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 운데실 및 도데실이 있다. 알킬기는 이중 또는 삼중 탄소-탄소 결합과 같은 하나 이상의 불포화 위치를 포함할 수 있다. 알킬기는 본 명세서에서 정의한 바와 같은 모든 알킬, 알콕시, 티오알콕시, 히드록시, 티올, 니트로, 할로겐, 아미노, 포르밀, 카르복실, 니트릴, -NH-CO-R, -CO-NH-, -CO₂R, -COR, 아릴 또는 헤테로아릴(여기서, 알킬(R), 아릴 및 헤테로아릴은 본 명세서에서 정의한 바와 같음)에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환 또는 비치환된다.

'시클로알킬'이라는 용어는 달리 언급하지 않는 한 탄소수 3 내지 12의 탄화수소 고리를 의미하고, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 아다만틸이 있다. 가능하다면, 시클로알킬기는 이중 결합을 포함할 수 있다. 시클로알킬 고리는, 본 명세서에서 정의한 바와 같은 모든 알킬, 알콕시, 티오알콕시, 히드록시, 티올, 니트로, 할로겐, 아미노, 포르밀, 카르복실, 니트릴, -NH-CO-R, -CO-NHR-, -CO₂R, -COR, 아릴 또는 헤테로아릴(여기서, 알킬(R), 아릴 및 헤테로아릴은 본 명세서에서 정의한 바와 같음)에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환 또는 비치환될 수 있다.

알킬시클로알킬은 상기 정의한 바와 같은 알킬기에 직접 결합된 상기 정의한 바와 같은 시클로알킬기를 의미한다.

'알콕시' 및 '티오알콕시'는 상기 알킬에 대하여 정의한 바와 같은 O-알킬 또는 S-알킬이다.

스피로사이클이라는 말은 말단이 사슬내 또는 또다른 고리내 하나의 탄소에서 만나는 카르보시클 또는 헤테로사이클 고리를 말한다.

헤테로아릴 및 헤테로사이클이라는 용어는, 본 명세서에서 정의한 바와 같은 알킬, 아릴, 알콕시, 티오알콕시, 히드록시, 티올, 니트로, 할로겐, 포르밀, 아미노, 카르복실, 니트릴, -NHCOR, -CO₂R, -COR(여기서, 알킬은 정의한 바와 같음) 또는 페닐에서 선택된 1 또는 2 개의 치환체로 치환 또는 비치환된 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸라닐, 2- 또는 3-피롤릴, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소옥사졸릴, 3- 또는 5-1,2,4-트리아졸릴, 4- 또는 5-1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리디닐, 3-, 4- 또는 5-피리다지닐, 2-피라지닐, 2-, 4- 또는 5-피리미디닐, 2-, 3, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-

인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5, 6- 또는 7-벤조사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조이미다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 1- 또는 2-피페라지닐, 2-, 3- 또는 4-모르폴리닐, 2-, 3- 또는 4-티오모르폴리닐, 1-, 2-, 또는 3-피롤리디닐, 2- 또는 3-테트라히드로푸라닐, 2-, 3- 또는 4-테트라히드로피라닐, 2- 3- 또는 4-피페리디닐, 1-, 2-, 4-, 5- 또는 6-테트라히드로피리미디닐, 2-디옥솔리닐, 2-, 4- 또는 5-이미다졸리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6 또는 7-인도리닐인 헤테로사이클 라디칼을 의미한다. 황을 포함하는 헤테로사이클은 SO 또는 SO₂를 포함하는 산화된 황 헤테로사이클이 있다.

할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

화학식 1의 화합물 중 몇몇은 약제학적으로 허용가능한 산-부가 및(또는) 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 형태 모두가 본 발명의 범위내에 속한다.

화학식 1의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 비독성 무기산, 예를 들어, 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 불화수소산, 인산 등으로부터 유도된 염 뿐 아니라, 비독성 유기산, 예를 들어, 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알카노산, 히드록시 알카노산, 알칸디오산, 방향족산, 지방족 및 방향족 술폰산 등으로부터 유도된 염을 포함한다. 따라서, 이러한 염은 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오디드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부틸레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 술틸레이트 수베레이트, 세박케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠술포네이트 톨루엔술포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말리에이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트 등을 포함한다. 또한, 아르기네이트 등 및 글루코네이트, 갈락투로네이트와 같은 아미노산 염도 있다(예를 들어, Berge, S.M.(버지, 에스. 엠.) 등의 문헌['Pharmaceutical Salt,' Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19(1997)]참고).

유리 염기 형태를 목적하는 산의 충분한 양과 접촉시켜 통상적인 방식으로 염을 생성함으로써 상기 염기성 화합물의 산 부가 염을 제조한다.

약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민과 같은 금속 또는 아민을 가하여 제조한다. 양이온으로서 사용되는 금속의 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등이 있다. 적합한 아민의 예는 N, N'-디벤질에틸렌아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 디시클로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 및 프로카인이 있다(예를 들어, 버지, 에스.엠. 등의 문헌['Pharmaceutical Salt,' Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19(1997)]참고).

유리 산 형태를 목적하는 염기의 충분한 양과 접촉시켜 통상적인 방식으로 염을 생성함으로써 상기 산성 화합물의 염기 부가 염을 제조한다.

본 발명의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하여, 비용매화된 형태 뿐 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 통상적으로, 수화된 형태를 포함하여 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 등가이고, 본 발명의 범위내에 속한다.

본 발명의 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가지고, 각 중심은 R(D) 또는 S(L) 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 에난티오머 및 에피머 형태 뿐 아니라, 적당한 그 혼합물을 포함한다.

본 발명의 화합물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제조하고 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 주사, 즉 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내, 복강내로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 흡입, 예를 들어, 코로 투여할 수 있다. 부가적으로, 본 발명의 화합물은 피부를 통하여 투여할 수 있다. 하기 투여 형태는 활성 성분으로서 화학식 1의 화합물 또는 화학식 1의 화합물의 상응하는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

본 발명의 화합물로부터 약제 조성물을 제조하기 위해서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 고상 또는 액상일 수 있다. 고상형 제제는 분말제, 정제, 알약, 캡슐제, 카세트, 좌제 및 분산가능한 입제를 포함한다. 고상 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 보존제, 정제 분해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

분말제에서, 담체는 미세하게 분쇄된 활성 성분과 함께 혼합물로 존재하는 미세하게 분쇄된 고체이다.

정제에서 활성 성분은 필요한 결합성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합하고, 목적하는 모양과 크기로 압착시킨다.

분말 및 정제는 바람직하게는, 활성 화합물을 5 또는 10 내지 약 70 %로 함유한다. 적합한 담체는 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 슈가, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸쓰, 메틸셀룰로오스, 나트륨

카르복시메틸셀룰로오스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. '제제'라는 용어는 담체로서 캡슐화 물질과 활성 화합물의 제제를 포함하고, 다른 담체를 갖거나 갖지 않는 활성 성분이 담체에 의해서 둘러싸여 이와 결합되는 캡슐을 제공하는 것을 의미한다. 유사하게, 카세트 및 로젠지를 포함한다. 정제, 분말제, 캡슐제, 알약, 카세트 및 로젠지는 경구 투여용 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

좌제를 제조하기 위해서, 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 그 안에 활성 성분을 균질하게 분산시킨 후, 교반시킨다. 용융된 균질 혼합물을 간편한 크기의 몰드에 붓고 냉각시켜 고상화 시킨다.

액상 형태 제제는 용액, 현탁액 및 에멀전, 예를 들어, 물 또는 물 프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주사를 위하여, 액상 제제를 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액제로 제제화할 수 있다.

경구 투여하기에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 목적하는 바와 같이 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 가하여 제조할 수 있다.

경구 투여하기에 적합한 수성 현탁액은 미세하게 분쇄된 활성 성분을 천연 또는 인조 검과 같은 점성 물질, 수지, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복실메틸셀룰로오스 및 다른 공지된 현탁제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조할 수 있다.

또한, 사용전에 곧 경구 투여용 액상형 제제로 전환시킬 수 있는 고상형 제제를 포함한다. 이러한 액상형은 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 이러한 제제는 활성 성분 이외에 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인조 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 용해화제 등을 포함할 수 있다.

약제학적 제제는 바람직하게는 단위 투여량 형태로 존재한다. 이러한 형태에서, 제제는 적당량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 분할한다. 단위 투여 형태는 제제를 별도의 양으로 포함하는 포장된 제제, 예를 들어, 포장된 정제, 캡슐제 및 바이알 또는 앰플내 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여량은 캡슐, 정제, 카세트 또는 로젠지 자체이거나 이들 임의의 포장된 형태의 적당한 수가 될 수 있다.

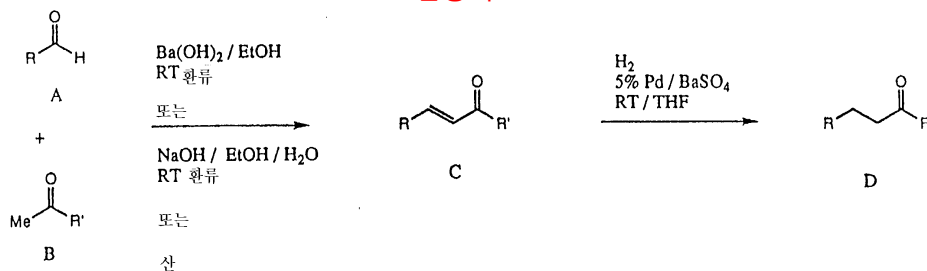
단위 투여량에서 활성 성분의 양은 숙련된 의사에 의해서 결정된 바와 같이 활성 성분의 효능 및 특정 용도에 따라서 다양하거나, 0.1 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 0.5 mg 내지 100 mg으로 조절할 수 있다. 조성물은 필요하다면, 상용가능한 다른 치료제를 함유할 수 있다.

레트로바이러스 프로테아제의 길항제로서, HIV를 포함하여 레트로바이러스에 의해 유발되는 감염증 치료용 제제로서, 또는 AIDS로 인한 질병 치료용 제제로서의 치료학적 용도에서, 본 발명의 약제학적 방법에서 사용되는 화합물은 1 일 약 0.01 mg 내지 약 100 mg/kg의 초기 투여량으로 투여된다. 1 일 투여량은 약 0.01 mg 내지 약 10 mg/kg의 범위가 바람직하다. 그러나, 투여량은 환자의 필요, 치료될 상태의 심각도 및 사용되는 화합물에 따라서 다를 수 있다. 특정 상태에 대하여 적당한 투여량은 당업자에 의해서 결정된다. 통상적으로, 화합물의 최적 투여량보다 적은 투여량으로 치료를 시작한다. 그 후, 그러한 상태에서 최적 효과에 도달할 때까지 투여량을 조금씩 증가시킨다. 편리하게는, 1 일 총 투여량을 분할하여 필요하다면, 하루에 몇 회 투여할 수 있다.

하기 여러 합성 반응식에 따라서 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 많은 반응식에서 적합하다면, 보호기를 사용할 수 있다. 특정 반응식으로 구체적으로 나타내었지만, 보호기의 적당한 사용 및 선택은 당업자에게 널리 알려져 있고, 하기 특정 실시예에만 제한되지는 않는다. 또한, 그러한 기는 단지 화학적으로 반응하는 위치를 보호할 뿐만 아니라 용해도를 증가시키거나 다르게는 물리적 성질을 변화시킨다고 이해된다. 보호기 제조 및 탈보호에 대한 일반적인 우수한 참고 문헌은 테오도라 그린(Theodora Green)에 의한 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis]이다. 산화 및 환원 등과 같은 많은 일반적인 반응은 상세히 나타내지 않았지만 당업자에 의해서 이해가능한 방법으로 수행할 수 있다. 일반적인 변형법은 리처드 라록(Richard Larock)의 문헌[Comprehensive of Organic Transformation] 및 윌리-인터사이언스(Wiley-Interscience)에서 발간한, 시리즈물인 문헌[Compendium of Organic Synthetic Methods]에 개관되어 있다.

목적하는 생성물의 합성에서 3 개의 주요 성분이 있다. 케톤 전구체의 생성, 디히드로피론 고리계 중으로 그 케톤의 고리화 및 티올 성분의 부가로 본 발명의 화합물을 제조한다. 반응식 1 내지 6은 D, G, K 및 M으로 나타낸 케톤의 제조를 위한 다양한 방법을 설명한다.

반응식 1

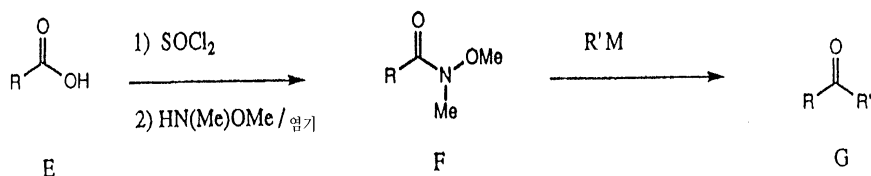


문헌[Synthesis, 1983, 502-504, An. Quim, Ser. C, 1981, 77(2), 222-224 and Pol.J.Chem., 1982, 56(10-112), 1435]에서 설명한 바와 같이 EtOH 중의 Ba(OH)₂를 사용하여 적당한 메틸케톤 및 알데히드의 반응에 의해서 칼콘(C)를 제조할 수 있다. 다른 방법으로, 콜러 및 카드웰(Kohler and Chadwell)의 문헌[Org. Synth. Coll., Vol. I, 78, 1941]에서 설명한 바와 같이 EtOH 중의 NaOH를 사용하여 적당한 메틸케톤 및 알데히드의 반응에 의해서 칼콘(C)를 제조할 수 있다. 알데히드, 케톤, 염기 및 온도(환류하 실온)의 상대적인 비율은 알데히드 및 케톤의 치환 형태에 따라서 다양하였다. 또한, H₂SO₄ 및 아세트산 무수물을 사용하여 산성 조건하에서 A 및 B가 칼콘 C로 전환하는 것에 대한 보고가 있다. 염기와 반응시 탈수되지 않는다면, 산 또는 알돌 중간체를 탈수시키는데 사용될 수 있는 산을 직접 처리하여 달성할 수 있다.

생성되는 칼콘(C)를 환원에 의하여 케톤으로 전환시켰다. 통상적으로, 환원은 실온에서 테트라히드로푸란내 바륨 술페이트상의 팔라듐을 사용하여 수소 첨가함으로써 달성하였다. 경우에 따라서, 알코올의 과도환원이 관찰되었다. 분리된 알코올 또는 조질의 혼합물은 존스(Jones) 시약을 사용하여 케톤으로 산화시킬 수 있다.

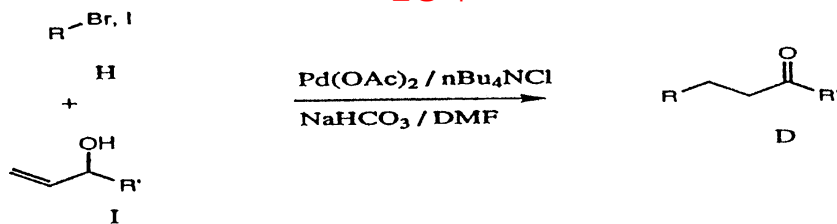
에논의 상응하는 케톤으로의 환원은 수많은 또다른 방법, 즉, 문헌[Org. Reactions, 1976, Vol 23, 1-253]에 기재된 바와 같은 암모니아 중의 금속; 문헌[Synthesis, 1073, 359]에 기재된 바와 같은 에틸렌 글리콜 및 RuCl₂[P(Ph)₃]₃ 및 문헌[J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 3686]에 기재된 바와 같은 구리 수소화물 시약을 통하여 수행할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

반응식 2



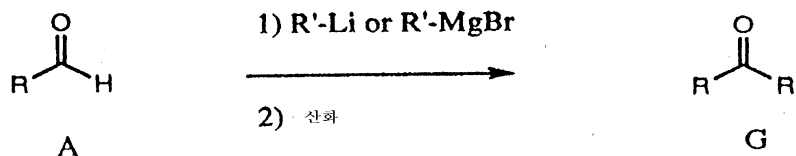
문헌[Tetrahedron Letters, 1987, 1857]에 기재된 웨인렐(Weinreb) 방법을 사용하여 적당한 산(E) 및 적당한 친핵성 물질로부터 케톤 G를 제조할 수 있다. 적당한 산은 촉매량의 DMF를 갖는 염화메틸렌 중에서 니트 티오닐 클로라이드를 처리하거나 옥살릴 클로라이드를 처리하여 산 클로라이드로 전환시킬 수 있다. 0 °C 내지 환류 온도에서 염화메틸렌과 같은 불활성 용매 중 피리딘 또는 티리에틸아민과 같은 염기와 함께 산 클로라이드를 N,O-디메틸히드록시 아민으로 처리하면 중간체 F가 생성될 것이다. 그 후, 중간체 F는 0 °C 내지 환류 온도에서 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 용매 중에서 그리그나드(Grignard) 시약과 같은 적당한 친핵성 물질을 처리하여 G로 전환시킬 수 있다. 문헌[J. Med. Chem., 1996, 39, 2659 and J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 2590]에 기재된 바와 같이 산 E를 케톤 G로 전환시키는 다른 방법은 -78 °C 내지 환류 온도에서 알킬 리튬을 처리하는 것이다. 문헌[Org. React., 1954, 28; Tetrahedron Letters, 1992, 33, 31, 4439; and Tetrahedron Lett, 1970, 4647]에 개관된 바와 같이, 또 다른 방법은 산 클로라이드를 친핵성 물질(유기마그네슘, 구리, 카드뮴, 망간 또는 아연 시약)로 처리하는 것이다.

반응식 3



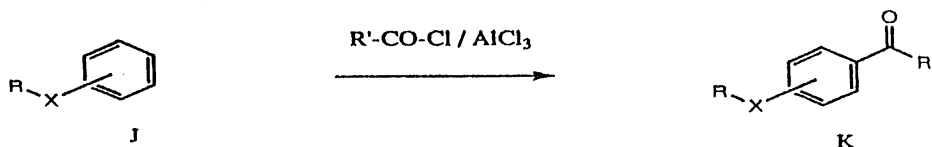
문헌[Tetrahedron, 1979, 35, 329 and Tetrahedron, 1991, 32, 2121]에 기재된 바와 같이, 케톤 D의 또다른 제조법은 팔라듐 아세테이트를 사용하여 알릴 알코올(I)을 적당한 할라이드(H)와 반응시킴으로써 달성할 수 있다. 실온 내지 환류 온도에서 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, NaHCO_3 , DMF, 테트라부틸암모늄 클로라이드; 실온 내지 환류 온도에서 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 트리에틸아민, 아세토니트릴과 같이, 이러한 변형을 수행하는 많은 촉매 및 조건이 있다.

반응식 4



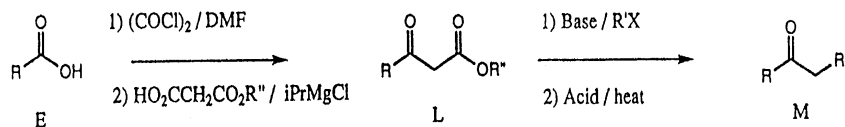
케톤 G의 또다른 제조법은 불활성 용매 중에 -78°C 내지 실온에서 알데히드 A를 유기 리튬 또는 그리그 시약과 같은 적당한 친핵성 물질과 반응시킴으로써 달성할 수 있다. 목적하는 케톤 G는 생성되는 알코올을 존스 시약 또는 당업자에게 잘 알려진 스웜(Swern) 산화와 같은 다른 산화 조건에서 함께 산화시킴으로써 생성할 수 있다.

반응식 5



문헌[A.I. Vogel. Practical Organic Chemistry, 1962, 729-732]에 기재된 바와 같이 케톤 K를 얻기 위해서는, 적당하게 치환된 방향족의 프리에딜 크라프트(Friedyl Crafts) 아실화를 산 클로라이드 및 알루미늄 클로라이드와의 반응시킴으로써 달성할 수 있다. 용매로서 사용될 수 있는 산 클로라이드, 알루미늄 트리클로라이드 및 방향족 기질을 0°C 내지 환류 온도에서 벤젠, 니트로벤젠 또는 헥산과 같은 용매 중에서 반응시켜 케톤 K를 얻는다. 산 클로라이드는 비치환된 방향족 및 치환된 방향족과 반응할 수 있다. 보호되지 않은 알코올이 존재할 경우, 부가적인 당량의 산 클로라이드를 사용하여 알코올을 에스테르로 전환시킬 수 있고, 따라서 최종 생성물이 방향족 고리 및 에스테르상에 아실기를 포함한다.

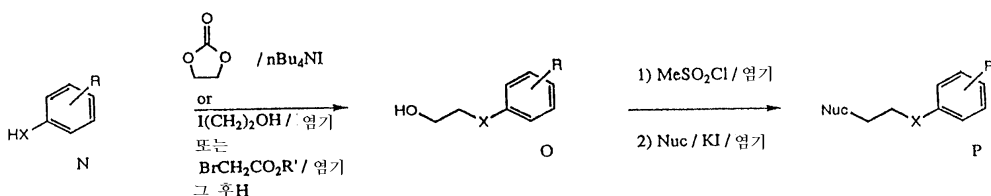
반응식 6



반응식 6에서 나타낸 4 단계 경로를 사용하여 산 A를 목적하는 케톤(M)으로 전환시킬 수 있다. 문헌[Tetrahedron Letters, 1992, 1945 and Angew, Chem., Int. Ed., 1979, 72]에 기재된 조건을 사용하여 적당한 산(E)을 상응하는 β-케토에스테르(L)로 전환시킬 수 있다. 생성되는 β-케토에스테르(L)를 NaH 또는 리튬 디이소프로필아미드(LDA) 염기로 처리한 후, 0 °C 내지 실온에서 적당한 알킬화제, R'X로 처리하여 알킬화된 β-케토에스테르를 얻을 수 있다. β-케토에스테르(L)를 환류하 테트라히드로푸란 중에서 산으로 디카르복실화시킬 수 있다. 달리, β-케토에스테르를 염기와 함께 산으로 가수분해하고, 산을 가하거나 가하지 않고 가열시켜 목적하는 케톤(M)을 얻을 수 있다.

반응식 7은 본 발명의 화합물에 관계된 페놀 또는 아민의 제조에 유용한 통상적인 방법을 나타낸다. 이들 페놀 및 아민은 디히드로피론 생성물의 3 및 6 위치에서 다양한 치환체로 사용된다.

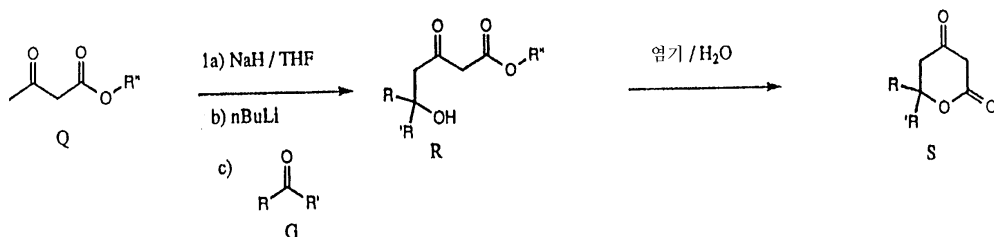
반응식 7



상응하는 에틸렌 히드록실화된 화합물(O)로의 페놀 및 아민(N)의 사슬 연장은 에틸렌 카르보네이트 및 테트라부틸 암모늄 요오디드를 가하여 가열시킴으로써 달성할 수 있다. 대안의 방법은 디옥산, 아세톤 및 염화메틸렌과 같은 용매 중에서 세슘 카르보네이트와 같은 염기와 함께 요오도에탄올 또는 TosO(CH₂)₂OH(J. Med. Chem., 1995, 1608)와 화합물 N의 알킬화이다. 어떤 경우에, 요오드화나트륨의 촉매량 사용은 반응성을 증가시킬 수 있다. 별법으로는, 페놀을 브로모아세테이트와 반응시키고, 생성되는 에스테르를 불활성 용매 중에서 LiAlH₄와 같은 수소화물로 환원시켜 화합물 O를 얻을 수 있다. 중간체 O에 대한 알코올을 테르트부틸디메틸실릴 또는 메톡시에톡시메틸과 같은 표준 보호기로 보호할 수 있고, 탈보호 전에 부가적인 단계를 통하여 수행할 수 있다. 별법으로는, 알코올을 메실레이트로 전환시키거나 이탈기로 활성화시키고, 이 후, 모르폴린, 피페라진 또는 아지드와 같은 친핵성 물질로 대체시켜 P를 얻을 수 있다. 이러한 대표적인 반응식을 사용하여 상이한 방향족 고리위의 다양한 위치에서 페놀을 변형시킬 수 있다.

케톤 D, G, K, M 및 반응식 7에서 제조된 것들은 반응식 8 및 9에 나타낸 경로를 통하여 디히드로피론으로 고리화된다. 또한, 반응식 9는 본 발명의 중요한 면으로 인식되는 디히드로피론 고리의 임의의 순수한 형태를 얻기 위한 방법을 나타낸다. 분해 단계가 제거될 경우, 동일한 방법을 사용하여 라세미 화합물을 생산할 수 있다.

반응식 8

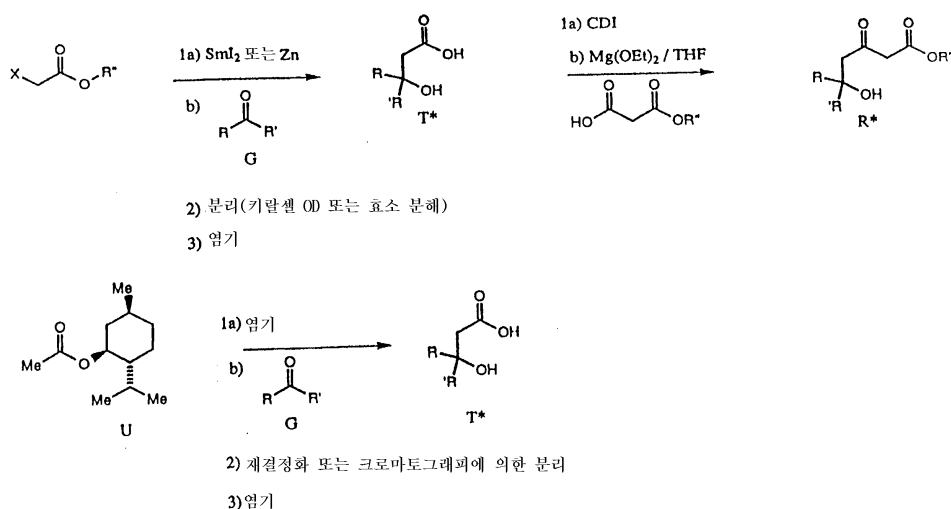


문헌[Can. J. Chem., 1974, 52, 2157-2164 and Synthetic Communications, 1988, 18(9), 949-963]에 기재된 바와 같이 디히드로피론 고리계를 제조할 수 있다. 0 °C 내지 실온에서 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중에서 적당한 케톤(D, G, K 또는 M)과 함께 아세트아세테이트(Q)의 디아니온 반응으로 알돌 중간체 R을 얻었다. 물을 반응물에 직접 가하여 종결을 수행할 수 있다. 별법으로는, 아세트산 또는 암모늄 클로라이드를 가함으로써 반응을 워킹업할 수 있고, 알돌 생성물을 분리하고, 조질의 상태에서 특성화하거나 취하였다. 알돌 생성물(R)을 테트라히드로푸란이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 희석 수산화나트륨을 처리함으로써 종결시킬 수 있다. 테트라히드로푸란은 알돌 중간체 (R)을 용해시키는 것을 보조하는데 필요할 수 있다. 염기 중의 중간체를 용해시키는 것을 돕기위해서 종결 전에 중간체 R에 대한 보호기를 제거할 수 있다.

문헌[J.C.S.Chem, Comm., 1979, 578; J. Am. Chem, Soc., 1984, 106, 4294I and J. Org. Chem., 1975, 40, 1610]에 기재된 것과 같은 다른 경로를 이용하여 디히드로피론 고리를 생성할 수 있다.

반응식 9

여기서, *는 키랄 화합물을 말한다.



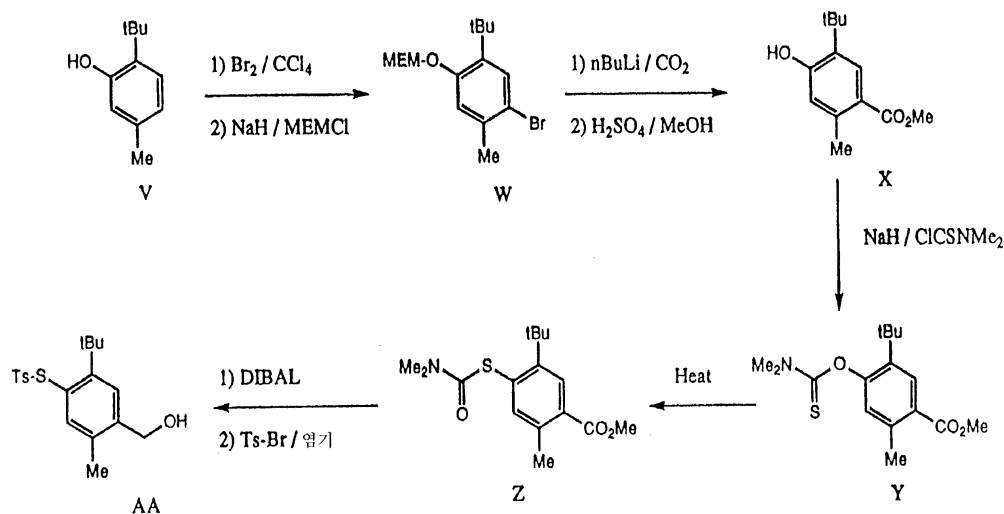
디히드로피론 고리계는 또한 반응식 9에 나타난 바와 같이 임의로 대량 제조할 수 있다. -78 °C 내지 실온에서 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중에서 적당한 케톤(D, G, K 또는 M)을 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중에서 적당한 리포마츠키(Reformatsky) 시약, 등가의 랜타니드 종류(Tetrahedron 1981, 37, (Supp.1), 175I; J.Org. Chem., 1984, 49, 3904) 또는 t-부틸 아세테이트의 음이온과 함께 반응시켜 알돌 중간체를 얻을 수 있다. 2 개의 안티포드는 키랄셀 OD(90 % 헥산/0.1 % TFA/10 % 이소프로필 알코올)과 같은 키랄 HPLC 칼럼 또는 실온에서 이소프로필 알코올과 같은 조용매와 함께 포스페이트 완충제 중의 칸디다 안탈크티카(Candida antarctica) 'B'리파제 효소를 사용하여 선택적인 가수분해에 의해서 분리할 수 있다. 분해된 에스테르는 표준 조건하에서 염기를 사용하여 산(T*)으로 가수분해시킬 수 있다. 중간체 T*는 또한, 케톤 G와 키랄 에스테르(U)와의 반응에 의하여 디아스테레오머의 혼합물인 중간체를 생성하여 키랄 형태로 제조할 수 있다(J. Org. Chem., 1982, 47, 1; Tetrahedron, 1980, 36, 227). 알돌 혼합물은 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해서 분리하여 각각의 에난티오머를 얻을 수 있다. 염기를 사용하여 에스테르를 가수분해하면 산 T*를 얻을 수 있다.

중간체 T는 라세미 형태로 제조될 수 있고, 그 후, 물 및 소프로필 알코올과 같은 용매 중에서 1-(1-나프틸)에틸아민과 같은 키랄 아민과 함께 동시결정화와 같은 통상적인 방법으로 분해시킬 수 있다. x-레이에 의한 키랄 염의 분석은 중간체 T*의 절대 입체 화학의 결정을 가능하게 한다.

중간체 T*는 반응식 6에 서술된 산의 활성화 및 하프(half) 산 에스테르의 마그네슘염의 처리에 의해서 R*로 전환시킬 수 있다.

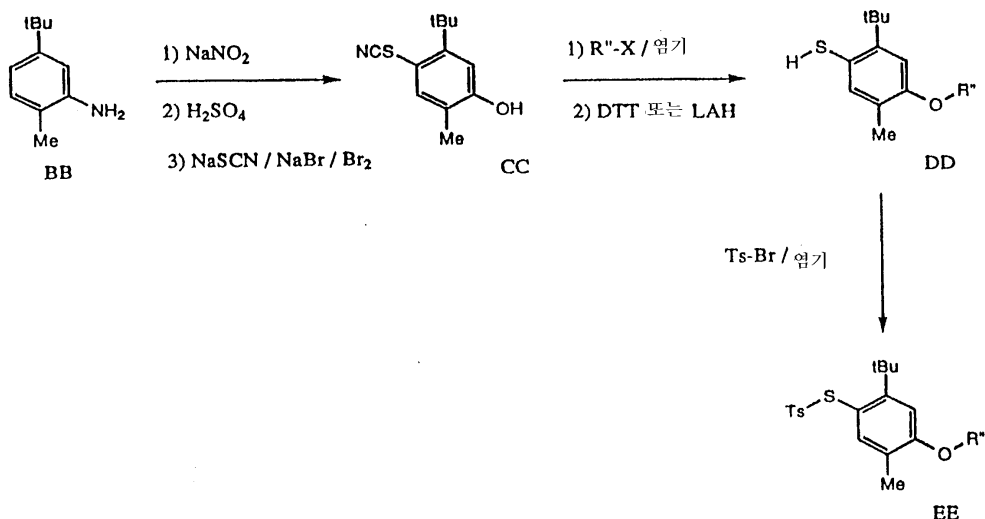
반응식 10 내지 14는 3-티올 잔기를 본 발명의 디히드로피론에 도입하는데 사용되는 수많은 토실 시약(AA, EE, LL)의 합성을 설명하고 있다.

반응식 10



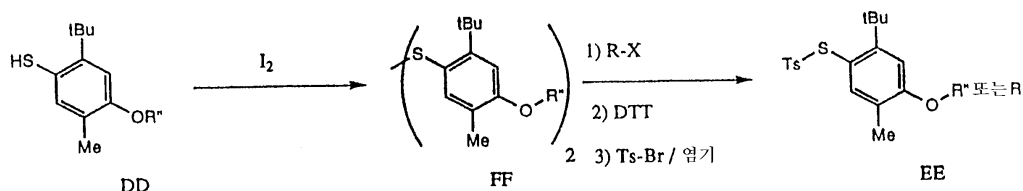
페놀 V를 0 °C 내지 실온에서 불활성 용매 중의 Br_2 과 같은 친전자성 물질과 반응시켜 파라 치환된 페닐을 생성할 수 있다. 페놀을 당업자에게 공지된 메톡시에톡시메틸 또는 테르트부틸디메틸실릴기로 보호할 수 있다. 유도체 W중의 브롬은저온 내지 실온에서 알킬 리튬으로 처리하고 이산화탄소와 같은 친전자성 물질과 반응시킴으로써 음이온으로 전환시킬 수 있다. 유도된 페놀은 다양한 방법을 사용하여 상응하는 티올로 전환시킬 수 있다(Tetrahedron, 1996, 4523, Chem. Let, 1985, 1307 and Tetrahedron, Lett, 1993, 393). 문헌[J. Org. Chem., 1966, 3980; Synth, 1975, 43; and J. Chem. Eng. Data., 1975, 20, 443]에 기재된 바와 같이, 뉴만-쿠알트 재배열(Newmman-Kwart rearrangement)도 또한 티오페놀로의 페놀의 전환에 유용하다. 페놀 X를 0 °C 내지 실온에서 DMF 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에서 수소화나트륨 및 디메틸티오키아모일 클로라이드와 같은 염기로 처리하여 Y를 얻을 수 있다. 200 °C 내지 330 °C에서 Y를 격렬하게 가열하여 중간체 Z를 얻는다. 78 °C 내지 실온에서 톨루엔 또는 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중에서 디이소부틸알루미늄 히드라이드(DIBAL-H) 또는 리튬 알루미늄 히드라이드를 가하여 또는 염기 중에서 가수분해시킴으로써 Z와 같은 중간체를 환원시켜 유리 티올을 제조할 수 있다. 0 °C 내지 실온에서 카본 테트라클로라이드 또는 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에서 티올을 토실 브로마이드 및 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기와 반응시킴으로써 목적하는 티오토실레이트 AA를 제조할 수 있다.

반응식 11



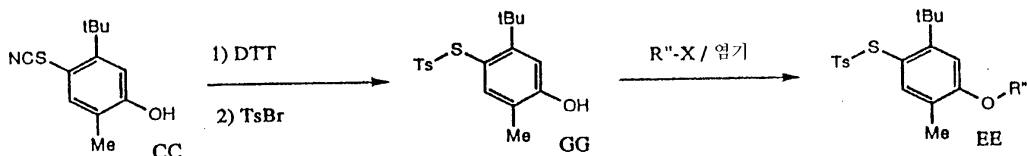
반응식 11은 목적하는 티오토실 시약으로의 또다른 경로를 나타낸다. 아닐린 BB는 다양한 조건을 사용하여 상응하는 페놀로 전환시킬 수 있다(J. Org. Chem., 1951, 16, 586, Coll, Vol, 3, 130). 페놀을 0 °C 내지 50 °C에서 메탄올 중 에서 소듐티오시아네이트, 브롬화나트륨, 및 브롬으로 처리하여 티오시아네이트를 배합하고 화합물 CC를 얻을 수 있다(Synth., 1992, 656). 페놀은 당업자에게 잘 알려진 조건을 사용하여 변형시키거나 보호할 수 있다. 실온 내지 환류 온도에서 에탄올 중의 포스페이트 완충액 내에서 디티오프레이톨(DTT)로 처리하거나, 0 °C 내지 실온에서 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중에서 리튬 알루미늄 하이드리드(LAH)로 처리함으로써 티오시아네이트를 티올(DD)로 전환시킬 수 있다. 목적하는 티오토실레이트 EE는 반응식 10에서 설명한 바와 같은 염기 및 토실 브로마이드와 티올과 반응에 의해서 제조할 수 있다.

반응식 12



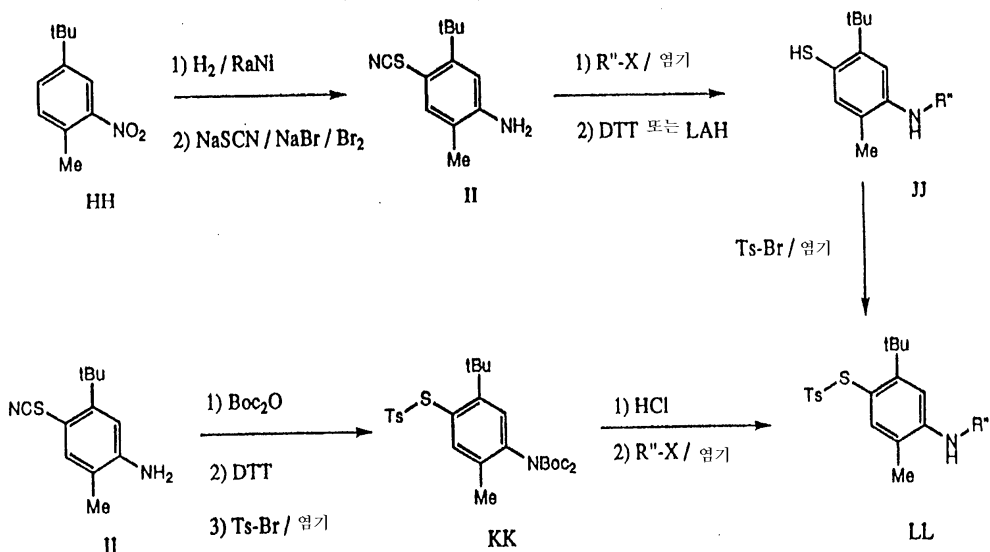
티올 DD는 에틸 아세테이트 중의 요오드 및 트리에틸아민으로 처리하여 디설피드(FF)로 전환시킬 수 있다. 디설피드는 황에 대한 보호기로서 작용할 수 있다. 그 후, FF에 대하여 다양한 반응을 수행할 수 있고, 디설피드는 반응식 11에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 디티오프레이톨(DTT)로 처리하여 다시 티올로 전환시킨다. 상기 설명한 바와 같이, 유리 티오펜올과 토실 브로마이드와의 반응으로 목적하는 토실 시약(EE)을 얻을 수 있다.

반응식 13



상기 반응식에서 설명된 조건을 사용하여 티오시아네이트 CC는 티올로 전환시킬 수 있고, 그 후, 티오토실레이트 GG로 전환시킬 수 있다. 티오토실레이트 GG를 유도하거나 당업자에게 공지된 조건을 사용하여 보호기를 결합시켜서 EE를 얻을 수 있다.

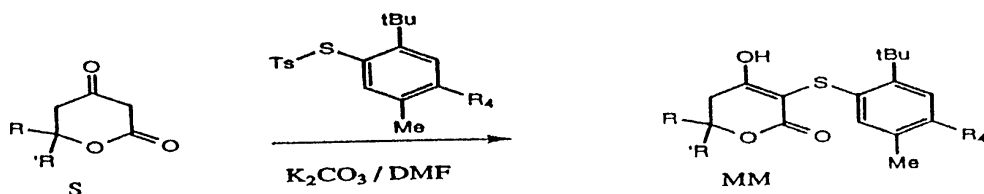
반응식 14



실온에서 라니 니켈상에서 수소첨가하여 니트로 방향족 HH(J. Org. Chem., 1951, 586)을 상응하는 아닐린으로 환원시킬 수 있다. 반응식 11에 서술된 유사한 방법으로 티오시아네이트를 아민에 파라 도입할 수 있다. 아민의 변형, 티올(JJ)로의 전환 및 상기 설명한 바와 같은 토실화에 의해서 아닐린 II를 LL로 전환시킬 수 있다. 별법으로는, 아닐린 II를 보호하고, 티올로 전환시키고 토실 브로마이드와 반응시켜 KK를 얻을 수 있다. 아닐린 KK를 탈보호하고 나서 변형시켜 LL을 얻을 수 있다. 이 반응식 중의 반응들은 상기 기재된 것이거나 당업자들에게 공지된 것이다.

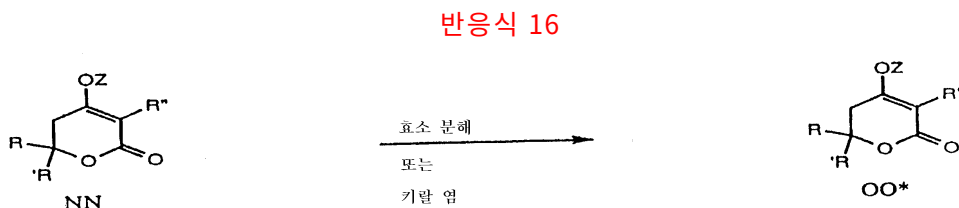
반응식 15는 본 발명의 목적하는 화합물의 집중적인 제조를 나타낸다. 반응식 8 및 9의 디히드로피론(S)는 반응식 10에 기재된 토실 시약(AA, EE, LL)과 반응하여 목적 화합물을 생성할 수 있다.

반응식 15



목적하는 디히드로피론(MM)는 실온에서 디메틸포름아미드(DMF) 중의 적당한 디히드로피론(S), 티오토실레이트(A, EE, LL), 및 탄산칼륨과의 반응으로 제조할 수 있다. 0 °C 내지 실온에서 에탄올 중의 트리에틸아민 또는 테트라히드로푸란 중의 수소화나트륨과 같은 다른 염기 및 용매가 반응에 효과적일 것이다. 별법으로, 중간체 S는 tert-부탄올 중의 NBS로 브롬화하고, DD 및 JJ와 같은 티올로 대체 수 있다.

반응식 16은 디히드로피론 고리의 생성 후 에난티오머를 임의로 순수한 형태의 분리를 수행하기 위한 대안의 방법을 설명한다.



ICI 특허 WO93/062235에 기재된 바와 같이, 테트라히드로피론을 분해시킬 수 있음이 밝혀졌다. 4-히드록시디히드로피론은 에스테르로 전환시킬 수 있고, 에스테르를 효소로 가수분해하여 키랄 물질을 얻을 수 있다. 반응식 16에 나타난 바와 같이, 이 방법 또는 다른 유사한 효소적 방법을 디히드로피론에 적용시킬 수 있다. 4-히드록시디히드로피론은 또한 1-(1-나프틸)에틸아민과 같은 키랄 아민을 사용하여 염으로의 전환에 의한 통상적인 방법으로 분해시킬 수 있다. 염을 재결정하고 나서 유리시켜 목적하는 키랄 물질 OO*를 얻을 수 있다.

<일반적인 방법 1>

콜러 및 카드웰의 문헌[Org. Synth. Coll., Vol. I, 78, 1941]에서 설명한 바와 같이 칼콘을 제조하였다.

<실시예 A>

1,5-비스-(4-벤질옥시-페닐)-펜타-1,4-디엔-3-온

42.4 g(0.2 몰)의 4-벤질옥시벤즈알데히드, 700 ml의 무수 에탄올(EtOH), 5.8 g(0.1 몰)의 아세톤 및 10 ml의 10 % NaOH를 사용하여 일반적인 방법 1에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 2 시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 반응물을 여과시키고, 생성된 고체는 건조시켰다. 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ¹ H NMR (CDCl₃) δ 5.11 (s, 4H), 6.91-7.01 (m, 6H), 7.34-7.45 (m, 10H), 7.57 (m, 4H), 7.69 (d, 2H).

<일반적인 방법 2>

문헌[Synthesis 1983, 502-504; An. Quim, Ser. C, 1981, 77(2), 22-224; and Pol. J. Chem., 1982, 56(10-112); 1435]에서 설명한 바와 같이 목적하는 칼콘을 적당한 메틸케톤 및 알데히드의 반응으로 제조하였다. 알데히드(1 내지 2 당량), 케톤(1 내지 2 당량), 95 % 에탄올(EtOH) 및 무수 Ba(OH)₂ (밀리몰 당 23 mg)를 반응 플라스크에 가하였다. 반응물을 실온에서 교반하거나 2 일 미만 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 에탄올을 증발시키고, 조질의 반응물을 에틸 아세테이트(EtOAc) 및 1 N HCl 사이에 분배하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고 농축하였다. 조질의 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 또는 재결정에 의해서 정제하였다.

<실시예 B>

1-(4-벤질옥시-페닐)-4-메틸-펜트-1-엔-3-온

81.1 g(942 밀리몰)의 3-메틸-부탄-2-온, 100 g(474 밀리몰)의 4-벤질옥시벤즈알데히드, 10 g의 무수 수산화바륨 및 500 ml의 EtOH를 사용하여 일반적인 방법 2에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

<실시예 C>

3-(4-벤질옥시-페닐)-1-시클로헥실-프로프-2-엔-1-온

17.40 g(138 밀리몰)의 시클로헥실 메틸 케톤, 29.26 g(138 밀리몰)의 4-벤질옥시벤즈알데히드, 3.17 g의 무수 수산화바륨 및 300 ml의 95 % EtOH를 사용하여 일반적인 방법 2에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 8 시간 동안 가열 환류시켰다. 조 생성물을 EtOAc로부터 재결정하였다. 얼마간의 4-벤질옥시벤즈알데히드와 접촉시킨 생성물 25.85 g을 추가 정제 없이 사용하였다.

<실시예 D>

1,5-비스-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-펜타-1,4-디엔-3-온

24.2 g(100 밀리몰)의 4-벤질옥시-3-메톡시벤즈알데히드, 500 ml의 에탄올(EtOH), 2.95 g(55 밀리몰)의 아세톤 및 10 ml의 0.3 N Ba(OH)₂ 수용액을 사용하여 일반적인 방법 2에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 혼합물을 6 시간 동안 60 °C에서 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 여과하여 표제 화합물을 얻었다.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 3.86 (s, 6H), 5.16 (s, 4H), 7.12 (d, 2H), 7.21-7.47 (m, 16H), 7.69 (d, 2H)

<실시예 E>

1,5-비스-(4-벤질옥시-페닐)-펜타-1,4-디엔-3-온

5.03 g(23.7 밀리몰)의 4-벤질옥시-벤즈알데히드, 150 ml의 에탄올(EtOH), 0.65 ml (11.2 밀리몰)의 아세톤 및 0.3 g의 Ba(OH)₂ · (H₂O)₈을 사용하여 일반적인 방법 2에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 가열시키고, 여과하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.08 (s, 4H), 7.03-7.07 (m, 4H), 7.22-7.47 (m, 16H), 7.69 (d, 2H).

<일반적인 방법 3>

촉매로서 바륨 술페이트(BaSO₄)상의 5 % 팔라듐(Pd)와 함께 테트라히드로푸란(THF) 중의 50 psi의 실온에서 상응하는 칼콘을 수소첨가하여 치환된 페닐프로피오펜을 제조하였다. 촉매는 여과 제거하고, 생성되는 케톤을 재결정하거나 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

<실시예 F>

1-(4-벤질옥시-페닐)-4-메틸-펜탄-3-온

수소 분위기하에 BaSO₄ 상의 5 % Pd 1.08 g 및 THF 1000 ml을 사용하여 일반적인 방법 3에서 서술된 바와 같이 실시예 B에서 제조된 50 g(190 밀리몰)의 1-(4-벤질옥시-페닐)-4-메틸-펜트-1-엔-3-온을 수소첨가시켰다.

<실시예 G>

3-(4-벤질옥시-페닐)-1-시클로헥실-프로판-1-온

실온에서 THF 600 ml 중의 BaSO₄ 상의 1.0 g의 5 % Pd를 사용하여 일반적인 방법 3에서 서술된 바와 같이 실시예 C에서 제조된 3-(4-벤질옥시-페닐)-1-시클로헥실-프로프-2-엔-1-온 (25.85 g, 84 밀리몰)을 수소첨가하여 표제 화합물을 제조하였다. CH₂Cl₂:MeOH(99:1 내지 98:2)를 사용하여 조질의 생성물을 플래쉬 크로마토그래피한 후, 고무질 고상물을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.1-1.9 (m, 10H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.8-6.9 (d, 2H), 7.1-7.2 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H).

<실시예 H>

1,5-비스-(4-벤질옥시-페닐)-펜탄-3-온

수소 분위기하에 BaSO₄ 상의 5 % Pd 1.0 g 및 THF 1000 ml을 사용하여 일반적인 방법 3에서 서술된 바와 같이 실시예 A에서 제조된 24.4 g(54.7 밀리몰)의 1,5-비스-(4-벤질옥시-페닐)-펜타-1,4-디엔-3-온의 수소 첨가를 수행하였다. 생성물은 케톤 및 알코올 모두를 함유하였다. 그러므로, 혼합물을 아세톤(약 500 ml) 중에 용해시키고, 8.0

N 존스 시약 10 ml로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이소프로판올을 가하고, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시켰다. 여액을 농축시켜 표제 케톤을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.67 (m, 4H), 2.82 (m, 4H), 5.03 (s, 4H), 6.88 (d, 4H), 7.05 (d, 4H), 7.30-7.43 (m, 10H).

<실시예 I>

1,5-비스-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-펜탄-3-온

수소 분위기하에 BaSO_4 상의 5 % Pd 1.0 g 및 THF 600 ml을 사용하여 일반적인 방법 3에서 서술된 바와 같이 실시예 D에서 제조된 21.5 g(42.6 밀리몰)의 1,5-비스-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-펜타-1,4-디엔-3-온의 수소 첨가를 수행하였다. 생성물은 케톤 및 알코올 모두를 함유하였다. 그러므로, 혼합물을 아세톤(약 500 ml) 중에 용해시키고, 8.0 N 존스 시약 20 ml로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이소프로판올을 가하고, 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시켰다. 여액을 농축시키고, 잔사를 1:1 헥산:EtOAc로 분쇄한 후 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.71 (m, 8H), 3.74 (s, 6H), 5.02 (s, 4H), 6.66 (m, 2H), 6.82 (brs, 2H), 6.87 (m, 2H), 7.29-7.43 (m, 10H).

<실시예 J>

1,5-비스-(3-벤질옥시-페닐)-펜탄-3-온

수소 분위기하에 BaSO_4 상의 5 % Pd 0.5 g 및 THF 150 ml을 사용하여 일반적인 방법 3에서 서술된 바와 같이 실시예 E에서 제조된 5.20 g(42.6 밀리몰)의 1,5-비스-(3-벤질옥시-페닐)-펜타-1,4-디엔-3-온의 수소 첨가를 수행하였다. 생성물은 케톤 및 알코올 모두를 함유하였다. 그러므로, 혼합물을 아세톤(약 200 ml) 중에 용해시키고, 8.0 N 존스 시약 5 ml로 처리하였다. 이 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 이소프로판올로 처리하고 셀라이트를 통하여 여과시켰다. 여액을 농축시키고, 잔사를 1:1 헥산:EtOAc로 분쇄한 후 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.69 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 5.03 (s, 4H), 6.58-6.81 (m, 6H), 7.18 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 10H).

<실시예 K>

1-(4-히드록시-페닐)-3-페닐-프로판-1-온

1-(4-히드록시-페닐)-3-페닐-프로프-2-엔-1-온(16.5 g, 74.0 밀리몰), BaSO_4 상의 5 % Pd 1.0 g 및 THF 400 ml로부터 일반적인 방법 3에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 50 % 에탄올로부터 재결정하여 융점 102 내지 105 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.02 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 5.83 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.15-7.28 (m, 5H), 7.88 (d, 2H).

<실시예 L>

3-(4-히드록시-페닐)-1-페닐-프로판-1-온

3-(4-히드록시-페닐)-1-페닐-프로프-2-엔-1-온(25.5 g, 113.6 밀리몰), BaSO_4 상의 5 % Pd 1.0 g 및 THF 400 ml로부터 일반적인 방법 3에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 촉매를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔사를 50 % 에탄올로부터 재결정하여 융점 118 내지 119 °C의 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 M>

3-(3-히드록시-페닐)-1-페닐-프로판-1-온

2시간의 반응 시간 동안 3-(3-히드록시-페닐)-1-페닐-프로프-2-엔-1-온(8.0 g, 35.7 밀리몰), BaSO_4 상의 5 % Pd 0.4 g 및 THF 100 ml로부터 일반적인 방법 3에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트:헥산(10:90 내지 25:75)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 81 내지 83 °C의 표제 화합물을 얻었다.

<일반적인 방법 4>

THF 중의 탄소상 20 % Pd을 사용하여 50 psi의 실온에서 수소 첨가에 의해서 벤질 보호기를 제거하였다. 촉매를 여과 제거하고, 생성되는 페놀을 조질로 사용하거나 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 사용하였다.

<일반적인 방법 5>

적당한 알코올(1 당량) 및 이미다졸(1.2 당량)을 반응 용기에 가하고, CH_2Cl_2 또는 THF(알코올 밀리몰 당 7 내지 10 ml)을 가하였다. t-부틸디메틸실릴 클로라이드(1.1 당량)을 가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다(3 시간 내지 4 일). 반응물을 여과하고 물 및 염수로 세척하고 건조(MgSO_4) 및 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하거나 조질로 사용하였다.

<실시예 N>

1-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-3-페닐-프로판-1-온

실시예 K로부터의 1-(4-히드록시-페닐)-3-페닐-프로판-1-온 (6.9 g, 30.5 밀리몰) 및 세슘 카르보네이트(19.9 g, 61 밀리몰)의 혼합물을 디옥산(300 ml) 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류시킨 후 요오도에탄올(2.85 ml, 36.5 밀리몰)을 가하고, 밤새 환류시키고 나서, 반응 혼합물을 냉각시키고 농축시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트 및 1 N 염산 간에 분배시켰다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고, 농축 건조시켰다. 에틸 아세테이트:헥산(30:70 내지 50:50)으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 41 내지 43 °C의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.96 (t, 1H), 3.02 (t, 2h), 3.22 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.15-7.28 (m, 5H), 7.90 (d, 2H).

<실시예 O>

1-{4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-페닐}-3-페닐-프로판-1-온

실시예 N으로부터의 1-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-3-페닐-프로판-1-온 (2.21 g, 8.2 밀리몰), 이미다졸(0.67 g, 9.8 밀리몰), t-부틸디메틸실릴 클로라이드(1.36 g, 9.0 밀리몰) 및 CH_2Cl_2 (70 ml)를 사용하여 일반적인 방법 5에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 조질의 상태에서 다음 단계에 사용하였다(실시예 SS 참고).

<실시예 P>

3-[4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-1-페닐-프로판-1-온

실시예 L로부터의 3-(4-히드록시-페닐)-1-페닐-프로판-1-온 (4.53 g, 20 밀리몰), 이미다졸(1.64 g, 24 밀리몰), t-부틸디메틸실릴 클로라이드(3.62 g, 24 밀리몰) 및 CH_2Cl_2 (80 ml)를 사용하여 일반적인 방법 5에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 조질의 상태에서 다음 단계에 사용하였다(실시예 TT 참고).

<실시예 Q>

3-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-1-페닐-프로판-1-온

실시예 M으로부터의 3-(3-히드록시-페닐)-1-페닐-프로판-1-온 (4.11 g, 18.2 밀리몰), 이미다졸(1.5 g, 22 밀리몰), t-부틸디메틸실릴 클로라이드(3.0 g, 20 밀리몰) 및 CH_2Cl_2 (75 ml)를 사용하여 일반적인 방법 5에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 조질의 상태에서 다음 단계에 사용하였다(실시예 UU 참고).

<실시예 R>

4-(tert-부틸-디메틸실릴옥시)-페닐)-2-부타논

4-(4-히드록시페닐)-2-부타논 (10 g, 60.9 밀리몰), tert-부틸디메틸 실릴 클로라이드 (10.1 g, 67 밀리몰), 이미다졸 (4.56 g, 67 밀리몰) 및 DMF (150 ml)를 사용하여 일반적인 방법 5에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조질의 생성물을 다음 단계에 그대로 사용하였다(실시예 KK 참고).

<실시예 S>

3-(4-벤질옥시페닐)-프로판산

3-(4-히드록시페닐)프로피온산(15 g, 90.3 밀리몰)을 아세톤 300 ml 중에 용해시켰다. 이에 벤질 브로마이드 (33.8 g, 197 밀리몰), 그 후, 무수 K_2CO_3 25 g를 가하였다. 반응물을 환류하에서 밤새 유지하였다. 용매를 증발시키고,

물에 부었다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 건조(MgSO_4)하고 농축시켰다.

조생성물을 100 ml의 THF 중에 용해시켰다. 이에 수산화리튬 일수화물(7.66 g, 182 밀리몰) 및 MeOH 50 ml을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 내지 4 시간 동안 교반하고 나서 농축하였다. 잔사를 희석 HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트 및 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시켰다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.42 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H).

<실시예 T>

3-(4-벤질옥시페닐)-N-메톡시-N-메틸-프로피온아מיד

실시예 S에서 제조된 3-(4-벤질옥시페닐)프로피온산 (30 g, 117 밀리몰)을 300 ml의 염화티오닐 중에 용해시켰다. 반응물을 5 시간 동안 환류하에 유지하였고, 그 후, 냉각시키고 농축하였다. 잔사를 300 ml의 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 0 °C에서 N,O-디메틸히드록시아민 히드로클로라이드(14.1 g, 146 밀리몰) 및 피리딘 60 ml로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 희석 HCl로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 희석 HCl로 세척하고 건조시켰다. 유기층을 건조(MgSO_4) 및 농축시켰다. 잔사를 조질의 반응 혼합물로서 사용하거나, 에틸 아세테이트:헥산(1:9 그 후, 2:3)으로 용출시키는 플래쉬 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

<실시예 U>

1-(4-벤질옥시페닐)-헵탄-3-온

실시예 T에서 제조된 3-(4-벤질옥시페닐)-N-메톡시-N-메틸-프로피온아מיד (8.5 g, 28 밀리몰)을 THF 100 ml 중의 n-부틸 마그네슘 클로라이드(21.4 ml, 2.0 M, 42.8 밀리몰)로 처리하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 3 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 1 N HCl로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매 증발 후, 조질의 생성물을 에틸 아세테이트:헥산(5:95 그 후, 3:7)으로 용출시키는 플래쉬 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86 (t, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 5.0 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.31-7.42 (m, 4H).

<실시예 V>

메탄술폰산 2-[4-(3-페닐-프로피오닐)-페녹시]-에틸 에스테르

CH_2Cl_2 50 ml 중의 실시예 N에서 제조된 1-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-3-페닐-프로판-1-온 (6.0 g, 22.2 밀리몰) 및 트리에틸아민(NEt_3) (4.60 ml, 33.3 밀리몰)의 용액을 질소 분위기하에서 0 °C로 냉각시키고, 메실 클로라이드(2.1 ml, 26.6 밀리몰)로 처리하였다. 혼합물을 45 분 동안 교반시킨 후, 부가적인 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 용매를 진공에서 제거한 후 표제 화합물을 얻고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.90(t, 2H), 3.20(s, 3H), 3.29 (t, 2H), 4.32-4.34(m, 2H), 4.52-4.55 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.95 (d, 2H).

<실시예 W>

4-{2-[4-(3-페닐-프로피오닐)-페녹시]-에틸}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

DMF 800 ml 중의 실시예 V에서 제조된 메탄술폰산 2-[4-(3-페닐-프로피오닐)-페녹시]-에틸 에스테르 (648 g, 1860 밀리몰)의 용액을 12 L 반응 용기에 넣고, 요오드화칼륨(625 g, 3770 밀리몰), 디이소프로필에틸아민(620 ml, 3580 밀리몰) 및 피페라진 (700 g, 8130 밀리몰)으로 처리하였다. 처음 30 분 동안 발열반응이 관찰되었다. 진한 혼합물을 86 °C에서 30 분동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 약 2 kg의 얼음 및 4 l의 에틸 아세테이트를 가하고, 이 혼합물을 교반하고 층을 분리하였다. 수층은 부가적인 4 L의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이 공정을 2 회 반복하고, 각 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 진공에서 농축하였다. 조질의 생성물(508 g)을 1:1 디옥산:물(2600 ml)중에 용해시키고, 빙욕 중에서 냉각시킨 후, 수산화나트륨(60 g, 1500 밀리몰) 그 후, 디-t-부틸디카르보네이트(370 g, 1700 밀리몰)로 처리하였다. 이 혼합물을 2 시간 동안 교반시킨 후 실온으로 가온시키고, 이 온도에서 96 시간 동안 교반하였다. 냉각된 물(4 L) 및 에틸 아세테이트 (6 L)를 가한 후, 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 진공에서 농축하였다. 생성되는 오일을 칼럼 크로마토그래피(헥산 중의 20 % 에틸 아세테이트)하여 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 2.47-2.54 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.44-3.47 (m, 4H), 4.16 (t,

2H), 6.91 (d, 2H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.93 (d, 2H).

<실시예 X>

3-(4-아미노-페닐)-1-페닐-프로판-1-온

3-(4-니트로-페닐)-1-페닐-프로프-2-엔-1-온 (24.9 g, 98.3 밀리몰), 라니 니켈(7.0 g), 메탄올(100 ml) 및 THF 400 ml의 혼합물을 20 °C에서 51 psi의 수소 대기 하에 18.5 시간 동안 흔들었다. 촉매를 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 95 % 에탄올로부터 재결정하여 융점 76 내지 78 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.98 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.62 (bs, 2H), 6.65 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.40-7.61 (m, 3H), 7.96 (d, 2H).

<실시예 Y>

N-[4-(3-옥소-3-페닐-프로필)-페닐]-아세트아미드

아세트산 무수물(2.45 ml, 26 밀리몰)을 CH_2Cl_2 50 ml 중의 실시예 X에서 제조된 3-(4-아미노-페닐)-1-페닐-프로판-1-온 (4.5 g, 20 밀리몰), NEt_3 (3.1 mL, 22.2 밀리몰) 및 DMAP 결정의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 1 N HCl 중에 부었다. 생성물을 CH_2Cl_2 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 건조(MgSO_4)시키고 농축하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.16 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.37-7.60 (m, 6H), 7.94 (d, 2H).

<실시예 Z>

[1R-[1 α (S*),2 β ,5 α]]-3-히드록시-3,5-디페닐-펜탄산 2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실 에스테르

THF 375 ml 중의 디이소프로필아민(16.4 ml, 125 밀리몰)을 -10 °C로 냉각시키고, 1.6 M n-부틸리튬(82 ml, 130 밀리몰)을 15 분에 걸쳐서 가하였다. 용액을 -10 °C에서 40 분 동안 교반하고 -60 °C로 냉각시켰다. THF 75 ml 중의 (-)[1R-(1 α , 2 β ,5 α)]-아세트산 2-이소프로닐-5-메틸-시클로헥실 에스테르 (26.8 ml, 125 밀리몰)을 1 시간에 걸쳐서 가하였고, 반응물을 -60 °C 내지 -40 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. THF 50 ml 중의 1,3-디페닐-프로판-1-온(21.0 g, 100 밀리몰)을 15 분에 걸쳐서 가하고, 반응물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응물을 분쇄된 얼음상에서 1 N HCl에 부었다. 생성물을 에틸 아세테이트(EtOAc) 및 1 N HCl 사이에 분배하고, 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 생성물을 헥산으로부터 3 회 결정화하여 융점 94 내지 96 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.38 (d, 3H), 0.71 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 0.77-0.94 (m, 3H), 1.18-1.40 (m, 3H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.90 (dd, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 7.08-7.46 (m, 10H).

<실시예 AA>

(S)-3-히드록시-3,5-디페닐-펜탄산

95 % 에탄올 80 ml 중에 실시예 Z로부터의 [1R-[1 α (S*),2 β ,5 α]]-3-히드록시-3,5-디페닐-펜탄산 2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실 에스테르 (9.71 g, 23.8 밀리몰)를 용해시킴으로써 표제 화합물을 얻었다. 물 18 ml 중의 수산화칼륨(1.85 g, 33.0 밀리몰)을 가하고, 반응물을 5 시간 동안 가열 환류하고, 냉각시키고 펌프하여 진공하에 건조시켰다. 생성물을 에테르(Et_2O) 및 물 사이에 분배하였다. 수층을 데칸팅하고, 1 N HCl로 산성화하고 Et_2O 로 추출하였다. 용액을 건조(MgSO_4)시키고 농축하여 융점 134 내지 135 °C의 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 BB>

비스[3-메톡시-3-옥소프로파노에이트(1-)-O,O']마그네세이트

THF 50 ml 중의 마그네슘 에톡사이드(1.16 g, 10 밀리몰) 및 모노메틸 말로네이트(2.39 g, 20 밀리몰)을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다. 생성물을 조질의 상태로 다음 단계에 사용하였다.

<실시예 CC>

(S)-5-히드록시-3-옥소-5,7-디페닐-헵탄산 메틸 에스테르

실시에 AA로부터의 (S)-3-히드록시-3,5-디페닐-펜탄산 (0.7 g, 2.59 밀리몰), THF 30 ml 및 카르보닐 디이미다졸 (0.5 g, 3.08 밀리몰)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 6 시간 동안 교반하고, 실시에 BB로부터의 비스[3-메톡시-3-옥소프로파노에이트(1-)-O,O']마그네사이트 (0.8 g, 3.10 밀리몰)를 가하고, 반응물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트(EtOAc) 및 1 N HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 에틸 아세테이트:헥산(20:80)으로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.01 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.15 (s, 1H), 7.03-7.42 (m, 10H).

<실시에 DD>

3-(4-니트로페닐)프로판산

물 100 ml 중의 4-니트로신남산 (13.5 g, 70 밀리몰)의 현탁액을 0 °C에서 히드록실아민 술페이트(18.5 g, 113 밀리몰) 및 히드록실아민-o-술폰산(43.5 g, 385 밀리몰)로 처리하였다. pH를 50 % NaOH로 7.6으로 조절하고, 부가적인 염기를 필요한 만큼 다음의 6 시간에 걸쳐서 가하여 pH 7.6을 유지하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 2 N H_2SO_4 를 가하여 pH 2로 산성화하였다. 생성된 고체를 여과하고, 여과물을 2N H_2SO_4 로 pH 2로 산성화하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 에탄올:물(30 ml:150 ml)로부터 재결정하여 표제 화합물을 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.71 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.13 (d, 2H).

<실시에 EE>

3-(4-니트로페닐)프로파노일 클로라이드

실시에 DD에서 제조된 3-(4-니트로페닐)프로판산(12.5 g, 64 밀리몰)을 CH_2Cl_2 (300 mL) 중에 현탁시키고, 옥살릴 클로라이드(7.4 ml, 85 밀리몰) 및 DMF(5 방울)로 처리하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축하고, 잔사를 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 재농축시켰다. 조생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

<실시에 FF>

5-(4-니트로-페닐)-3-옥소-펜탄산 에틸 에스테르

건조 THF 200 ml 중의 말론산 모노에틸 에스테르(16.9 g, 128 밀리몰)의 용액을 질소하에서 -78 °C로 냉각시키고, 130 ml의 이소프로필 마그네슘 클로라이드(THF 중의 2.0 M; 260 밀리몰)을 적가하고, 45 분 동안 -78 °C에서 교반하였다. 건조 THF 100 ml 중의 실시에 EE에서 제조된 3-(4-니트로페닐)프로파노일 클로라이드(13.5 g, 64 밀리몰)의 용액을 적가하였다. 다 첨가했을 때, 반응 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고 나서 실온으로 가온시키고, 그 용액을 3 시간 이상 교반하였다. 얼음(50 mL) 및 3 N HCl(100 ml)의 혼합물을 가하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 추출액을 염수로 세척하고 건조(MgSO_4)하였다. 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (t, 3H), 2.88-3.00 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 7.32 (d, 2H), 8.09 (d, 2H).

<실시에 GG>

2-(4-니트로-벤질)-5-(4-니트로-페닐)-3-옥소-펜탄산 에틸 에스테르

건조 THF 150 ml 중의, 실시에 FF에서 제조된 5-(4-니트로-페닐)-3-옥소-펜탄산 에틸 에스테르 (14.2 g, 54 밀리몰)의 용액에 NaH(오일 중 60 % 분산액 2.43 g, 57.5 밀리몰)을 가하고, 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 4-니트로 브로마이드(13.9 g, 64.3 밀리몰)를 모두 동시에 가하고, 생성되는 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 희석 HCl(2N, 100 ml)을 가하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출액을 합하여 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)하였다. 농축시키고, 그 잔사를 헥산:에틸 아세테이트 5:1 에서 1:1로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.11 (t, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.75 (t, 1H), 4.07 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 8.05 (d, 4H).

<실시에 HH>

1,5-비스-(4-니트로-페닐)-펜탄-3-온

실시에 GG에서 제조된 2-(4-니트로-벤질)-5-(4-니트로-페닐)-3-옥소-펜탄산 에틸 에스테르 (18.2 g, 45.4 밀리몰), 6 N HCl(250 ml) 및 THF(50 ml)의 혼합물을 18 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 물을 가하고, 용

액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)하고 농축시켰다. 잔사를 에테르로 분쇄하고, 여과하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.73 (t, 4H), 2.96 (t, 4H), 7.29 (d, 4H), 8.09 (m, 4H).

<실시예 II>

1,5-비스-(4-아미노-페닐)-펜탄-3-온

실시예 HH에서 제조된 1,5-비스-(4-니트로-페닐)-펜탄-3-온(9.00 g, 27.4 밀리몰), BaSO_4 상의 5 % Pd 0.7 g 및 THF 600 ml의 혼합물을 26 °C의 52 psi의 수소 압력하에서 17시간 동안 흔들었다. 촉매를 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 중의 4 % 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.60 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 3.45 (bs, 4H), 6.56 (m, 4H), 6.91 (m, 4H).

<실시예 JJ>

비스(1,1-디메틸에틸)[(3-옥소-1,5-펜탄디일)디-4,1-페닐렌]비스카르바메이트

THF 100 ml 중의 실시예 II에서 제조된 케톤 (3.1 g, 11 밀리몰) 용액에 THF 50 ml 중의 디-t-부틸 디카르보네트 (6.3 g, 29 밀리몰)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 55 °C에서 5 시간 동안 교반하고 나서, 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(EtOAc) 및 물 사이에 분배하고, 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 헥산:에틸 아세테이트(2:1)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46 (s, 18H), 2.67 (s, 8H), 7.04 (d, 4H), 7.31 (d, 4H), 9.21 (bs, 2H).

<일반적인 방법 6>

메틸 아세토아세테이트를 0 °C에서 무수 THF 중에서 수소화나트륨으로 세척된 헥산의 슬러리에 적가하고, 반응물을 0 °C에서 (15 분 내지 3 시간) 교반하였다. n-부틸 리튬을 0 °C에서 가하고, 반응물을 0 °C에서 (15 분 내지 24 시간) 교반하였다. THF 중의 요구되는 케톤 용액을 가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 15 분 내지 24 시간 동안 실온까지 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(또는 희석 HCl 또는 포화된 염화암모늄(NH_4Cl))을 교반하면서 가하고, THF를 회전 증발기에서 제거하였다. 점성의 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리한 후, 수층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 알돌 중간체를 플래쉬 크로마토그래피하거나 조질로 사용하였다.

<일반적인 방법 7>

알돌 중간체를 THF (1 부피) 중에 용해시키고, 9 내지 10 부피의 NaOH(0.1 N 내지 1.0 N)로 처리하였다. 반응물을 1 내지 24 시간 동안 실온에서 교반하였다. 염기 용액을 에테르로 추출하고, 0 °C로 냉각시켰다. 혼합물을 HCl(0.1 N 내지 6 N) 또는 아세트산을 사용하여 pH 4 내지 5로 산성화하였다. 경우에 따라서, 생성물을 여과로 단리할 수 있었다. 별법으로는, 산성화된 추출물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 에테르로 분쇄하거나 플래쉬 크로마토그래피하여 정제하였다.

<일반적인 방법 8>

적당한 실라닐옥시 화합물(1 당량)을 반응 용기에 가하고 또한, THF (실라닐옥시 화합물 밀리몰 당 3 내지 5 ml)에 가하였다. 이 용액을 테트라부틸암모늄 플루오리드(1.2 내지 2.0 당량)로 처리하고, 실온에서 교반하였다(1 시간 내지 1 일). 생성물을 에틸 아세테이트(EtOAc) 및 1 N HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피하거나 조질로 사용하였다.

<실시예 KK>

4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 R에서 제조된 4-(4-tert-부틸-디메틸실릴옥시페닐)-2-부타논 (16.9 g, 60.9 밀리몰), 무기 오일 중의 60 % NaH 분산액 (7.32 g, 183 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (21.2 g, 183 밀리몰), n-부틸리튬 114 ml(1.64 M, 183 밀리몰) 및 THF 360 ml를 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 0.1 N HCl로 켄칭시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 용매를 증발시켰다.

조질의 알돌 생성물, THF 137 ml 및 0.2 N NaOH 1370 ml을 사용하여 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 상기 조질의 생성물을 고리화하였다. 생성물을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.31 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.31 (d of ABXq, 1H), 2.42-2.5 (m, 2H), 2.54 (d of ABXq, 1H), 4.92 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 9.14 (br s, 1H).

<실시예 LL>

4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 F에서 제조된 1-(4-벤질옥시-페닐)-4-메틸-펜탄-3-온(40 g, 142 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (41.2 g, 355 밀리몰), 무기 오일 중의 60 % NaH 분산액 (14.2 g, 355 밀리몰), n-부틸리튬 216 ml(1.64 M, 355 밀리몰) 및 THF 700 ml을 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 0.1 N HCl로 킨칭시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 용매를 증발시켰다. THF 319 ml 및 0.2 N NaOH 3191 ml을 사용하여 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 상기 조질의 생성물을 고리화하였다. 0.1 N HCl로 반응 혼합물을 산성화하여 생성물을 얻었다. 따라서, 얻어진 침전물을 여과하고 메탄올로부터 결정화하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.83(d, 3H), 0.86(d, 3H), 1.81(m, 2H), 2.05(m, 1H), 2.25(d의 ABXq, 1H), 2.39-2.5(m, 2H), 2.53(d의 ABXq, 1H), 4.92(s, 1H), 5.0(s, 2H), 6.86(d, 2H), 7.03(d, 2H), 8.22-8.29(m, 1H), 8.3-8.39(m, 4H).

상기에서 제조된 6-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-4-히드록시-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온(30 g), 목탄상의 20 % Pd 3 g a 및 THF 600 ml을 사용하여 일반적인 방법 4에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조질의 생성물을 실리카 겔 여과로 정제하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.83(d, 3H), 0.86(d, 3H), 1.78(m, 2H), 2.06(m, 1H), 2.25(d의 ABXq, 1H), 2.39(m, 2H), 2.53(d의 ABXq, 1H), 4.89(s, 1H), 6.6(d, 2H), 6.89(d, 2H), 9.1(br s, 1H).

<실시예 MM>

6-부틸-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 U에서 제조된 1-(4-벤질옥시페닐)-헵탄-3-온(4.0 g, 13 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (6.3 g, 54 밀리몰), 무기 오일 중의 60 % NaH 분산액 (2.2 g, 54 밀리몰), n-부틸리튬 33 ml(1.64 M, 54 밀리몰) 및 THF 110 ml을 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 0.1 N NH_4Cl 로 킨칭시키고, 혼합물을 통상적인 방식으로 처리하였다.

조질의 알돌, THF 30 ml 및 0.2 N NaOH 304 ml을 사용하여 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 상기 조질의 생성물을 고리화하였다. 생성물을 에틸 아세테이트:헥산(1:4 그 후 3:7)로 용출시키는 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다.

일반적인 방법 4에서 서술된 바와 같이 탄소상 20 % Pd 0.15 g 및 THF 75 ml을 사용하여 상기에서 제조된 6-[2-(4-벤질옥시페닐)-에틸]-6-부틸-4-히드록시-5,6-디히드로-피란-2-온(1.7 g, 4.5 밀리몰)을 수소 압력하에서 탈벤질화하여(debenzylated) 표제 화합물을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.80(t, 3H), 1.2(m, 4H), 1.61(m, 4H), 1.81(m, 2H), 2.38(d의 ABXq, 1H), 2.49(d의 ABXq, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 1H), 4.89(s, 1H), 6.6(d, 2H), 6.91(d, 2H), 9.08(s, 1H), 11.25(s, 1H).

<실시예 NN>

6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 G에서 제조된 3-(4-벤질옥시페닐)-1-시클로헥실-프로판-1-온(16.1 g, 49.9 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (11.6 g, 99.9 밀리몰), 무기 오일 중의 60 % NaH 분산액 (4.19 g, 105 밀리몰), n-부틸리튬 64.0 ml(1.6 M, 102 밀리몰) 및 THF 550 ml을 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조 하였다. 케톤을 가한 후, 반응 혼합물을 0 °C에서 120 분 동안 교반하고 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응물을 아세트산(12 ml)으로 킨칭시키고, 통상적인 방식으로 처리하였다. 조질의 생성물을 추가 정제없이 사용하였다.

상기 제조된 화합물을 일반적인 방법 4에서 서술된 바와 같이 THF 400 ml 중의 탄소상 20 % Pd 2.0 g를 실온에서 수소첨가하였다. 조질의 생성물을 추가 정제없이 사용하였다.

조질의 5-시클로헥실-5-히드록시-7-(4-히드록시-페닐)-3-옥소-헵탄산 메틸 에스테르(상기 제조됨)을 THF 100 ml중에 용해시키고, 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 0.2 N NaOH(900 ml)으로 처리하였다. 반응물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고 통상적으로 처리하였다. 얻어진 유기 추출물을 합하여 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. CH_2Cl_2 :메탄올(99:1 내지 98:2)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 화합물을 용점 52 내지 58 °C의 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.0-1.9(m, 12H), 1.9-2.1(m, 1H), 2.5-2.7(m, 3H), 2.8(d, 1H), 3.4(s, 2H), 6.75(d, 2H), 7.05(d, 2H).

<실시예 OO>

(1,1-디메틸에틸)[(3,6-디히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2,2-디일)비스[2,1-에탄디일-(4,1-페닐렌)]비스 카르바메이트

실시예 JJ에서 얻어진 비스(1,1-디메틸에틸)[(3-옥소-1,5-펜탄디일)디-4,1-페닐렌]비스카르바메이트 (2.8 g, 6.0 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (3.5 g, 30 밀리몰), 60 % NaH (1.45 g, 36 밀리몰) 및 THF 중의 n-부틸리튬 27 ml(1.35 M, 30 밀리몰)을 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 조질의 상태로 다음 단계에 사용하였다.

THF 75 ml 및 1 N NaOH 750 ml을 사용하여 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 상기 얻어진 잔사 (3.4 g, 6.0 밀리몰)를 고리화하였다. pH 4.5로 산성화한 후, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조 농축한 후, 헥산:에틸 아세테이트(1:1)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 1.40(s, 18H), 1.87(m, 4H), 2.44(m, 4H), 4.93(s, 1H), 7.01(d, 4H), 7.29(d, 4H), 9.18(br s, 2H).

<실시예 PP>

4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 H에서 제조된 1,5-비스-(4-벤질옥시-페닐)-펜탄-3-온(11.2 g, 25 밀리몰), 무기 오일 중의 60 % NaH 분산액 (1.0 g, 25 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (2.88 g, 25 밀리몰), n-부틸리튬 15.6 ml(1.6 M, 25 밀리몰) 및 THF 300 ml을 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 수성 NH_4Cl 로 킨칭시키고, 통상적인 방식으로 처리하였다.

상기 제조된 생성물을 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 THF 20 ml 및 0.1 N NaOH 200 ml를 사용하여 고리화하였다. 14시간 후, 반응물을 부분적으로 농축시키고, Et_2O 로 추출하였다. 수층을 냉각시키고, 50 % 수성 아세트산으로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시켰다. 용액의 농축 후 잔사를 에테르 중에 현탁시키고, 생성되는 고체를 여과하고 건조시켜 목적하는 디히드로피론을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 1.88-2.00(m, 4H), 2.52-2.59(m, 4H), 2.69(s, 2H), 4.99(s, 1H), 5.05(s, 4H), 6.88-6.93(m, 4H), 7.07-7.13(m, 4H), 7.29-7.44(m, 10H).

상기 얻어진 물질 (7.5 g, 14 밀리몰), 탄소상 20 % Pd 1.0 g, THF 50 ml 및 메탄올 50 ml을 사용하여 일반적인 방법 4에서 서술된 바와 같이 벤질기를 제거하였다. 여액을 농축하여 표제 화합물을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 1.87 1.95(m, 4H), 2.53(m, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 4H), 2.65(s, 2H), 4.98(s, 1H), 6.65(d, 4H), 6.98(d, 4H), 9.15(s, 2H), 11.38(s, 1H).

<실시예 QQ>

4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-메톡시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 I에서 제조된 1,5-비스-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-펜탄-3-온(3.72 g, 7.3 밀리몰), 무기 오일 중의 60 % NaH 분산액 (0.32 g, 8.0 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (0.85 g, 7.3 밀리몰), n-부틸리튬 5.0 ml(1.6 M, 8.0 밀리몰) 및 THF 100 ml을 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고 통상적인 방식으로 처리하였다.

상기 제조된 조생성물을 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 THF 10 ml 및 0.1 N NaOH 100 ml를 사용하여 고리화하였다. 14 시간 후, 반응물을 부분적으로 농축시키고, 에테르로 추출하였다. 수층을 냉각시키고, 산성화하고 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 처리하였다. 얻어진 잔사를 1:1의 CH_2Cl_2 :에틸 아세테이트 또한 2 % 메탄올로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 6,6-비스-[2-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-4-히드록시-피란-2-온을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 1.93-2.00(m, 4H), 2.73(brs, 2H), 3.76(s, 6H), 4.98(s, 1

H), 5.02(s, 4H), 6.68(m, 2H), 6.83(brs, 2H), 6.91(d, 2H), 7.28-7.44(m, 10H), 11.40, (s, 1H).

상기 얻어진 물질 (0.90 g, 1.5 밀리몰), 탄소상 20 % Pd 0.10 g 및 THF 75 ml을 사용하여 일반적인 방법 4에서 서술된 바와 같이 벤질기를 제거하였다. 여액을 농축하여 표제 화합물을 제조하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 1.90-1.98(m, 4H), 2.50-2.57(m, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 4H), 3.74(s, 6H), 4.99(s, 1H), 6.58(m, 2H), 6.65(d, 2H), 6.75(s, 2H), 8.69(s, 2H), 11.38(s, 1H).

<실시예 RR>

N-[4-[2-(4-히드록시-6-옥소-2-페닐-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)-에틸]-페닐]-아세트아미드

메틸 아세토아세테이트 (4.5 ml, 41.7 밀리몰)를 0 °C에서 THF 135 ml 중의 60 % 수소화나트륨(1.75 g, 43.7 밀리몰)의 슬러리에 적가하였다. 15 분 정도 교반한 후, n-부틸 리튬(2.1 M의 21 ml, 44.1 밀리몰)을 0 °C에서 가하고, 반응물을 0 °C에서 15 분 더 교반하였다. THF 15 ml 중의 실시예 Y에서 제조된 N-[4-(3-옥소-3-페닐-프로필)-페닐]-아세트아미드(5.3 g, 19.8 밀리몰)을 조금씩 가하고, 반응물을 실온까지 4 시간에 걸쳐 가온시켰다. 물을 가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 수층을 1 N HCl로 산성화하였다. 침전물을 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하여 표제 화합물을 얻었다. m.p. 155-160 °C $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 2.0(s, 3H), 2.17(m, 2H), 2.50(m, 2H), 3.02(dd, 2H), 4.88(s, 1H), 6.99(d, 2H), 7.25-7.50(m, 7H), 9.81(s, 1H), 11.50(s, 1H).

<실시예 SS>

6-[4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-페닐]-4-히드록시-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 O에서 제조된 1-[4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-페닐]-3-페닐-프로판-1-온(4.5 g, 11.7 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (2.5 ml, 23.2 밀리몰), 60 % 수소화나트륨(0.96 g, 24 밀리몰), n-부틸 리튬(1.6 M의 15 ml, 24 밀리몰) 및 THF 100 ml을 사용하여 일반적인 방법 6 및 7에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 에틸 아세테이트:헥산(25:75 내지 50:50)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.0(s, 6H), 0.81(s, 9H), 2.17(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.85(dd, 2H), 3.22(dd, 2H), 3.86-3.96(m, 4H), 6.80-7.19(m, 9H).

<실시예 TT>

4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 P에서 제조된 3-[4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-1-페닐-프로판-1-온(6.81 g, 20 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (4.3 ml, 40 밀리몰), n-부틸리튬 25.6 ml(1.6 M, 41 밀리몰) 및 THF 200 ml을 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 조질의 상태에서 다음 단계에 사용하였다.

상기 단락으로부터의 7-[4-tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-5-히드록시-3-옥소-5-페닐-헵탄산 메틸 에스테르 (9.05 g, 20 밀리몰), 1 M 테트라부틸암모늄 플루오리드 (40 ml, 40 밀리몰) 및 THF 20 ml을 사용하여 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성되는 조질의 물질을 0.1 N NaOH:THF(9:1) 800 ml와 함께 배합하였다. 5:95 내지 10:90의 메탄올:CH₂Cl₂로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.24(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.96(dd, 2H), 3.33(dd, 2H), 5.17(bs, 1H), 6.73(d, 2H), 6.94(d, 2H), 7.33-7.45(m, 5H).

<실시예 UU>

4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 Q에서 제조된 3-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-1-페닐-프로판-1-온(6.2 g, 18.2 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (2.4 ml, 22.2 밀리몰), 60% 수소화나트륨 1.02 g (25.5 밀리몰), n-부틸리튬 16 ml(1.6 M, 25.6 밀리몰) 및 THF 180 ml을 사용하여 일반적인 방법 6 및 7에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 표준 위킹 업 후, 조질의 알돌 생성물을 THF 60 ml 중에 용해시키고, 0.2 N NaOH 500 ml을 처리하고, 실온에서 교반하였다. 통상적인 방법으로 표제 화합물을 단리하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.21(m, 2H), 2.38(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.93(dd, 2H), 3.28(dd, 2H), 6.54-6.65(m, 3H), 7.06(m, 1H), 7.28-7.40(m, 6H).

<실시예 VV>

(S)-4-히드록시-6-페네틸-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 CC로부터의 (S)-5-히드록시-3-옥소-5,7-디페닐-헵탄산 메틸 에스테르 (0.46 g, 1.41 밀리몰) 및 0.1 N NaOH 450 ml을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 에테르로 추출하였다. 수층을 데칸팅하고, 1 N HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조(MgSO₄)시키고 농축하였다. 2:98의 메탄올:CH₂Cl₂로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.25(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.70(m< 1H), 2.92(dd, 2H), 3.30(dd, 2H), 7.04-7.41(m, 10H).

<실시에 WW>

4-(2-{[4-히드록시-6-옥소-2-페네틸-3,6-디히드로-2H-피란-2-일]-페녹시}에틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시에 W에서 제조된 4-{2-[4-(3-페닐-프로피오닐)-페녹시]-에틸}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (70.2 g, 160 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (37.2 g, 320 밀리몰), 오일 중의 60 % 분산액인 수소화나트륨(13.2 g, 330 밀리몰), n-부틸리튬 200 ml(1.6 M, 320 밀리몰) 및 THF 400 ml을 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 케톤을 가한 후, 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고 아세트산:물의 혼합물(50:50)로 켄칭시켰다. 표준 워킹-업(working up)으로 조질의 알돌 생성물을 얻었고 추가 정제없이 사용하였다.

일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 상기 제조된 생성물(160 밀리몰), THF 200 ml 및 0.2 N NaOH 1.0 L을 사용하여 고리화를 수행하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 통상적으로 처리하였다. 얻어진 잔사를 CHCl₃ (그 후, CHCl₃ 중의 3 % 메탄올)로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.45(s, 9H), 2.20-2.28(m, 2H), 2.53(m, 6H), 2.82(m, 2H), 2.88(m, 2H), 3.28(m, 2H), 3.45(m, 4H), 4.12(m, 2H), 6.90(d, 2H), 7.09(d, 2H), 7.16-7.28(m, 5H).

<실시에 XX>

4-히드록시-6,6-비스-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

건조 THF 500 ml 중의 디이소프로필아민(23.5 밀리몰) 3.3 ml의 용액을 질소 하에 0 °C로 냉각시키고, n-부틸리튬 14.3 ml(1.64 M, 22.8 밀리몰)로 처리하고 0 °C에서 25 분 동안 교반하였다. 이 용액에 메틸 아세토아세테이트 1.2 ml(11.1 밀리몰)을 가하고, 이 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 이 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. 건조 THF 100 ml 중에 용해된 1,5-비스-(3-벤질옥시-페닐)-펜탄-3-온 (실시에 J에서 제조됨) 용액(5.00 g, 11.1 밀리몰)을 적가하고, 혼합물을 저온에서 3 시간 동안 교반하였다. 희석 아세트산(2 당량)을 가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 THF 250 ml 중에 용해시키고, 0.1 N NaOH 500 ml로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙옥 중에서 냉각시키고, 50 % 아세트산으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 농축하였다. 잔사를 메탄올:CH₂Cl₂ (2:98)로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 6,6-비스-[2-(3-벤질옥스-페닐)에틸]-5,6-디히드로-4-히드록시-피란-2-온을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.93(m, 4H), 2.56(m, 4H), 3.35(s, H₂O에 의해서 부분적으로 모 호함, 2H), 4.99(s, 1H), 5.02(s, 4H), 6.72-6.78(m, 4H), 6.82(brs, 2H), 7.14(t, 2H), 7.26-7.39(m, 10H).

상기 제조된 6,6-비스-[2-(3-벤질옥시-페닐)에틸]-5,6-디히드로-4-히드록시-피란-2-온, 탄소상 20 % Pd 1.0 g, THF 50 ml 및 MeOH 50 ml을 사용하여 일반적인 방법 4에서 서술된 바와 같이 벤질기를 제거하였다. 여액을 농축하여 표제 화합물을 제조하였다. ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.91-2.00(m, 4H), 2.53(m, DMSO에 의해서 부분적으로 모호함, 4H), 2.59(s, 2H), 5.00(s, 1H), 6.56-6.63(m, 6H), 7.06(t, 2H), 9.27(s, 2H), 11.42(br s, 1H).

<실시에 YY>

4-브로모-2-t-부틸-5-메틸페놀

0 °C에서 CCl₄ (100 ml) 중의 2-t-부틸-5-메틸페놀(24.6 g, 150 밀리몰)의 용액을 4 시간에 걸쳐서 CCl₄ (100 ml) 중의 브롬(7.7 ml, 150 밀리몰)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 나서, 물로 희석시켰다. 유기상을 분리하고 포화된 나트륨 비술피트 및 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시켰다. 헥산:에틸 아세테이트(6:1)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피한 잔사를 농축하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.34(s, 9H), 2.24(s, 3H), 5.20(s, 1H), 6.54(s, 1H), 7.32(s, 1H).

<실시에 ZZ>

1-브로모-5-tert-부틸-4-(2-메톡시-에톡시메톡시)-2-메틸-벤젠

THF 150 ml 중의, 실시예 YY로부터의 4-브로모-2-t-부틸-5-메틸페놀 용액(32.8 g, 135 밀리몰)을 NaH(오일 중 60 % 분산액, 6.5 g, 162 밀리몰)로 조금씩 처리하고, 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 현탁액에 2-메톡시에톡시메틸 클로라이드(18 ml, 158 밀리몰)을 한번에 가하고, 생성되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 200 ml을 서서히 가하고, 에틸 아세테이트 200 ml을 가하였다. 유기층을 분리하고 물로 세척하고 건조(MgSO_4)시켰다. 농축하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.31(s, 9H), 2.29(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.55(m, 2H), 3.78(m, 2H), 5.25(s, 2H), 7.02(s, 1H), 7.33(s, 1H).

<실시에 AAA>

5-tert-부틸-4-(2-메톡시-에톡시메톡시)-2-메틸-벤조산

건조 THF 중의, 실시예 ZZ로부터의 1-브로모-5-t-부틸-4-(2-메톡시-에톡시메톡시)-2-메틸-벤젠 용액(44.7 g, 135 밀리몰)을 질소하에 -78°C 로 냉각시키고, n-부틸리튬 93 ml(1.6 M, 149 밀리몰)로 처리하였다. 용액을 -78°C 에서 45 분 동안 교반한 후, 분쇄된 드라이 아이스 상에 부었다. 이 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 에테르(100 mL) 및 2 N NaOH(200 ml)을 가하고, 유기층을 분리한 후, 2 N NaOH로 재추출하였다. 유기층을 합하여 6 N HCl로 pH 2로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조(MgSO_4)시키고 농축하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.35(s, 9H), 2.57(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.57(m, 2H), 3.81(m, 2H), 5.35(s, 2H), 6.98(s, 1H), 8.01(s, 1H).

<실시에 BBB>

5-tert-부틸-4-히드록시-2-메틸벤조산 메틸 에스테르

실시에 AAA로부터의 5-tert-부틸-4-(2-메톡시-에톡시메톡시)-2-메틸-벤조산(20.9 g, 70.5 밀리몰), 메탄올(150 ml) 및 H_2SO_4 (10 ml)의 용액을 5 시간 동안 환류시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 절반 정도로 농축시키고, 물로 희석한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고 건조(MgSO_4)시키고 농축하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.36(s, 9H), 2.48(s, 3H), 3.82(s, 3H), 6.48(s, 1H), 7.87(s, 1H).

<실시에 CCC>

5-tert-부틸-4-디메틸티오카르바모일옥시-2-메틸-벤조산 메틸 에스테르

DMF 150 ml 중의 실시예 BBB에서 제조된 5-tert-부틸-4-히드록시-2-메틸벤조산 메틸 에스테르(15.1 g, 68 밀리몰) 용액에 60 % NaH 분산액 (3.3 g, 82 밀리몰)을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸티오카르바모일 클로라이드(10.1 g, 82 밀리몰)를 한번에 가하고, 이 반응 혼합물을 55°C 에서 36 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 물(200 mL)을 가하고 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 1 N NaOH, 1 N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상의 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 6:1로 용출)하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.37(s, 9H), 2.55(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.89(s, 3H), 6.90(s, 1H), 8.01(s, 1H).

<실시에 DDD>

5-tert-부틸-4-디메틸티오카르바모일술팜닐-2-메틸-벤조산 메틸 에스테르

실시에 CCC에서 제조된 5-tert-부틸-4-디메틸티오카르바모일옥시-2-메틸-벤조산 메틸 에스테르 (13.4 g, 43.3 밀리몰)을 2 시간 동안 280°C 로 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 잔사를 에테르:헥산으로 분쇄하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.43(s, 9H), 2.49(s, 3H), 3.05(brd, 6H), 3.85(s, 3H), 7.32(s, 1H), 7.97(s, 1H).

<실시에 EEE>

(5-tert-부틸-4-머캅토-5-메틸-페닐)-메탄올

질소하에 -78 °C로 냉각시킨 톨루엔 (140 ml) 중의 실시예 DDD에서 제조된 5-tert-부틸-4-디메틸티오카르바모일 술폰닐-2-메틸-벤조산 메틸 에스테르 (12.2 g, 39.4 밀리몰)의 교반된 용액에 1.0 M DIBAL/CH₂Cl₂ (236.6 ml)을 2.5 시간에 걸쳐서 적가하였다. 부가 후 반응 혼합물을 -78 °C에서 부가적인 30 분 동안 교반하고, 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 시트르산 수용액(약 600 mL)을 매우 서서히 주의깊게 가하였다. 그 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 유기상을 합하여 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시킨 후, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.47(s, 9H), 2.27(s, 3H), 3.57(s, 1H), 4.63(s, 2H), 7.06(s, 1H), 7.32(s, 1H).

<실시예 FFF>

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르

0 °C에서 p-톨루엔술폰닐 브로마이드(12.0 g, 50.9 밀리몰), NEt₃ (5.15 g, 50.9 밀리몰) 및 CCl₄ (325 ml)의 용액에 CCl₄ (510 ml) 중의 실시예 EEE로부터의 생성물의 용액에 매우 서서히 적가하였다. 11 시간에 걸쳐 첨가를 종결하였다. 반응물을 실온으로 밤새 가온시켰다. 물 및 CHCl₃을 가하고, 유기층을 분리하고, 포화 수성 NH₄Cl 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 실리카겔 상의 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 4:1 그 후, 1:1로 용출)한 잔사를 농축하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.22(s, 9H), 2.18(s, 3H), 2.38(s, 3H), 4.67(s, 2H), 7.20(m, 3H), 7.43(s, 1H), 7.48(d, 2H).

<실시예 GGG>

5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페놀

5 L의 플라스크에 5-tert-부틸-2-메틸-페놀(350 g, 2.13 몰), 나트륨 티오시 아나이드(555 g, 6.85 몰) 및 메탄올(1400 ml)을 넣고, 이 혼합물을 7 °C로 냉각시켰다. 브롬화나트륨(214 g, 2.08 몰), 브롬(126 ml, 2.38 몰) 및 메탄올(1800 ml)의 용액을 서서히 가하고, 온도를 30 분에 걸쳐서 40 °C로 높였다. 침전물을 여과하고 여액을 절반으로 농축시켰다. 포화 탄산나트륨 (3.5 L) 및 물 (4.5 L)을 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 L)로 추출하고, 유기층을 합하고 농축시켰다. 이 잔사에 t-부틸메틸 에테르(500 ml) 및 헥산(500 ml)을 가하고, 이 혼합물을 -5 °C에서 17 시간 동안 정치하였다. 침전물을 여과하여 용점 99 내지 102 °C의 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.46(s, 9H), 2.22(s, 3H), 5.01(s, 1H), 6.89(s, 1H), 7.49(s, 1H).

<실시예 HHH>

tert-부틸-(5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페녹시)-디메틸-실란

실시예 GGG에서 제조된 5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페놀 (2.0 g, 9.0 밀리몰), 이미다졸(0.800 g, 11.8 밀리몰) 및 DMF (10 ml)의 용액을 t-부틸디메틸실릴클로라이드(1.64 g, 10.9 밀리몰)로 처리하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 희석시키고, 혼합물을 헥산으로 추출하였다. 헥산층을 합하고, 건조(Na₂SO₄)시킨 후, 용매를 진공하에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.23(s, 6H), 1.01(s, 9H), 1.45(s, 9H), 2.16(s, 3H), 6.87(s, 1H), 7.49(s, 1H).

<실시예 III>

2-tert-부틸-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-메틸-벤젠티올

실시예 HHH에서 제조된 tert-부틸-(5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페녹시)-디메틸-실란 (3.02 g, 9.00 밀리몰), 디티오프레이톨(2.3 g, 12 밀리몰), 에탄올(20 ml) 및 0.02 M 칼륨 이염기 포스페이트 완충액 (10 ml)의 용액을 50 °C로 밤새 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 헥산으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 건조(Na₂SO₄)시킨 후, 용매를 진공하에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.20(s, 6H), 1.00(s, 9H), 1.44(s, 9H), 2.10(s, 3H), 3.42(s, 1H), 6.80(s, 1H), 7.04(s, 1H).

<실시예 JJJ>

톨루엔-4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-메틸-페닐]에스테르

토실 브로마이드(1.82 g, 7.76 밀리몰), Et₃N(1.08 g, 7.76 밀리몰) 및 CCl₄ (15 ml)의 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 45 분에 걸쳐 부가 깔대기를 통하여 실시예 III에서 제조된 2-tert-부틸-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-메틸-벤젠티올 (1.94 밀리몰)의 용액으로 45 분에 걸쳐 처리하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 이를 4 일 동안 교반하였다. 이 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시키고, 포화된 NH₄Cl로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기층을

건조(Na_2SO_4)시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(헥산: CH_2Cl_2 3:1 그 후, 1:1)하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.0(s, 6H), 0.78(s, 9H), 0.97(s, 9H), 1.84(s, 3H), 2.18(s, 3H), 6.60(s, 1H), 6.94-7.02(m, 4H), 7.25(s, 1H).

<실시예 KKK>

(5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이토-페녹시)아세트산 메틸 에스테르

자기 교반기 및 콘덴서를 갖춘 둥근 바닥 플라스크(500 ml)에 실시예 GGG에서 제조된 5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이토-페놀(2.0 g, 9.0 밀리몰), 세슘 카르보네이트(5.88 g, 18.0 밀리몰), 요오드화나트륨(4.8 g, 32.0 밀리몰) 및 아세트니트릴(100 ml)을 가하였다. 이 현탁액을 30 분 동안 가열 환류시키고, 브로모메틸 아세테이트(1.76 ml, 18.0 밀리몰)를 시린지를 통하여 가하였다. 반응물을 밤새 환류시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 건조(MgSO_4)시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 높은 진공하에서 건조시킨 후, 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.46(s, 9H), 2.26(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.68(s, 2H), 6.69(s, 1H), 7.52(s, 1H).

<실시예 LLL>

2-(5-tert-부틸-4-머캅토-2-메틸-페녹시)-에탄올

자기 교반기 및 부가팔대기가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 리튬 알루미늄 하이드리드(1.50 g, 39.5 밀리몰) 및 새로 증류된 THF(40 ml)를 가하였다. 이 슬러리를 0°C 로 냉각시키고, 새로 증류된 THF(40 ml) 중에 용해된 실시예 KK에서 제조된 (5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이토-페녹시)아세트산 메틸 에스테르(4.48 g, 15.3 밀리몰) 용액으로 적가하여 처리하였다. 수소 가스 방출이 중지될 때까지 에틸 아세테이트로 슬러리를 희석시키고 물을 서서히 가하여 반응물을 워킹 업하였다. 용액을 1N HCl로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 높은 진공하에서 건조시킨 후, 조질의 상태로 다음 단계에 사용하였다(실시예 MMM 참고).

<실시예 MMM>

2-{5-tert-부틸-4-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐디술팜닐]-2-메틸-페녹시}에탄올

자기 교반기가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 실시예 LLL에서 제조된 2-(5-tert-부틸-4-머캅토-2-메틸-페녹시)-에탄올(3.60 g, 15.0 밀리몰), 요오드(2.24 g, 8.8 밀리몰), 에틸 아세테이트(50 ml) 및 NEt_3 (10 ml, 71.8 밀리몰)을 각각 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 10 % NaSSO_4 용액, 그 후, 2 N NaOH, 1 N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 높은 진공하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.37(s, 18H), 2.04(s, 6H), 3.92(t, 4H), 4.03(t, 4H), 6.74(s, 2H), 7.26(s, 2H).

<실시예 NNN>

[디티오비스[[2-(1,1-디메틸에틸)-5-메틸-4,1-페닐렌]옥시-2,1-에탄디일옥시]]비스[(디메틸에틸)디메틸]-실란

자기 교반기가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 실시예 MMM에서 제조된 2-{5-tert-부틸-4-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐디술팜닐]-2-메틸-페녹시}에탄올 (3.6 g, 7.53 밀리몰), t-부틸디메틸실릴 클로라이드 (2.57 g, 17.0 밀리몰), 이미다졸 (1.156 g, 17.0 밀리몰) 및 DMF (80 ml)를 각각 가하였다. 이 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 물(500 ml)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(500 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(500 ml) 및 염수(500 ml)로 다시 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 높은 진공하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.03(s, 12H), 0.84(s, 18H), 1.36(s, 18H), 2.02(s, 6H), 3.90(t, 4H), 3.98(t, 4H), 6.76(s, 2H), 7.22(s, 2H).

<실시예 OOO>

2-tert-부틸-4-[2-tert-부틸-디메틸-실라닐옥시]-에톡시]-5-메틸-벤젠티올

자기 교반기 및 콘덴서가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 실시예 NNN에서 제조된 [디티오비스[[2-(1,1-디메틸에틸)-5-메틸-4,1-페닐렌]옥시-2,1-에탄디일옥시]]비스[(디메틸에틸)디메틸]-실란 (4.76 g, 6.74 밀리몰), 디티오트레이톨(6.0 g, 38.9 밀리몰), 0.02 M KH_2PO_4 완충액(20 ml) 및 에탄올(150 ml)을 각각 가하였다. 플라스크의

내용물을 환류시키고 밤새 교반하였다. 그 후, 에탄올을 증발시키고, 잔사를 물(500 ml)로 캔칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합하고 용매를 증발시켰다. 잔사를 헥산(500 ml)에 용해시키고, 물(500 ml) 및 염수(500 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 높은 진공하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.03(s, 6H), 0.84(s, 9H), 1.39(s, 9H), 2.06(s, 3H), 3.35(s, 1H), 3.89(t, 2H), 3.93(t, 2H), 6.80(s, 1H), 6.97(s, 1H).

<실시예 PPP>

톨루엔-4-티오술폰산 S-{2-tert-부틸-4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-5-메틸-페닐}에스테르

자기 교반기 및 부가 깔대기가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 토실 브로마이드(6.07 g, 26.0 밀리몰), CCl_4 (70 ml) 및 Et_3N (3.59 g, 26.0 밀리몰)을 가하고 이 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 실시예 OOO에서 제조된 2-tert-부틸-4-[2-tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-5-메틸-벤젠티올(4.6 g, 13.0 밀리몰)을 CCl_4 (70 ml) 중에 용해시키고, 토실 브로마이드 용액을 적가하였다. 3.5 시간에 걸쳐 첨가를 종결하고, 이 때 빙욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 포화된 NH_4Cl 로 세척하고, 건조(MgSO_4)시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(헥산: CH_2Cl_2 1:1)하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.04(s, 6H), 0.85(s, 9H), 1.20(s, 9H), 2.01(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.93(t, 2H), 3.99(t, 2H), 6.82(s, 1H), 7.03(s, 1H), 7.19(d, 2H), 7.44(d, 2H).

<실시예 QQQ>

5-tert-부틸-4-머캅토-2-메틸-페놀

자기 교반기 및 콘덴서가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 실시예 GGG에서 제조된 5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페놀 (35 g, 158 밀리몰), 디티오프레이톨(25.61 g, 166 밀리몰), 에탄올(250 ml) 및 0.02 M KH_2PO_4 완충액(25 ml)을 각각 가하였다. 반응물을 가열 환류시키고, 2 시간 후, 부가적인 디티오프레이톨(5.0 g, 32.4 밀리몰) 및 0.02 M KH_2PO_4 완충액(25 ml)을 가하였다. 환류 2 시간 후, 용액을 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 반응물을 염수로 캔칭하고, 1:1 에테르:헥산으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(100 % CHCl_3 , 실리카겔)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.45(s, 9H), 2.15(s, 3H), 3.43(s, 1H), 4.56(brs, 1H), 6.82(s, 1H), 7.05(s, 1H).

<실시예 RRR>

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐)에스테르

자기 교반기 및 부가 깔대기가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 토실 브로마이드(30.6 g, 130 밀리몰), CCl_4 (150 ml) 및 피리딘(10.51 ml, 130 밀리몰)을 각각 가하였다. 이 슬러리를 0 °C로 냉각시키고, CCl_4 (150 ml) 중의 실시예 QQQ에서 제조된 5-tert-부틸-4-머캅토-2-메틸-페놀(24.3 g, 124 밀리몰)을 적가처리하였다. 혼합물을 CHCl_3 로 희석시키고, 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시켰다. 용매를 증발시켜 고상물을 얻고, 이를 세척하고, 헥산:에테르(4:1)로 여과하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.22(s, 9H), 2.11(s, 3H), 2.42(s, 3H), 6.87(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.26(dd, 2H), 7.49(d, 2H).

<실시예 SSS>

디메틸-술폰산 5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페닐 에스테르

자기 교반기 및 콘덴서가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 실시예 GGG에서 제조된 5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페놀 (1.5 g, 6.8 밀리몰), 세슘 카르보네이트(2.44 g, 7.49 밀리몰) 및 아세트니트릴(30 ml)을 가하였다. 이 슬러리를 15 분 동안 환류시켰다. 디메틸 술파모일 클로라이드(0.80 ml, 7.49 밀리몰)을 시린지를 통하여 이 슬러리에 가하였다. 반응물을 염수로 캔칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.46(s, 9H), 2.22(s, 3H), 3.03(s, 6H), 7.30(s, 1H), 7.47(s, 1H).

<실시예 TTT>

디메틸-술폰산 5-tert-부틸-4-머캅토-2-메틸-페닐 에스테르

자기 교반기 및 콘덴서가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 실시예 SSS에서 제조된 디메틸-술폰산 5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페닐 에스테르(1.1 g, 3.3 밀리몰), 디티오프레이톨 (1.29 g, 8.35 밀리몰), 에탄올(40 ml) 및 0.02 M KH_2PO_4 완충액(5 ml) 각각 가하였다. 반응물을 밤새 환류하였다. 그 후, 혼합물을 물(250 ml)로 켄칭시키고, 헥산:에테르의 혼합물(1:1)로 추출하였다. 유기상을 다시 물 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 높은 진공하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 3.57 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

<실시예 UUU>

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-(디메틸술파모일옥시-5-메틸-페닐)에스테르

자기 교반기 및 부가 깔대기가 갖추어진 둥근 바닥 플라스크에 토실 브로마이드(1.64 g, 7.0 밀리몰), CCl_4 (25 ml) 및 NEt_3 (0.98 mL, 7.0 밀리몰)을 가하였다. 그 후, 이 슬러리를 0 °C로 냉각시켰다. CCl_4 (25 ml) 중의 실시예 TT에서 제조된 디메틸-술폰산 5-tert-부틸-4-머캅토-2-메틸-페닐 에스테르(1.07 g, 3.5 밀리몰)의 용액을 슬러리에 적가하였다. 1 시간에 걸쳐 첨가를 종결한 후, 빙욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 소량의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 헥산으로 분쇄하였다. 생성물을 여과하고 높은 진공하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 7.19 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (d, 2H).

<실시예 VVV>

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-에틸술파모일옥시-5-메틸-페닐)에스테르

자기 교반기 및 질소를 갖는 둥근 바닥 플라스크에 실시예 RRR에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐)에스테르(6.86 g, 19.6 밀리몰), 에테르(100 ml) 및 NEt_3 (3.25 mL, 23.4 밀리몰)을 각각 가하였다. 용액을 0 °C로 냉각시키고, 에테르(10 ml)중의 (에틸 아미노)술폰닐 클로라이드 (3.37 g, 23.4 밀리몰)로 재빨리 처리하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 후, 여과하였다. 고체를 에테르로 세척하고 여액을 농축하였다. 생성되는 잔사를 40 °C의 높은 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (s, 9H), 1.23 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 4.75 (br t, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.39 (d, 2H).

<실시예 WWW>

4-메틸-피페라진-1-술폰산 5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰닐술파닐)-페닐 에스테르

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시예 RRR에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐)에스테르(2.0 g, 5.6 밀리몰), 4-메틸-피페라진-1-술폰닐 클로라이드 모노히드로클로라이드(5.26 g, 22.4 밀리몰), THF(50 ml), 피리딘(50 ml), 촉매량의 DMAP 및 NEt_3 (6.24 mL, 44.8 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 1 N HCl 및 염수로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.19 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (br m, 6H), 3.36 (br m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.46 (s, 1H).

<실시예 XXX>

1-메틸-1H-이미다졸-4-술폰산, 5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰닐술파닐)-페닐 에스테르

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시예 RRR에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐)에스테르(0.78 g, 2.21 밀리몰), 1-메틸-1H-이미다졸-4-술폰닐 클로라이드 (0.50 g, 2.70 밀리몰), CH_2Cl_2 (20 ml) 및 NEt_3 (0.38 mL, 2.70 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 1 N HCl 및 염수로 세척하고 건조(MgSO_4)시켰다. 용매를 증발시키고, 생성되는 고상물을 소량의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 여과하고 높은 진공하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.05 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.41 (s, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

<실시예 YYY>

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-부틸술파모일옥시-5-메틸-페닐)에스테르

자기 교반기를 갖는 둥근 바닥 플라스크에 실시예 RRR에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐)에스테르(1.10 g, 3.20 밀리몰), 에테르(50 ml) 및 NEt_3 (0.90 mL, 6.40 밀리몰)을 순서대로 가하였다. 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 에테르(10 ml)중의 (tert-부틸 아미노)술폰닐 클로라이드(문헌[Matler, W.L., Comer, W.T. and Deitchman, D., Journal of Medicinal Chemistry, 1972,15(5), 538-541]) (1.10 g, 6.40 밀리몰)를 재빨리 가하였다. 침전이 발생하고, 반응물을 30 분 동안 교반하였다. 또다른 2 당량의 Et_2O (10 ml) 중 (tert-부틸 아미노)술폰닐 클로라이드 및 NEt_3 (0.90 ml, 6.40 밀리몰)을 가하고, 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 염수로 킨칭하고, 유기물을 Et_2O 로 추출하였다. 유기상을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트: CHCl_3 1:9)하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.63 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, CDCl_3 에 의해 모호함, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.46 (d, 2H).

<실시예 ZZZ>

비스[2-(1,1-디메틸에틸)-4-[2-(메톡시메톡시)에톡시]-5-메틸페닐]디설파이드

실시예 MMM에서 제조된 2-{5-tert-부틸-4-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐디설파닐]-2-메틸-페녹시}에탄올 (7.0 g, 29 밀리몰), CH_2Cl_2 (200 ml), 디이소프로필에틸아민 (15.2 g, 118 밀리몰) 및 클로로 메틸 메틸 에테르(9.45 g, 118 밀리몰)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 시약을 0 °C에서 혼합하고 1 시간 동안 그 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 15 시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl로 킨칭하였다. 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산 5:95 그 후, 1:4로 용출시킴)하였다.

<실시예 AAAA>

2-tert-부틸-4-(2-메톡시메톡시-에톡시)-5-메틸-벤젠티올

실시예 ZZZ에서 제조된 비스[2-(1,1-디메틸에틸)-4-[2-(메톡시메톡시)에톡시]-5-메틸페닐]디설파이드 (7.0 g, 12 밀리몰)을 에탄올 100 ml 중에 용해시켰다. 이에 디티오프레이톨 (21 g, 136 밀리몰), 이염기 포스페이트 완충액(pH 4.5) (10 ml)을 가하였다. 반응물을 80 내지 90 °C에서 밤새 유지하고 난 후, 0 °C로 냉각시키고, 물에 부었다. 생성물을 헥산:에틸 아세테이트(8:2) 용매계로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시켰다. 생성물을 어떠한 정제없이 사용하였다.

<실시예 BBBB>

톨루엔 4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(2-메톡시메톡시-에톡시)-5-메틸-페닐]에스테르

토실 브로마이드(21.0 g, 89.32 밀리몰), 트리클로로에탄 50 ml 및 NEt_3 20 mL의 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 트리클로로에탄 100 ml 중의 실시예 AAAA에서 제조된 2-tert-부틸-4-(2-메톡시메톡시-에톡시)-5-메틸-벤젠티올 12.4 밀리몰의 용액을 서서히 가하였다. 13 시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산 5:95 그 후, 3:7)하여 정제하였다.

<실시예 CCCC>

5-tert-부틸-2-메틸-페닐아민

메탄올(0.1 L) 중의 4-tert-부틸-1-메틸-니트로-벤젠(문헌[M.S. Carpenter, W.M. Easter, T.F.Wood, J.Org. Chem.(1951), 586])의 용액을 파르(Parr) 웨이커 중에서 라니 니켈(25 g)로 처리하였다. 장치를 수소 압력하에 52 psi로 밀봉하고 15시간 동안 35 °C로 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 장치를 통기시키고, 내용물을 여과하였다. 여액을 진공하에서 농축하고, 증류시키고 주요 분획을 모았다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 3.54 (bs, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H).

<실시예 DDDD>

5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페닐아민

실시에 CCCC에서 제조된 5-tert-부틸-2-메틸-페닐아민 (1.0 g, 6.1 밀리몰), 나트륨 티오시아나이드(1.62 g, 20.0 밀리몰) 및 메탄올(4.0 mL)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 부가 깔대기를 통하여 브롬(0.35 ml, 6.7 밀리몰), 브롬화나트륨(0.63 g, 6.13 밀리몰) 및 메탄올(5.0 mL)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고 나서 조심스럽게 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기층을 합하여 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 용매를 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(4:1 CH_2Cl_2 :헥산 내지 19:1 CH_2Cl_2 :헥산 + 1 % 메탄올)하여 표제 화합물을 정제하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 3.80 (bs, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.35 (s, 1H).

<실시에 EEEE>

[4-(시아노티오)-5-(1,1-디메틸에틸)-2-메틸페닐]-이미도디카르본산 비스(1,1-디메틸에틸)에스테르

실시에 DDDD에서 제조된 5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페닐아민 (8.0 g, 36.36 밀리몰) 및 THF(80 ml) 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트(31.7 g, 145.3 밀리몰)의 용액을 N_2 하에서 밤새 60 °C에서 교반하였다. 그 후, 용매를 진공하에서 제거하고 에테르를 가한 후, 용액을 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 4:1 그 후, 1:1로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.52 (s, 18H), 7.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

<실시에 FFFF>

[5-(1,1-디메틸에틸)-4-머캅토-2-메틸페닐]-이미도디카르본산 비스(1,1-디메틸에틸)에스테르

변성된 에탄올(160 ml) 중의 실시에 EEEE에서 얻어진 [4-(시아노티오)-5-(1,1-디메틸에틸)-2-메틸페닐]-이미도디카르본산 비스(1,1-디메틸에틸)에스테르 (11.65 g, 27.7 밀리몰)의 용액에 디티오프레이톨(16.8 g, 109.1 밀리몰) 및 0.2 M KH_2PO_4 용액(40 ml)을 가하였다. 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 물 및 CHCl_3 을 가하고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 여과하고 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피(CHCl_3 :헥산 1:1 이후에 CHCl_3 :EtOAc 19:1로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40-1.46 (m, 27H), 2.07 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (s, 1H).

<실시에 GGGG>

[5-(1,1-디메틸에틸)-2-메틸-4-[[4-메틸페닐]술포닐]티오]페닐]-이미도카르본산 비스(1,1-디메틸에틸)에스테르

CCl_4 (250 ml) 중의 토실 브로마이드(17.1 g, 72.73 밀리몰) 및 NEt_3 (7.36 g, 72.73 밀리몰)의 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 CCl_4 (250 ml) 중의 실시에 FFFF에서 제조된 [5-(1,1-디메틸에틸)-4-머캅토-2-메틸페닐]-이미도디카르본산 비스(1,1-디메틸에틸)에스테르를 8 시간에 걸쳐서 적가하였다. 혼합물을 실온으로 밤새 가온시켰다. 클로로포름을 가하고, 용액을 물 및 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 여과하고 농축시켰다. 생성되는 물질을 실리카겔상의 플래쉬 크로마토그래피(CHCl_3 :헥산 4:1로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.16 (s, 9H), 1.40 (s, 18H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (d, 2H).

<실시에 HHHH>

톨루엔-4-티오술포산 S-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐)에스테르

실시에 GGGG서 제조된 생성물 (10.95 g, 19.92 밀리몰)을 CH_2Cl_2 (200 ml) 중에 용해시키고, 40 분 동안 실온에서 교반하면서 HCl 가스를 버블링시켰다. 용매를 증발시키고, 분리된 잔사를 에테르로 분쇄시켜 히드로클로라이드 염을 얻었다. 생성되는 고상물을 메탄올 중에 용해시키고, 침전물이 생성될 때까지 pH 7.5 K_2HPO_4 / KH_4PO_4 완충액을 가하였다. 생성되는 침전물을 여과 제거시키고, 물 그 후, 헥산으로 세척하고 나서, 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.16 (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.88 (br s, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.45 (d, 2H).

<실시에 IIII>

4-메틸-벤젠술포노티오산[4-[[4-디메틸아미노]술포닐]아미노]-2-(1,1-디메틸에틸)-5-메틸페닐]에스테르

실시에 HHHH에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐)에스테르 (0.40 g, 1.14 밀리몰) 및 피리딘(10 ml) 중의 N,N'-디메틸술폰파모일 클로라이드(0.31 g, 2.18 밀리몰)의 용액을 질소하에서 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 디클로로메탄을 가하고, 유기 혼합물을 포화된 CuSO_4 :물 용액, 또한 1 N HCl 및 염수로 세척하고 나서, 건조(Na_2SO_4)시키고 여과하고 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피(CHCl_3 로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 6.20 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.56 (s, 1H).

<실시에 JJJJ>

톨루엔-4-티오술폰산

S-[2-tert-부틸-4-(4-시아노-벤젠술폰닐아미노)-5-메틸-페닐]에스테르

실시에 HHHH로부터 얻어진 톨루엔-4-티오술폰산 S-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐)에스테르(0.20 g, 0.57 밀리몰), 4-시아노벤젠술폰닐 클로라이드(0.15 g, 0.74 밀리몰), 피리딘(7 ml) 및 CH_2Cl_2 (1 ml)의 용액을 질소하에서 실온에서 밤새 교반하였다. 1 N HCl를 가하고 나서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 1 N HCl 및 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 여과하고 농축시켰다. 생성되는 잔사를 실리카겔상의 플래쉬 크로마토그래피(CHCl_3 :에틸 아세테이트 19:1로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.16 (s, 9H), 1.98 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (d, CDCl_3 에 의해 부분적으로 모호함, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.87 (d, 2H).

<실시에 KKKK>

2-tert-부틸-5-메틸-벤젠 티올

DMF 150 ml 중의 2-t-부틸-5-메틸페놀 (32.8 g, 200 밀리몰)의 용액을 60 % NaH (9.6 g, 240 밀리몰)로 조금씩 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, N,N'-디메틸티오카르바모일 클로라이드(32.3 g, 260 밀리몰)로 한번에 가하였다. 이 반응 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 유기층을 분리하고, 1 N NaOH, 1 N HCl 및 염수로 세척하였다. 용액을 건조시키고 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상의 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 6:1로 용출)하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 6.80 (bs, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.23 (d, 1H).

상기 제조된 중간체를 2 시간 동안 310 °C로 가열시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 생성물을 실리카겔 상의 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 6:1 그 후, 2:1의 농도 구배로 용출)하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 3.05(bs, 6H), 7.09 (d, 1H), 7.25(br s, 1H), 7.32 (d, 1H).

에테르 200 ml 중의 리튬 알루미늄 히드라이드(8.5 g, 220 밀리몰)의 현탁액에 에테르(100 ml) 중의 상기 단리된 생성물 (31.1 g, 124 밀리몰)의 용액을 가하였다. 45 분에 걸쳐 첨가를 종결한 후, 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 에틸 아세테이트(100 ml), 물(100 ml) 및 1 N HCl : 5 % 시트르산으로 조심스럽게 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 분리 깔대기로 옮겼다. 유기상을 분리하고 염수로 세척하고 건조하였다. 농축하여 표제 화합물을 얻고 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.

<실시에 LLLL>

2-tert-부틸-5-메틸페닐-p-톨루엔티오술폰네이트

토실 브로마이드(15.8 g, 67 밀리몰), NEt_3 (9.4 ml, 67 밀리몰) 및 CCl_4 (250 ml)의 용액에 CCl_4 (100 ml) 중의 실시에 KKKK에서 제조된 2-tert-부틸-5-메틸-벤젠 티올(11.0 g, 61 밀리몰)의 용액을 3 시간에 걸쳐서 부가가 종결되는 속도로 가하였다. 부가가 종결되었을 때, 용액을 3 N HCl 및 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시켰다. 실리카겔상의 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 5:1로 용출시킴)한 잔사를 농축하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.19 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.08-7.20 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.44 (d, 2H).

<실시에 MMMM>

(5-tert-부틸-4-머캅토-2-메틸-페녹시)아세트산 메틸 에스테르

실시에 KKK에서 제조된 (5-tert-부틸-2-메틸-4-티오시아네이트-페녹시)아세트산 메틸 에스테르 (1.00 g, 3.4 밀리몰)를 0.02 M K_2PO_4 완충액 10 ml 및 에탄올 40 ml의 용액 중의 디티오프레이톨(DTT)(3.16 g, 20 밀리몰)과 배합하였다. 반응물을 밤새 환류시키고, 냉각시키고, 부분적으로 농축시켰다. 물로 희석한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 포화 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 실리카겔상의 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 3:1로 용출시킴)하여 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.06 (s, 1H).

<실시에 NNNN>

[5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술포닐술파닐)-페녹시-아세트산

토실 브로마이드(1.86 g, 7.9 밀리몰, 2 당량) 및 NEt_3 (1.05 ml, 7.9 밀리몰)을 CCl_4 (200 ml) 중에서 합하고, 이 용액을 질소하에서 빙욕 중에서 냉각시켰다. 이 혼합물에 CCl_4 (125 ml) 중의 실시에 MMMM에서 제조된 (5-tert-부틸-4-머캅토-2-메틸-페녹시)아세트산 메틸 에스테르(1.06 g, 3.95 밀리몰)의 용액을 3 시간에 걸쳐서 가하고, 반응물을 밤새 상온으로 가온시켰다. 그 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 수성 염화암모늄 및 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시켰다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 3:1)하여 생성된 잔사를 농축하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.25 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.50 (d, 2H).

<실시에 OOOO>

4-히드록시-6,6-디페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온

신선하게 증류된 THF 25 ml를 질소 분위기하에서 빙욕 중에서 냉각시키고 나서 수소화나트륨 (660 mg, 16.5 밀리몰)(60 % 분산액)으로 충전시켰다. 이 현탁액을 메틸 아세토아세테이트 (1.89 g, 16.3 밀리몰)로 처리하고, 이 반응물을 10 분 동안 교반하였다. n-부틸리튬(헥산 중의 1.6 M의 10.3 ml, 16.5 밀리몰)을 적가하고, 반응물을 30 분 동안 교반하였다. 이 때, THF 20 ml 중의 1,5-디페닐-3-펜타논(3.10 g, 13 밀리몰)(문헌[Ram and Spicer, Tetrahedrom Lett, 1988, 29(31), 3741])을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 4 시간 후, 물 100 ml를 가하고 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 디에틸 에테르로 추출하고, 유기물을 제거하였다. 수층을 냉각시키고, 침전물이 생성될 때까지 50 % H OAc로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이러한 유기물을 포화된 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.0 (d of d, 4H), 2.65 (m, 6H), 5.0 (s, 1H), 7.15-7.35 (m, 10H), 11.4 (bs, 1H).

<실시에 PPPP>

4-히드록시-6-(3-메틸-부틸)-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온

메틸 아세토아세테이트 (2.56 g, 22 밀리몰), 오일 중의 60 % NaH 분산액 (0.97 g, 24.2 밀리몰), 헥산 중의 1.6M n-부틸 리튬 14.4 ml(23.1 밀리몰), 6-메틸-1-페닐-헵탄-3-온(문헌[A.Katritzky, et al. J. Org. Chem. 1995, 60(23), 7605])(4.5 g, 22.0 밀리몰) 및 THF 60 ml를 사용하여 일반적인 방법 5에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 케톤을 가한 후, 반응물을 0 °C에서 90 분 동안 교반하고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 물(400 ml)을 격렬히 교반하면서 서서히 가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 일반적인 방법 6과 같이 워크-업하였다. 생성물을 에테르로 분쇄하여 융점 99 내지 100.5 °C의 고체를 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89-0.92 (d,d, 6H), 1.24-1.32 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.64-1.83 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.68-2.77 (m,s, 4H), 3.42 (s, 2H), 7.16-7.32 (m, 5H).

<일반적인 방법 9>

적당한 디히드로피론 중간체(1 당량)를 반응 플라스크에 가하고, DMF(디히드로피론 밀리몰당 1 내지 12 ml)를 가하였다. 탄산 칼륨(K_2CO_3) (4 내지 8 당량), 그 후 적당한 티오토실레이트 시약(1.1 내지 1.5 당량)을 가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다(2.5 시간 내지 밤새). 반응물을 에틸 아세테이트 및 1 N HCl 또는 포화된 수성 NH_4Cl 의 혼합물 중에 부유으로써 워킹 업하였다. 층을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고 농축하였다.

<실시에 QQQQ>

3-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 tert-부틸 에스테르

THF 125 ml 중의 디이소프로필아민(44.8 ml, 320 밀리몰)을 -15 °C로 냉각시켰다. 1.6 M n-부틸리튬(200 ml, 320 밀리몰)을 20 분에 걸쳐서 가하였다. 용액을 -40 °C로 냉각시키고 20 분 동안 교반하였다. THF 90 ml 중의 Tert-부틸 아세테이트(43 ml, 320 밀리몰)을 30 분에 걸쳐서 가하고, 반응물을 -40 °C에서 30 분 동안 교반하였다. THF 125 ml 중의 실시예 F로부터의 1-(4-벤질옥시-페닐)-4-메틸-펜탄-3-온(21.0 g, 100 밀리몰)을 10 분에 걸쳐서 가하고, 반응물을 -40 °C에서 5 분 동안 교반하였다. 아세트산(40 ml, 700 밀리몰)을 가하고 반응물을 실온으로 가온시켰다. 반응물을 건조시키고, 생성물을 에틸 아세테이트 및 포화 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 유기층을 물, 5 % NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 이를 건조(MgSO_4)시키고 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 RRRR>

3-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산

메탄올 150 ml 중에 실시예 QQQQ로부터의 3-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 tert-부틸 에스테르(28 g, 70.3 밀리몰)을 용해시킴으로써 표제 화합물을 제조하였다. 물 50 ml 중에 수산화리튬(5.9 g, 140.6 밀리몰)을 가 하고, 반응물을 5 시간 동안 가열 환류시키고, 냉각하고 펌프하여 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 물 및 에테르 사이에 분배하였다. 수층을 데칸팅하고, 1 N HCl로 산성화하고, 침전물을 여과하고 진공하에서 건조하여 융점 97 내지 98 °C의 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 SSSS>

3-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 메틸 에스테르

실시예 RRRR로부터의 3-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 (10.1 g, 29.5 밀리몰), 메탄올 300 ml 및 H_2SO_4 0.2 ml의 용액을 3 일 동안 환류시켰다. 반응물을 건조시키고, 에틸 아세테이트 및 5 % NaHCO_3 사이에 분배하였다. 용액을 건조(MgSO_4)시키고 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 TTTT>

(S)-3-히드록시-3-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-4-메틸펜탄산 메틸 에스테르

실시예 SSSS로부터의 3-[2-(4-벤질옥시-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 메틸 에스테르(8.6 g, 24.2 밀리몰), 목탄상의 20 % Pd 3 g 및 THF:메탄올 1:1 100 ml를 사용하여 일반적인 방법 4에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조질의 화합물을 헥산-에틸 아세테이트로부터 재결정하여 라세미 표제 화합물(융점 89 내지 91 °C)을 얻었다. 표제 화합물은 90 % 헥산, 10 % 이소프로판올 및 0.1 % 트리플루오로아세트산으로 용출시키는 반-정제 키랄셀 OD 컬럼상의 분해로 얻어졌다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 1.68-1.85 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.53 (dd, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.63 (br s, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.97 (br s, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.03 (d, 2H).

<실시예 UUUU>

(S)-3-히드록시-3-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-4-메틸-펜탄산

실시예 TTTT로부터의 (S)-3-히드록시-3-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-4-메틸펜탄산 메틸 에스테르(0.57 g, 2.15 밀리몰)을 메탄올 30 ml 중에 용해시킴으로써 표제 화합물을 제조하였다. 물 10 ml 중에 수산화리튬(0.18 g, 4.29 밀리몰)을 가하고, 반응물을 1 시간 동안 가열 환류시키고, 냉각하고 펌프하여 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 물 및 에테르 사이에 분배하였다. 수층을 데칸팅하고, 1 N HCl로 산성화하고, 에테르로 추출하였다. 용액을 건조(MgSO_4)시키고 농축하여 융점 137 내지 140 °C의 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 VVVV>

비스[3-메톡시-3-옥소프로파노에이트(1-)-O,O']마그네세이트

THF 10 ml 중의 모노에틸 말로네이트(0.7 g, 5.25 밀리몰)를 -78 °C로 냉각시키고, 디부틸 마그네슘(1.5 ml, 1.5 밀리몰)을 가하고, 반응물을 -78 °C에서 10 분 동안 교반한 후, 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 용액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 WWWW>

(S)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 UUUU로부터의 (S)-3-히드록시-3-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-4-메틸-펜탄산(0.45 g, 1.78 밀리몰), T HF 10 ml 및 CDI (0.58 g, 3.58 밀리몰)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 실시에 VVVV로부터의 비스[3-에톡시-3-옥소프로파노에이트(1-)-O,O']마그네세이트(1.5 g, 5.2 밀리몰)에 가하고, 반응물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 반응물을 농축시킨 후, 잔사를 에틸 아세테이트 및 1 N HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고 농축하였다.

일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 THF 10 ml 및 0.1 N NaOH 150 ml를 사용하여 조 생성물의 고리화를 수행하였다. CH₂Cl₂:메탄올 98:2로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.83 (d, 3H), 0.86 (d, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.25 (d of ABX q, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.53 (d of ABX q, 1H), 4.89 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 9.1 (br s, 1H).

<실시에 XXXX>

3-(3-벤질옥시-페닐)-프로판산

3-(3-히드록시페닐)프로피온산(100 g, 0.601 밀리몰) 및 무수 K₂CO₃을 아세톤 1000 ml 중에 용해시켰다. 이 슬러리에 벤질 브로마이드 (150.1 ml, 1.262 밀리몰)를 적가하였다. 첨가를 종결한 후, 슬러리를 밤새 가열 환류시켰다. 반응물을 TLC에 의해서 모니터링하였으며, 반응은 아침에 완료되지 않은 것으로 나타났다. 또다른 분량의 벤질 브로마이드 (20 ml, 0.168 밀리몰)를 가하고, 반응물을 부가적인 2 시간 동안 환류시켰다. 반응이 2 내지 5 시간 정도에서 완결되는 것을 보였다. 슬러리를 실온으로 냉각시키고, 소결 유리 깔대기를 통하여 여과시켰다. 필터 조각을 아세톤으로 세척하고 모액을 진공하에서 건조시킨 후 점성 오일이 남았다.

조생성물을 300 ml의 THF 및 150 ml의 메탄올 중에 용해시켰다. 이 용액에 수산화리튬 일수화물(62.94 g, 1.5 몰)을 가하고, 이 용액을 TLC에 의해 완료될 때까지 실온에서 교반하였다. 이 슬러리를 소결 유리 깔대기를 통하여 여과시킨 후, 생성물의 리튬염을 모았다. 조각을 THF로 세척하고 공기 건조시키고 산성이 될때까지 1N HCl 중에서 슬러리화하였다. 이어서, 산을 여과하고, 밤새 건조시켰다. 그 후, 생성물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 진공하에서 제거하고, 헥산을 가하고 생성물이 고상화될 때까지 스트립핑하였다. 그 후, 고상물을 헥산 중에서 슬러리화시키고, 소결 유리 깔대기상에 모아서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.70 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.87 (br m, 3H), 7.25 (br m, 1H), 7.42 (br m, 5H).

<실시에 YYYY>

3-(3-벤질옥시-페닐)-1-시클로펜틸-프로판-1-온

실시에 XXXX로부터의 3-(3-벤질옥시-페닐)-프로판산(5 g, 19.5 밀리몰)을 티오닐 클로라이드(20 ml) 중에 용해시키고, 2 시간 동안 환류시켰다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압하에서 제거하고, 탄소 테트라클로라이드를 가하고, 임의의 과량의 티오닐 클로라이드를 제거하기 위해서 감압하에서 여러번 제거하였다. 생성되는 오일을 신선하게 증류된 THF 50 ml 중에 용해시키고, MnCl₂ (0.49 g, 3.9 밀리몰) 및 LiCl(0.331 g, 7.8 밀리몰)을 가하였다. 이를 질소하의 실온에서 균질해질 때까지 교반시켰다. 그 후, 용액을 빙욕 중에서 0 °C로 냉각시키고, 에테르 중의 2.0 M 시클로펜틸 마그네슘 클로라이드(11.0 ml, 22 밀리몰)를 0.5 시간에 걸쳐 용액 중에 적가하였다. 첨가가 끝난 후 10 분 동안 반응물을 교반하고, 1 N HCl 및 염수로 켄칭하여 산성이 되었다. 유기물을 에틸 아세테이트로 추출하고 나서, 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트:헥산(3:7)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 점성 오일인 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.54-1.80 (br m, 9H), 2.76 (m, 2H), 2.80 (m, 모호함, 1H), 2.86 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.81 (br m, 3H), 7.21 (br m, 1H), 7.43 (br m, 5H).

<실시에 ZZZZ>

6-[2-(3-벤질옥시-페닐)-에틸]-6-시클로펜틸-4-히드록시-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 YYYY로부터의 3-(3-벤질옥시-페닐)-1-시클로펜틸-프로판-1-온(3.3 g, 11.3 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (2.45 mL, 22.7 밀리몰), 무기 오일 중의 60 % NaH 분산액 (0.93 g, 23.2 밀리몰), n-부틸리튬 14.5 ml(1.6 M, 23.2 밀리몰) 및 THF 40 ml를 사용하여 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 HOAc 5 ml로 켄칭시키고, 혼합물을 통상적인 방법으로 워킹 업하였다.

조질의 알돌 생성물, THF 85 ml 및 0.1 N NaOH 600 ml를 사용하여 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 상기 조

질의 생성물을 고리화하였다. 생성물을 에틸 아세테이트:헥산:CH₂Cl₂ (1:1:1)의 혼합물로 용출시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 생성물을 수율 85 %로 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.3-1.7 (m, 8H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.3 (t, 1H), 2.4-2.6 (m, 2H, DMSO에 의해 부분적으로 모호함), 3.2-3.4 (q, 2H, 물에 의해 부분적으로 모호함), 4.95 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.75-6.85 (m, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.3-7.45 (m, 5H).

<실시에 AAAAA>

6-시클로펜틸-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-온

실시에 ZZZZ로부터의 6-[2-(3-벤질옥시-페닐)-에틸]-6-시클로펜틸-4-히드록시-5,6-디히드로-피란-2-온(2.92 g, 7.4 밀리몰)을 일반적인 방법 4에 따라서 수소 첨가하여 벤질 보호기를 제거하여 다량의 생성물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.3-1.7 (m, 8H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.35 (t, 1H), 2.4-2.6 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 6.55-6.6 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 9.25 (s, 1H), 11.35 (s, 1H).

<실시에 BBBBB>

5-(3-벤질옥시-페닐)-3-시클로펜틸-3-히드록시-펜탄산 tert-부틸 에스테르

디이소프로필아민(9.56 ml, 68.2 밀리몰)을 신선하게 증류된 THF 30 ml 중에 용해시키고, 드라이아이스/아세톤 욕에서 -15 °C로 냉각시켰다. 헥산 중의 1.6 M n-부틸리튬(42.7 ml, 68.2 밀리몰)을 20 분에 걸쳐서 적가하였다. 이어서 용액을 -40 °C로 냉각시키고 20분 동안 교반하였다. Tert-부틸 아세테이트(9.2 ml, 68.2 밀리몰)을 신선하게 증류된 THF 20 ml 중에 용해시키고, 30 분에 걸쳐서 -40 °C의 용액에 적가하였다. 첨가가 끝난 후, 이를 -40 °C에서 30 분 동안 더 교반하였다. 실시에 YYYYY로부터의 3-(3-벤질옥시-페닐)-1-시클로펜틸-프로판-1-온 (10.51 g, 34.1 밀리몰)을 신선하게 증류된 THF 35 ml 중에 용해시키고, 재빨리 -40 °C의 용액 가하되, 온도가 -40 °C를 넘지 않도록 하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였고, 5 분 내에 종결되는 것을 나타내었다. 용액을 중화시키기 위해서 빙초산(20 ml)을 적가하고, 실온으로 가온시켰다. 대부분의 THF를 감압하에서 제거하고 에틸 아세테이트 중에 남아있는 유기물을 용해시켰다. 유기물을 염수, 포화된 중탄산나트륨 및 다시 염수로 세척하였다. 유기물을 건조(MgSO₄)시키고 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 실리카겔상의 플래쉬 크로마토그래피(85 % 헥산:15 % 에틸 아세테이트로 용출시킴)하여 점성 오일인 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 1.47-1.69 (br m, 8H), 1.83 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.46 (ABXq의 d, 1H), 2.49(ABXq의 d, 1H), 2.63 (m, 2H), 3.78 (br s, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.82 (br m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.32-7.46 (br m, 5H).

<실시에 CCCCC>

(S) 5-(3-벤질옥시-페닐)-3-시클로펜틸-3-히드록시-펜탄산 tert-부틸 에스테르

실시에 BBBBB의 에난티오머를 유속 1 ml/분에서 95 % 이소-옥탄/5 % 이소프로판올로 용출시키는 키랄셀 OD 칼럼상에서 분해하였다. 이러한 조건에서, 두 개의 에난티오머가 체류 시간 7.75 분 및 9.60 분에서 검출되었다(214 nm).

<실시에 DDDDD>

(S) 5-(3-벤질옥시-페닐)-3-시클로펜틸-3-히드록시-펜탄산

실시에 CCCCC의 (S) 5-(3-벤질옥시-페닐)-3-시클로펜틸-3-히드록시-펜탄산 tert-부틸 에스테르(1.6 g, 3.8 밀리몰)을 메탄올 20 ml 중에 용해시킴으로써 표제 화합물을 제조하였다. 물 5 ml 중에 수산화리튬(0.32 g, 7.6 밀리몰)을 가하고, 반응물을 밤새 가열 환류시키고, 냉각하고 펌프하여 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 물 및 에테르 사이에 분배하였다. 수층을 데칸팅하고, 1 N HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조(MgSO₄)시키고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.3-1.7 (m, 8H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.3 (t, 1H), 2.45-2.7 (m, 4H), 5.1 (s, 2H), 6.75-6.85 (m, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.3-7.45 (m, 5H).

<실시에 EEEEE>

(S)-6-[2-(3-벤질옥시-페닐)-에틸]-6-시클로펜틸-4-히드록시-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 DDDDD로부터의 (S) 5-(3-벤질옥시-페닐)-3-시클로펜틸-3-히드록시-펜탄산(0.92 g, 2.51 밀리몰), THF 30 ml 및 CDI (0.49 g, 3.02 밀리몰)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 실시에 VVVV로부터의 비스[3-에톡시-3-옥소프로파노에이트(1-)-O,O']마그네세이트(2.15 g, 7.5 밀리몰)에 가하고,

반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시킨 후, 잔사를 에틸 아세테이트 및 1 N HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고 농축하였다.

일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 THF 10 ml 및 0.1 N NaOH 150 ml을 사용하여 조 생성물의 고리화를 수행하였다. CH₂Cl₂:메탄올 98:2로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.4-1.8 (m, 8H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.15 (t, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (q, 2H), 3.4 (q, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.75-6.85 (m, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.3-7.45 (m, 5H).

<실시에 FFFFF>

(S)-6-시클로펜틸-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 EEEEE에서 제조된 (S)-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-6-시클로펜틸-4-히드록시-5,6-디히드로-피란-2-온(0.64 g, 1.63 밀리몰), 목탄상의 20 % Pd 0.1 g 및 THF 16 ml을 사용하여 일반적인 방법 4에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. CH₂Cl₂:메탄올(97.5:2.5)로 용출시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.3-1.7 (m, 8H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.35 (t, 1H), 2.4-2.6 (m, 4H), 4.95 (s, 1H), 6.55-6.6 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 9.25 (s, 1H), 11.35 (s, 1H).

<실시에 GGGGG>

5-(4-아미노-페닐)-2-메틸-펜탄-3-온

2-메틸-5-(4-니트로-페닐)-펜탄-3-온(문헌[Y. Hang, L. Shi, S. Li, Synthesis, 1988, 975-977]) 13.6 g (62 밀리몰), THF 400 ml 및 라니 니켈(2.6 g)의 혼합물을 수소 압력(24 psi) 중에서 25 °C에서 56 시간 동안 흔들었다. 촉매를 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.01 (d, 6H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.65-2.83 (m, 4H), 3.55 (br s, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.92 (d, 2H).

<실시에 HHHHH>

[4-(4-메틸-3-옥소-펜틸)-페닐]-카르복산 벤질 에스테르

아세트니트릴 100 ml 중의 실시에 GGGGG에서 제조된 5-(4-아미노-페닐)-2-메틸-펜탄-3-온 (11.9 g, 62 밀리몰)의 용액을 세슘 카르보네이트(24.3 g, 75 밀리몰)로 처리하고, 혼합물을 50 °C에서 15분 동안 교반하였다. 벤질 클로로포르메이트(10.7 ml, 75 밀리몰)을 모두 한꺼번에 가하고, 이 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(EtOAc) 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시키고 농축하였다. 생성물을 에틸 아세테이트:헥산(30:70)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.01 (d, 6H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.67-2.82 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 6.58 (br s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.25-7.38 (m, 7H).

<실시에 IIIII>

3-[2-(4-벤질옥시카르보닐아미노-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 벤질 에스테르

건조 THF 100 ml 중의 디이소프로필아민(21.9 ml, 156 밀리몰)의 용액을 질소하에서 -40 °C로 냉각시키고, 1.2 M n-부틸리튬(125 ml, 150 밀리몰)을 적가하고 나서 30 분 동안 교반하였다. 이 용액에 건조 THF 70 ml 중의 벤질 아세테이트(22.5 g, 150 밀리몰)의 용액을 가하였다. 혼합물을 -40 °C에서 45분 동안 교반하고, 실시에 HHHHH에서 제조된 [4-(4-메틸-3-옥소-펜틸)-페닐]-카르복산 벤질 에스테르 (16.2 g, 50 밀리몰)의 용액으로 빠른 속도로 처리하였다. 첨가가 끝난 후, 반응 혼합물을 -40 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 아세트산 50 ml을 가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 에틸 아세테이트 및 물을 가하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시켰다. 에틸 아세테이트:헥산(40:60)으로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제한 잔사를 농축하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88-0.91 (t, 6H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 1H), 2.46-2.61 (m, 4H), 3.52 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.24-7.38 (m, 12H).

<실시에 JJJJJ>

(S)-3-[2-(4-벤질옥시카르보닐아미노-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 벤질 에스테르

실시에 IIIII에서 제조된 (+/-)-3-[2-(4-벤질옥시카르보닐아미노-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 벤질 에스테르(13.5 g, 28 밀리몰)을 키랄 크로마토그래피 HPLC법에 의해서 그의 에난티오머로 분리하였다. 사용된 칼럼은 키랄셀 AD 프렉스-칼럼(2 cm x 25 cm, 10 미크론 입자 크기)이었다. 이동상은 36 % IPA 및 64 % 헵탄으로 이루어졌다. 유속은 9 내지 11 ml/분이었다. 파장은 275 nm에서 모니터링하였다. 주입 크기는 라세미성 물질 200 mg(0.4 밀리몰)을 포함하는 10 ml의 이동상이었다. S-에난티오머(피크 1)는 26 분에 용출되기 시작하여 10분 동안 수집하였으며, 두개의 50 ml 분획으로 구성되었다. 제1 피크의 꼬리 및 제2 피크의 머리를 포함하는 36 내지 38 분 사이에 수집되었다. R-에난티오머(피크 #2)는 15 분(38 내지 53 분) 동안 수집하였고, 3 개의 50 ml 분획으로 이루어졌다. 이러한 공정을 여러번 반복하고, 피크 #1의 분획을 모아서 그의 용매를 진공에서 제거하였다. 얻어진 결정질 고체를 에테르 중에서 슬러리화하고 헥산으로 분쇄하였다. 고상물을 여과하고 건조시켜 백색 결정 고상물의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (t, 6H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 1H), 2.49 (d of abq, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.57 (d of abq, 1H) 3.51 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.24 (d, 2H). CDCl_3 에 의해 부분적으로 모호함, 2H), 7.27-7.39 (m, 10H).

<실시에 KKKKK>

(S)-3-[2-(4-아미노-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산

실시에 JJJJJ에서 제조된 (S)-3-[2-(4-벤질옥시카르보닐아미노-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산 벤질 에스테르(4.11 g, 8.6 밀리몰), 탄소상 20 % Pd 0.5 g 및 THF 100 ml을 파르(Parr) 웨이커에 각각 충전시켰다. 그 후, 반응기를 수소 가스(50 psi)로 충전시키고 3 시간 동안 흔들었다. 반응물을 소결 유리 깔대기를 통하여 여과시키고, 진공하에서 그의 용매를 스트리핑하고, 감압하에서 건조시킨 후 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.64 (t, 6H), 1.41-1.48 (m, 2H), .52-1.57 (m, 1H), 2.13 (d of abq, 1H), 2.19 (d of abq, 1H), 2.21-2.27 (m, 2H), 6.28 (d, 2H), 6.62 (d, 2H).

<실시에 LLLLL>

(S)-(3-[2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산

실시에 KKKKK에서 제조된 (S)-3-[2-(4-아미노-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산(2.2 g, 8.7 밀리몰) 및 무수 THF (50 ml)를 둥근 바닥 플라스크에 충전시켰다. 생성되는 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.0 g, 9.15 밀리몰)를 충전시키고, 생성되는 용액을 밤새 환류시켰다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에서 그의 용매를 스트리핑하였다. 생성되는 잔사를 소량의 에테르 중에 용해시키고, 헥산으로 분쇄하였다. 고체를 여과하고 건조시킨 후 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (t, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.41 (d of abq, 1H), 2.48 (d of abq, 1H), 2.55-2.61 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.21 (d, 2H).

<실시에 MMMMM>

(S)-(5-[2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-에틸]-5-히드록시-6-메틸-3-옥소-헵탄산 에틸 에스테르

실시에 LLLLL에서 제조된 (S)-(3-[2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-에틸]-3-히드록시-4-메틸-펜탄산(1.1 g, 3.12 밀리몰) 및 무수 THF 25 ml을 둥근 바닥 플라스크에 충전시켰다. 이 용액에 CDI (1.0 g, 6.24 밀리몰)를 가하였다. 이 용액을 실온에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 실시에 VVVV로부터의 비스[3-에톡시-3-옥소프로파노에이트(1-)-O,O']마그네세이트(1.78 g, 6.24 밀리몰)에 가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 및 염수로 켄칭시키고 나서, 에틸 아세테이트(3X)로 추출하였다. 유기물을 합하여 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시키고 진공에서 용매를 스트리핑하였다. 잔사를 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(60 % 헥산/40 % 에틸 아세테이트)하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93 (t, 6H), 1.25 (t, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.67 (d of abq, 1H), 2.72 (d of abq, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.21 (d, 2H).

<실시에 NNNNN>

(S)-({4-[2-(4-히드록시-2-이소프로필-6-옥소-3,6-디히드로-2H-피란-일)-에틸]-페닐}-카르복산 tert-부틸 에스테르

실시에 MMMMM에서 제조된 (S)-(5-[2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-에틸]-5-히드록시-6-메틸-3-옥소-헵탄산 에틸 에스테르 (2.9 g, 6.90 밀리몰) 및 THF 25 ml을 둥근 바닥 플라스크에 충전시키고, 반응물을 밤새 교반하였다. 다음날, 수용액을 에테르로 세척하고 포화된 염화암모늄 용액을 가하여 pH 6.5로 산성화하였다. 생성되는 침전물을 에틸 아세테이트(3X)로 추출하였다. 유기물을 합하여 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시켰다. 감압하에

용매를 제거하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (dd, 6H), 1.51 (s, 9H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.69 (d of abq, 1H), 2.76 (d of abq, 1H), 3.41 (s, 2H), 6.43 (br s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.26 (d, 2H).

<실시예 OOOOO>

(S)-((4-{2-[5-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술파닐)-4-히드록시-2-이소프로필-6-옥소-3,6-디히드로-2H-피란-2-일]-에틸}-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르

실시예 NNNNN에서 제조된 (S)-({4-[2-(4-히드록시-2-이소프로필-6-옥소-3,6-디히드로-2H-피란-일)-에틸]-페닐}-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.20 g, 3.2 밀리몰) 및 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (1.22 g, 3.35 밀리몰), K_2CO_3 (1.76 g, 12.80 밀리몰) 및 DMF 5.0 ml를 둥근 바닥 플라스크에 충전시켰다. 반응물을 질소 블랭킷 하에서 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(20 ml) 그 후, 1.0 N NaOH (20 ml)로 켄칭하였다. 수성 염기를 에테르로 세척하고, 포화 NH_4HPO_4 로 pH 7.0로 산성화하였다. 생성되는 침전물을 에틸 아세테이트(3X)로 분배하였다. 유기물을 합하여 염수(2X)로 세척하고, 건조(MgSO_4)시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 높은 진공 하에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (dd, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 1.92-1.97 (m, 2H), 1.98-2.20 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.78 (d of abq, 1H), 2.93 (d of abq, 1H), 4.13 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 9.22 (br s, 1H).

<실시예 PPPPP>

[4-(4-메틸-3-옥소-펜틸)-페닐]-카르복산 1,1-디메틸에틸 에스테르

실시예 GGGGG에서 제조된 5-(4-아미노-페닐)-2-메틸-펜탄-3-온 (1.5 g, 7.8 밀리몰), 디-t-부틸디카르보네이트 (1.9 g, 8.7 밀리몰) 및 THF 30 ml의 용액을 50 °C로 밤새 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시킨 후, 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 헥산:에틸 아세테이트 4:1로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.01 (d, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.50 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.22 (m, 2H).

<실시예 QQQQQ>

{4-[2-(4-히드록시-2-이소프로필-6-옥소-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)-에틸-페닐]-카르복산 1,1-디메틸에틸 에스테르

실시예 PPPPP에서 제조된 [4-(4-메틸-3-옥소-펜틸)-페닐]-카르복산 1,1-디메틸에틸 에스테르(2.1 g, 7.2 밀리몰), 메틸 아세토아세테이트 (2.1 g, 18.1 밀리몰), 60 % NaH (0.80 g, 20 밀리몰) 및 THF 중의 n-부틸리튬 14 ml (1.5 M, 21 밀리몰)로부터 일반적인 방법 6에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 조질의 상태에서 다음 단계에 사용하였다.

THF 50 ml 및 1 N NaOH 500 ml을 사용하여 일반적인 방법 7에서 서술된 바와 같이 상기 얻어진 잔사(2.9 g, 7.2 밀리몰)를 고리화하였다. pH 5.5로 산성화한 후, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. CH_2Cl_2 중의 2 % 메탄올로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0.84 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.83 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.25 (d of ABX q, 1H), 2.47 (m, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 2H), 2.54 (d of ABX q, 1H), 4.91 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 9.17 (br s, 1H), 11.3 (br s, 1H).

<참고 제제 A>

3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐술파닐)-4-히드록시-6,6-디페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 OOOO에서 제조된 4-히드록시-6,6-디페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온 (233 mg, 0.7 밀리몰), 실시예 LLL에서 제조된 2-tert-부틸-5-메틸페닐-p-톨루엔티오술폰레이트(290 mg, 0.84 밀리몰, 1.2 당량), 탄산칼륨 (400 mg, 2.8 밀리몰, 4 당량) 및 DMF (8 ml)를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 밤새 질소 분위기 하에서 밤새 교반하고, 통상적인 방법으로 워킹 업하였다. 잔사를 1:1의 에틸 아세테이트: CH_2Cl_2 로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<참고 제제 B>

3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐술파닐)-4-히드록시-6-페네틸-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온,(+/-)

4-히드록시-6-페네틸-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온 (미국 특허 출원 08/319,820)(0.40 g, 1.35 밀리몰), 실시예 LLLL에서 제조된 2-tert-부틸-5-메틸페닐-p-톨루엔티오술포네이트(0.05 g, 1.50 밀리몰), NEt₃ (0.20 ml, 1.4 밀리몰), NaHCO₃ (1.13 g, 13 밀리몰) 및 에탄올 25 ml의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔사를 CHCl₃ 및 포화 NH₄Cl 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시키고 농축하였다. 잔사를 4:1의 헥산:에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 융점 71 내지 74 °C의 표제 화합물을 얻었다.

<참고 제제 C>

3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐술파닐)-4-히드록시-6-(3-메틸-부틸)-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온

25 ml 반응 플라스크에 무기 오일 중의 60 % NaH 분산액 (42 mg, 1.04 밀리 몰)을 가하고, 이를 헥산으로 세척하였다 (2 x 20 ml). THF(15 ml)을 가하고 반응물을 0 °C로 냉각시켰다. 실시예 PPP에서 제조된 4-히드록시-6-(3-메틸-부틸)-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온 (150 mg, 0.52 밀리몰)을 가하여 0 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 실시예 LLLL에서 제조된 2-tert-부틸-5-메틸페닐-p-톨루엔티오술포네이트(174 mg, 0.52 밀리몰)를 가하여 실온에서 5 일 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 2 N HCl 중에 부어서 워킹 업하였다. 층을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 건조(MgSO₄)시키고 농축하였다. 조생성물을 CH₂Cl₂:메탄올(99:1 내지 98:2)으로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 융점 46 내지 50 °C의 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 1>

3-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐술파닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온,(+/-)

실시예 KK에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온(0.5 g, 2.03 밀리몰), 실시예 BBBB에서 제조된 톨루엔 4-티오술포산 S-[2-tert-부틸-4-(2-메톡시메톡시-에톡시)-5-메틸-페닐]에스테르 (0.91 g, 2.03 밀리몰), 무수 K₂CO₃ (1.0 g) 및 DMF 5 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조생성물을 에틸 아세테이트:헥산(1:4 그 후, 1:1)으로 용출시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하였다. m.p. 88-90 °C ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.83-2.0 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.45-2.61 (m, 2H), 2.78 (d of ABX q, 1H), 2.97 (d of ABX q, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 9.14 (s, 1H), 11.86 (br s, 1H).

상기 단락의 3-[2-tert-부틸-4-(2-메톡시메톡시-에톡시)-5-메틸-페닐술파닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.125 g, 0.24 밀리몰), THF 2 ml, 메탄올 2 ml 및 농축 HCl 2 ml을 사용하여 보호기를 제거하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 에테르로부터 분쇄시켜 융점 203 내지 205 °C의 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.86-2.0 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.47-2.58 (m, 2H), 2.75 (d of ABX q, 1H), 2.94 (d, of ABX q, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.81 (br s, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 9.17 (s, 1H).

<실시예 2>

3-[2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술파닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온,(+/-)

실시예 LL에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온(0.15 g, 0.41 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술포산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (0.16 g, 0.45 밀리몰), 무수 K₂CO₃ (0.5 g) 및 DMF 3 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조생성물을 에틸 아세테이트:헥산(1:4 그 후, 4:1)으로 용출시키는 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 융점 116 내지 118 °C의 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.92 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.89 (s, 3H), 1.92-2.0 (t, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.35-2.6 (m, 2H), 2.75 (d of ABX q, 1H), 2.97 (d, ABX q, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.94 (br s, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.28 (s, 1

H), 9.15 (s, 1H), 11.97 (br s, 1H).

<실시예 3>

에틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰닐}-페닐 에스테르,(+/-);

실시예 KK에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온(0.075 g, 0.27 밀리몰), 실시예 VVV에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-에틸술폰파모일옥시-5-메틸-페닐)에스테르 (0.12 g, 0.27 밀리몰), 무수 K_2CO_3 (0.15 g) 및 DMF 2 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트:헥산(1:4 그 후, 4:1)으로 용출시키는 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 102 내지 104 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.14 (t, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.97 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 2.82 (d of ABX q, 1H), 3.01 (d of ABX q, 1H), 3.14 (m, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 9.17 (s, 1H).

<실시예 4>

디메틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰닐}-페닐 에스테르,(+/-)

실시예 KK에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온(0.15 g, 0.62 밀리몰), 실시예 UUU에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-(디메틸술폰파모일옥시-5-메틸-페닐)에스테르 (0.29 g, 0.62 밀리몰), 무수 K_2CO_3 (0.25 g) 및 DMF 3 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트:헥산(1:4 그 후, 4:1)으로 용출시키는 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 181 내지 183 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.44 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.96 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 2.81 (d of ABX q, 1H), 2.94 (s, 6H), 3.04 (d of ABX q, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

<실시예 5>

3-[2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐술폰닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온,(+/-)

실시예 LL에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온(0.15 g, 0.41 밀리몰), 실시예 BBBB에서 제조된 톨루엔 4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(2-메톡시메톡시-에톡시)-5-메틸-페닐]에스테르 (0.28 g, 0.62 밀리몰), 무수 K_2CO_3 (0.5 g) 및 DMF 2 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조생성물을 에틸 아세테이트:헥산(1:4 그 후, 1:1)으로 용출시키는 플래쉬 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

상기 제조된 3-[2-tert-부틸-4-(2-메톡시메톡시-에톡시)-5-메틸-페닐술폰닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.12 g, 0.22 밀리몰), THF 2 ml, 메탄올 2 ml 및 농축 HCl 2 ml을 사용하여 보호기를 제거하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 에테르로부터 분쇄시켜 융점 90 내지 92 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.92 (d, 3H), 0.96 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.81 (s, 3H), 1.93 (t, 2H), 2.43-2.56 (m, 2H), 2.72 (d of ABX q, 1H), 2.81 (d of ABX q, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.81 (br s, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 9.14 (s, 1H), 11.86 (br s, 1H).

<실시예 6>

tert-부틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰닐}-2-메틸-페닐 에스테르,(+/-)

실시예 KK에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온(0.15 g, 0.62 밀리몰), 실시예 YYY에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-tert-부틸술폰파모일-5-메틸-페닐)에스테르 (0.3 g, 0.62 밀리몰), 무수 K_2CO_3 (0.25 g) 및 DMF 2 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 잔사를 에틸 아세테이트:헥산(1:4 그 후, 95:5)으로 용출시키는 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 108 내지 110 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.33 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.5 (s, 9H), 1.94 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 2.81 (d of ABX q, 1H), 3.01 (d of ABX q, 1H)

), 6.67 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

<실시예 7>

6-부틸-3-[2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술파닐]-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온,(+/-)

실시예 MM에서 제조된 6-부틸-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온(0.2 g, 0.69 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (0.28 g, 0.76 밀리몰), 무수 K_2CO_3 (0.25 g) 및 DMF 3 ml를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조생성물을 에틸 아세테이트:헥산(3:7 그 후, 4:1)으로 용출시키는 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 용점 128 내지 130 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.89 (t, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.64 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.83 (d of ABX q, 1H), 2.94 (d of ABX q, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.97 (br s, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.0 (br s, 1H).

<실시예 8>

에틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술파닐}-2-메틸-페닐 에스테르

실시예 NN에서 제조된 6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온(156 mg, 0.499 밀리몰), 실시예 VVV에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-에틸술파모일옥시-5-메틸-페닐)에스테르 (250 mg, 0.546 밀리몰), K_2CO_3 (303 mg, 2.195 밀리몰) 및 DMF 4 ml를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하고 나서 통상적인 방법으로 워킹 업하였다. 조생성물을 CH_2Cl_2 : 메탄올(98:2 내지 97:3)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물을 무정형 고상물로서 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0-2.1 (m, 16H), 1.55 (s, 9H), 2.00 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 6.70-6.78 (d, s, 3H), 6.93 (d, 2H), 7.29 (s, 1H).

<실시예 9>

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술파닐)-6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 NN에서 제조된 6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온(156 mg, 0.499 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (250 mg, 0.546 밀리몰), K_2CO_3 (303 mg, 2.195 밀리몰) 및 DMF 4 ml를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하고 나서 통상적인 방법으로 워킹 업하였다. 조생성물을 CH_2Cl_2 : 메탄올(98:2)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물을 용점 138 내지 139 °C의 고상물로서 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0-2.1 (m, 13H), 1.58 (s, 9H), 2.03 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 3H), 3.05 (d, 1H), 4.6 (s, 2H), 6.69-6.74 (d, s, 3H), 6.98 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).

<실시예 10>

3-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐술파닐)-6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 NN에서 제조된 6-시클로헥실-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온(210 mg, 0.664 밀리몰), 실시예 RRR에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐)에스테르 (256 mg, 0.730 밀리몰), K_2CO_3 (367 mg, 2.655 밀리몰) 및 DMF 4 ml를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 나서 통상적인 방법으로 워킹 업하였다. 조생성물을 CH_2Cl_2 : 메탄올(98:2)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물을 용점 100 내지 103 °C의 고상물로서 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.0-2.1 (m, 13H), 1.45 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 2.5-2.6 (2H+DMSO), 2.7 (d, 1H), 2.9 (d, 1H), 6.6-6.7 (d, s, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

<실시예 11>

3-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온 모노히드로클로라이드

실시예 KK에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온(0.25 g, 1.0 밀리몰), 실시예 GGGG에서 제조된 [5-(1,1-디메틸에틸)-2-메틸-4-[[4-메틸페닐]설폰일]티오]페닐-이미도디카르보산 비스(1,1-디메틸에틸)에스테르 (0.55 g, 1.0 밀리몰), K_2CO_3 (0.31 g, 2.2 밀리몰) 및 DMF 12 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 통상적인 워킹 업 후, 얻어진 잔사를 $CHCl_3$: 메탄올(19:1)로 용출시키는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 단리된 고상물을 CH_2Cl_2 (50 ml) 중에 용해시키고, HCl 가스를 버블링시키면서 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 에테르로 분쇄시키고, 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하여 융점 158 내지 168 °C(분해)의 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.46 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.96 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.85 (d of ABX q, 1H), 3.04 (d of ABX q, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 10.14 (br s, 3H).

<실시예 12>

N-[4-[[5,6-디히드로-4-히드록시-6,6-비스[2-(4-히드록시페닐)에틸]-2-옥소-2H-피란-3-일]티오]-5-(1,1-디메틸에틸)-2-메틸페닐]-N',N'-디메틸-설파미드

실시예 PP에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.16 g, 0.46 밀리몰), 실시예 IIII에서 제조된 (4-메틸-벤젠설폰노티오산[4-[[4-디메틸아미노]설폰일]아미노)-2-(1,1-디메틸에틸)-5-메틸페닐]에스테르(0.21 g, 0.46 밀리몰), K_2CO_3 (0.14 g, 1.01 밀리몰) 및 DMF 6 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 물을 실온에서 밤새 교반하였다. 통상적인 워킹 업 후, 얻어진 잔사를 $CHCl_3$: 메탄올(19:1)로 용출시키는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제한 후, 에틸 아세테이트:에테르:헥산으로 분쇄하여 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.43 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 1.97 (m, 4H), 2.51 (m, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 4H), 2.66 (s, 6H), 2.91 (br s, 2H), 6.64 (d, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.97 (d, 4H), 7.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.15 (s, 2H).

<실시예 13>

N-(5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일설파닐}-2-메틸-페닐)-4-시아노-벤젠설폰아미드

실시예 KK에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온(0.09 g, 0.37 밀리몰), 실시예 JJJJ에서 제조된 톨루엔-4-티오설폰산 S-[2-tert-부틸-4-(4-시아노-벤젠설폰닐아미노)-5-메틸-페닐]에스테르 (0.19 g, 0.37 밀리몰), K_2CO_3 (0.11 g, 0.81 밀리몰) 및 DMF 6 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 통상적인 워킹 업 후, 얻어진 잔사를 2 % 에탄올:에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제한 후, 에틸 아세테이트:CH₂Cl₂:헥산으로 분쇄하여 표제 화합물을 얻었다. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.24 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.52 (m, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 2H), 2.75 (d of ABX q, 1H), 2.95 (d of ABX q, 1H), 6.46 (sd, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).

<실시예 14>

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 PP에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.14 g, 0.39 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오설폰산 S-(2-tert-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (0.19 g, 0.52 밀리몰), K_2CO_3 (0.22 g, 1.6 밀리몰) 및 DMF 3 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. CH₂Cl₂: 메탄올(100:0 내지 90:10)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 192 내지 194 °C의 표제 생성물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.48 (s, 9H), 1.83 (s, 3H), 2.02 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.96 (br s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 4.94 (br s, 1H), 6.68 (m, 5H), 6.99 (dd, 4H), 7.26 (s, 1H), 9.16 (s, 2H).

<실시예 15>

6-[2-(4-아미노페닐)에틸]-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 RR에서 제조된 N-{4-[2-(4-히드록시-6-옥소-2-페닐-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)-에틸]-페닐}-아세트아미드(0.23 g, 0.65밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (0.33 g, 0.90 밀리몰), K_2CO_3 (0.54 g, 3.9 밀리몰) 및 DMF 5 ml를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 빙초산(5 ml) 및 에틸 아세테이트(20 ml)중에 부었다. 통상적인 방법으로 워킹 업한 후, 잔사를 에테르로 분쇄하고 고상물을 여과하였다. 페놀티메이트 중간체를 물(30 ml), 50 % NaOH(4 ml) 및 메탄올 (5 ml) 중에 용해시키고, 18 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 포스페이트 완충액(pH 7.5) 중에 현탁시켰다. 인산으로 pH 6.8로 산성화시킨 후, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고. 건조($MgSO_4$)시키고 농축하여 표제 화합물을 얻었다. 218-221 °C 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.44 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.05-2.22 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.47 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 5H).

<실시예 16>

6,6-비스-[2-(4-아미노페닐)에틸]-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 OO에서 제조된 (1,1-디메틸에틸)[(3,6-디히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2,2-디일)비스[2,1-에탄디일-(4,1-페닐렌)]비스카르바메이트 (0.38 g, 0.69 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (0.35 g, 0.96 밀리몰), K_2CO_3 (0.58 g, 4.2 밀리몰) 및 DMF 5 ml를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 빙초산(5 ml) 및 에틸 아세테이트(20 ml)중에 부었다. 통상적인 방법으로 워킹 업한 후, 잔사를 헥산:에틸 아세테이트 (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 BOC-보호된 중간체를 얻었다. 이 물질을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 빙옥 중에서 냉각시키고, 가스 HCl의 일정 스트림으로 10 분 동안 처리하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 물에 현탁시키고 나서, 10 % NaOH로 pH 11.5의 염기성으로 만들고, 20 분 동안 교반하였다. 용액을 HOAc로 pH 6.5의 염기성으로 만들고, 에틸 아세테이트(3 X 50 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고. 건조($MgSO_4$)시키고 농축하여 융점 144 내지 146 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.43 (s, 9H), 1.81 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 2.42 (m, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 4H), 2.87 (br, s 2H), 4.30 (s, 2H), 4.90 (br s, 1H), 6.45 (d, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.80 (d, 4H), 7.20 (s, 1H).

<실시예 17>

3-(tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-페네틸-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온 (S 이성질체)

실시예 VV에서 제조된 (S)-4-히드록시-6-페네틸-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.12 g, 0.40 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (0.16 g, 0.44 밀리몰), K_2CO_3 (0.22 g, 1.6 밀리몰) 및 DMF 2 ml를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 통상적인 방법으로 워킹 업한 후, 잔사를 $CHCl_3$:에틸 아세테이트(4:1)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 186 내지 187 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 2.25 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 3.51 (q, H_2O 에 의해 부분적으로 모호함, 2H), 4.32 (br s, 2H), 4.90 (br s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.44 (m, 4H).

<실시예 18>

3-(2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 PP에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.07 g, 2 밀리몰), 실시예 PPP에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-{2-tert-부틸-4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-5-메틸-페닐}에스테르 (1.00 g, 2 밀리몰), K_2CO_3 (1.06 g, 8 밀리몰) 및 DMF 5 ml를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 얻어진 용액을 메탄올(20 ml) 및 1 N HCl(2 ml) 중에 용해시켰다. 15 분 후, 반응물을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기층을 분리하고, 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 농축하였다. 에테르로 분쇄하여 융점 106 내지 107 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.44 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.05-2.22 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.47 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 5H).

O-d₆) δ 1.49 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 2.0 (t, 4H), 2.5 (t, 4H), 3.4 (dd, 2H), 3.7 (bs, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.8 (br s, 1H), 6.66 (d, 4H), 6.7 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.98 (d, 4H), 9.17 (s, 2H).

<실시예 19>

(5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폴닐}-2-메틸-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르

실시예 PP에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (209 mg, 0.6 밀리몰), 실시예 NNNN에서 제조된 [5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폴닐술폴닐)-페녹시-아세트산 (250 mg, 0.6 밀리몰), K₂CO₃ (327 mg, 2.4 밀리몰) 및 DMF 2 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 에탄올 중에서 에스테르 교환하도록 수행하였다. 반응물을 상기 서술한 대로 워킹 업하였다. 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(1:1 CH₂Cl₂:에틸 아세테이트 + 2% 메탄올로 용출)하여 용점 162 내지 163 °C의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.8 (s, 3H), 2.0 (m, 4H), 2.6 (m, 6H), 2.95 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.65 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 7.0 (d, 4H), 9.18 (s, 2H).

<실시예 20>

3-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐술폴닐)-4-히드록시-6,6-비스[2-(4-히드록시-페닐)에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 PP에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (118 mg, 0.33 밀리몰), 실시예 HHHH에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐)에스테르 (150 mg, 0.33 밀리몰), K₂CO₃ (184 mg, 1.32 밀리몰) 및 DMF 2 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 농축한 후, 에테르로 분쇄하였다. 생성되는 고상물을 냉각시킨 HCl-포화된 CH₂Cl₂ 중에 넣고 18 시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔사를 에테르로 분쇄하여 용점 140 내지 145 °C의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.5 (s, 9H), 1.9 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 2.5 (m, 6H), 6.68 (d, 4H), 6.75 (s, 1H), 7.0 (d, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 9.25 (s, 2H).

<실시예 21>

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술폴닐)-4-히드록시-6,6-비스-[2-(3-히드록시페닐)에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 XX에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (172 mg, 0.5 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (179 mg, 0.5 밀리몰), K₂CO₃ (270 mg, 2.0 밀리몰) 및 DMF 2 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 상기 설명대로 워킹 업하고, CH₂Cl₂:에틸 아세테이트 1:1 + 2% 메탄올로 용출시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피하여 용점 92 내지 94 °C의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.48 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 2.6 (m, 4H), 3.0 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.6 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.25 (s, 1H), 9.25 (s, 2H).

<실시예 22>

디메틸-술폴산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폴닐}-2-메틸-페닐 에스테르

실시예 XX에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (77 mg, 0.2 밀리몰), 실시예 UUU에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-(디메틸술폴파일옥시-5-메틸-페닐)에스테르(100 mg, 0.2 밀리몰), K₂CO₃ (18 mg, 0.8 밀리몰) 및 DMF 5 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 상기 설명대로 워킹 업하고, CH₂Cl₂:에틸 아세테이트 1:1 + 2% 메탄올로 용출시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.45 (s, 9H), 1.9 (s, 3H), 2.95 (m, 4H), 2.6 (m, 4H), 2.95 (s, 6H), 3.35 (m, 2H), 6.60 (m, 6H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.15 (s, 1H), 9.25 (s, 2H).

<실시예 23>

3-(2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 QQ에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-메톡시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온(10 mg, 0.24 밀리몰), 실시에 PPP에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-{2-tert-부틸-4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-5-메틸-페닐}에스테르 (123 mg, 0.24 몰), K_2CO_3 (133 mg, 0.96 밀리몰) 및 DMF 10 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물에 1.0 N HCl 10 ml을 가하고 10 분 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축하고, CH_2Cl_2 :에틸 아세테이트 1:1 + 2 % 메탄올로 용출시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피하여 용점 76 내지 82 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.5 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 2.6 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 3.7 (m, 8H), 3.95 (t, 2H), 4.8 (br s, 1H), 6.65 (m, 7H), 7.0 (s, 1H), 8.75 (s, 2H).

<실시에 24>

3-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 SS에서 제조된 6-{4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-페닐}-4-히드록시-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.200 g, 0.43 밀리몰), 실시에 JJJ에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-메틸-페닐]에스테르 (0.26 g, 0.56 밀리몰), K_2CO_3 (0.24 g, 1.7 밀리몰) 및 DMF 2.0 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 출발 물질의 소비 후, 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 농축 HCl 10 방울로 처리하였다. 혼합물을 20 분 동안 교반한 후, 다시 물 15 ml로 희석하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 합하여 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 농축하였다. 생성물을 CH_2Cl_2 내지 CH_2Cl_2 중의 4 % 메탄올로 용출시키는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 용점 168 내지 170 °C(분해)의 고상물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.41 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 4H), 3.32 (d, 1H, H_2O 에 의해 부분적으로 모호함), 3.38 (d, 1H, H_2O 에 의해 부분적으로 모호함), 3.98 (t, 2H), 3.72 (br d, 2H), 4.88 (br s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 8.91 (s, 1H).

<실시에 25>

3-(2-tert-부틸-4-(2-히드록시-에톡시)-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시에 SS에서 제조된 6-{4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-페닐}-4-히드록시-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.260 g, 0.555 밀리몰), 실시에 PPP에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-{2-tert-부틸-4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-5-메틸-페닐}에스테르(0.282 g, 0.555 밀리몰), K_2CO_3 (0.346 g, 2.50 밀리몰) 및 DMF 5.0 ml을 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 가하였다. 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하고, 이 때 메탄올(150 ml)을 가하고, 용액을 진한 HCl로 pH 3.0으로 조절하였다. 반응물을 물 500 ml로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조($MgSO_4$)시킨 후, 농축하였다. 잔사를 소량의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 헥산으로 분쇄하였다. 고상물을 여과하고 높은 진공하에서 여과시키고 건조시켜 용점 190 °C (분해)를 넘는 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.45 (s, 9H), 1.68 (s, 3H), 2.22 (br m, 4H), 2.51 (br m, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 2H), 3.34 (d, of ABX q, H_2O 에 의해 부분적으로 모호함, 1H), 3.40 (d of ABX q, H_2O 에 의해 부분적으로 모호함, 1H), 3.67 (br m, 2H), 3.72 (br m, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.08-7.22 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.30 (d, 2H).

<실시에 26>

디메틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-2-옥소-6-페네틸-6-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-5,6-디히드로-2H-피란-3-일설파닐}-2-메틸-페닐 에스테르

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시에 UUU에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-(디메틸설파포일옥시)-5-메틸-페닐)에스테르 (0.176 g, 0.383 밀리몰), 실시에 WW에서 제조된 4-(2-{[4-히드록시-6-옥소-2-페네틸-3,6-디히드로-2H-피란-2-일]-페녹시}에틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.200 g, 0.383 밀리몰), K_2CO_3 (0.221 g, 1.60 밀리몰) 및 DMF 8.0 ml을 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 가하였다. 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 통상적인 워킹 업한 후, 잔사를 97 % $CHCl_3$, 3 % 메탄올로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피하였다. 얻어진 생성물을 40 ml의 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 0 °C로 냉각시키고, 가스 HCl로 30 분 동안 처리하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 소량의 메탄올 중에 용해시키고 나서, 분쇄하고 KH_2PO_4

완충액(pH 7.5)으로 중화하였다. 고상물을 여과하고 물 및 에테르로 세척한 후, 높은 진공하에서 밤새 건조하여 융점 181 °C(분해)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.40 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 2.12 (br m, 2H), 2.64 (br m, 4H), 2.75 (br m, 2H), 2.79 (br m, 4H), 2.89 (s, 6H), 3.34 (d of ABX q, H_2O 에 의해 모호함, 2H), 3.40 (d of ABX q, H_2O 에 의해 모호함, 2H), 4.04 (br t, 2H), 6.87-7.36 (br m, 11H).

<실시예 27>

디메틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰닐}-2-메틸-페닐 에스테르

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시예 UUU에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-(디메틸술폰파모일옥시-5-메틸-페닐)에스테르 (0.128 g, 0.280 밀리몰), 실시예 PP에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.100 g, 0.280 밀리몰), K_2CO_3 (0.154 g, 1.12 밀리몰) 및 DMF 8.0 ml을 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 가하였다. 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 통상적인 워킹 업한 후, 잔사를 97 % CHCl_3 , 3 % 메탄올로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피하여 융점 139 °C의 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.53 (s, 9H), 1.91 (s, 3H), 2.11 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 4.80 (br s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.73 (d, 4H), 6.98 (d, 4H), 7.27 (s, 1H).

<실시예 28>

에틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰닐}-2-메틸-페닐 에스테르

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시예 PP에서 제조된 4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.100 g, 0.280 밀리몰), 실시예 VVV에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-에틸술폰파모일-5-메틸-페닐)에스테르 (0.128 g, 0.280 밀리몰), K_2CO_3 (0.154 g, 1.12 밀리몰) 및 DMF 8.0 ml을 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 통상적인 방식으로 워킹 업하였다. 잔사를 95 % CHCl_3 , 5 % 메탄올로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피하였다. 얻어진 생성물을 소량의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 헥산으로 분쇄하고, 여과하고 높은 진공하에서 밤새 건조하여 융점 130 °C (분해)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (t, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.92 (s, 3H), 2.11 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 4.52 (br t, 1H), 4.78 (br s, 2H), 6.73 (d, 4H), 6.98 (d, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

<실시예 29>

에틸-술폰산 5-tert-부틸-4-{6,6-비스-[2-(4-아미노페닐)-에틸]-4-히드록시-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰닐}2-메틸-페닐 에스테르

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시예 VVV에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-에틸술폰파모일옥시-5-메틸-페닐)에스테르 (0.218 g, 0.470 밀리몰), 실시예 OO에서 제조된 (1,1-디메틸에틸)[(3,6-디히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2,2-디일)비스[2,1-에탄디일-(4,1-페닐렌)]비스카르바메이트 (0.200 g, 0.380 밀리몰), K_2CO_3 (0.260 g, 1.88 밀리몰) 및 DMF 8.0 ml을 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 통상적인 방식으로 워킹 업하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (100% EtOAc)하였다. 플래쉬 크로마토그래피 생성물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 헥산으로 분쇄하고, 여과한 후, CH_2Cl_2 (20 ml)중에 용해시켰다. 이 용액 중에 HCl 가스를 30분 동안 버블링시켰다. 생성된 고상물을 여과하고, 에테르로 세척하고 높은 진공하에서 건조하여 융점 194 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.14 (t, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.88 (s, 3H), 2.09 (br m, 4H), 2.70 (br m, 4H), 3.12 (s, 2H), 3.13 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.27 (d, 4H), 7.33 (d, 4H), 8.40 (t, 1H).

<실시예 30>

4-메틸-피페라진-1-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6,6-비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰닐}-2-메틸-페닐 에스테르

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시예 WWW에서 제조된 4-메틸-피페라진-1-술폰산 5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰닐술폰파닐)-페닐 에스테르(0.150 g, 0.290 밀리몰), 실시예 PP에서 제조된 4-히드록시-6,6-

비스-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.104 g, 0.290 밀리몰), K_2CO_3 (0.166 g, 1.20 밀리몰) 및 DMF 8.0 ml을 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화된 NH_4Cl 용액으로 캔칭한 후, 에틸 아세테이트로 추출하고, 불용성 생성물을 유기층으로부터 여과한 후, 물 및 에테르로 세척하고, 50 °C의 높은 진공하에서 건조하여 융점 150 °C의 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.42 (s, 9H), 1.83 (s, 3H), 1.92 (br m, 4H), 2.42 (s, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 3H), 2.48 (br m, DMSO에 의해 부분적으로 모호함, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.75 (br m, 4H), 3.33 (br m, H_2O 에 의해 모호함, 4H), 6.62 (d, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.92 (d, 4H), 7.04 (s, 1H), 9.10 (br s, 2H).

<실시예 31>

4-메틸-피페라진-1-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰} -2-메틸-페닐 에스테르

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시예 WWW에서 제조된 4-메틸-피페라진-1-술폰산 5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰일술폰)-페닐 에스테르(0.200 g, 0.390 밀리몰), 실시예 KK에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온(0.097 g, 0.390 밀리몰), K_2CO_3 (0.221 g, 1.60 밀리몰) 및 DMF 8.0 ml을 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 표준 방식으로 워킹 업하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피($CHCl_3$:메탄올 9:1)하였다. 얻어진 생성물을 에테르에 용해시키고, 여과하고 높은 진공하에서 건조하여 융점 240 °C(분해)의 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.87 (br m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (br m, 2H), 2.52 (d of ABX q, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.72 (d of ABX q, 1H), 3.32 (br m, H_2O 에 의해 모호함, 4H), 6.61 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H).

<실시예 32>

1-메틸-1H-이미다졸-4-술폰산 5-tert-부틸-4-{4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-2-옥소-5,6-디히드로-2H-피란-3-일술폰} -2-메틸-페닐 에스테르

자기 교반기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크에 실시예 XXX에서 제조된 1-메틸-1H-이미다졸-4-술폰산, 5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰일술폰)-페닐 에스테르(0.200 g, 0.404 밀리몰), 실시예 KK에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-메틸-5,6-디히드로-피란-2-온(0.100 g, 0.404 밀리몰), K_2CO_3 (0.221 g, 1.60 밀리몰) 및 DMF 8.0 ml을 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 표준 방식으로 워킹 업하였다. 잔사를 $CHCl_3$ 중에 용해시키고, 에테르로 희석하고, 여과하고, 50 °C의 높은 진공하에서 건조하여 융점 160 °C(분해)의 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.29 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.89 (br m, 2H), 1.93 (s, 3H), 2.48 (br m, 2H), 2.80 (d of ABX q, 1H), 2.94 (d of ABX q, 1H), 3.66 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.93 (d, 3H), 7.97 (s, 2H), 7.97 (s, 2H), 9.12 (br s, 1H).

<실시예 33>

3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐술폰)-4-히드록시-6-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 SS에서 제조된 6-{4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-페닐}-4-히드록시-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온(3.05 g, 6.5 밀리몰), 실시예 LLLL에서 제조된 2-tert-부틸-5-메틸페닐-p-톨루엔티오술폰네이트(2.61 g, 7.8 밀리몰), K_2CO_3 (3.6 g, 26 밀리몰) 및 DMF 50 ml을 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트:헥산(10:90 내지 25:75)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 70 내지 73 °C의 필수 중간체를 얻었다.

1 M 테트라부틸암모늄 플루오리드 (5.4 ml, 5.4 밀리몰) 및 THF 10 ml를 사용하여 일반적인 방법 8에 서술된 대로 상기 단락에서 제조한 6-{4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-페닐}-3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐술폰)-4-히드록시-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온 (1.75 g, 2.7 밀리몰)의 탈보호를 달성하였다. 메탄올:(50 % 헥산:50 % CH_2Cl_2)(1:99 내지 5:95)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 154 내지 156 °C의 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 34>

3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐술폰)-4-히드록시-6-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 33에서 제조된 3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-6-페네틸-5,6-디히드로-피란-2-온(1.2 g, 2.25 밀리몰)를 CH_2Cl_2 25 ml 중에 용해시키고, NEt_3 (0.72 ml, 5.2 밀리몰) 및 메탄 설폰일 클로라이드(0.4 ml, 5.2 밀리몰)을 연속해서 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 1 N HCl중에서 부었다. 생성물을 CH_2Cl_2 와 H_2O 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 DMF(2 ml)중에 용해시키고, 수산화암모늄 0.5 ml로 처리하고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 및 1 N HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 메탄올:헥산: CH_2Cl_2 (1:50:50)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 85 내지 87 °C의 고상물을 얻었다.

DMF(2 ml) 중의 상기 단락으로부터의 메탄설폰산 2-{4-[5-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-옥소-2-페네틸-3,6-디히드로-2H-피란-일]-페녹시}-에틸 에스테르(0.07 g, 0.115 밀리몰), K_2CO_3 (0.08 g, 0.57 밀리몰) 및 모르폴린(0.15 ml, 1.72 밀리몰)을 합하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 물과 합하고, 1 N HCl로 pH 6.0으로 산성화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축하였다. 메탄올:50 % CH_2Cl_2 :헥산(3:50:50)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 140 내지 150 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 2.17-2.29 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.63 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 3.21 (dd, 2H), 3.74 (m, 4H), 4.00 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.10-7.22 (m, 5H), 7.32 (d, 2H).

<실시에 35>

3-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-페네틸-6-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 WW에서 제조된 4-(2-{[4-히드록시-6-옥소-2-페네틸-3,6-디히드로-2H-피란-2-일]-페녹시}에틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.0 g, 3.8 밀리몰), 실시에 LLLL에서 제조된 2-tert-부틸-5-메틸페닐-p-톨루엔티오설포네이트(1.41 g, 4.22 밀리몰), K_2CO_3 (2.1 g, 15.2 밀리몰) 및 DMF 15 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 용액을 실온에서 3 일 동안 교반하고, 펌핑하여 진공하에서 건조시켰다. 잔사를 수성 아세트산과 합하여 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하여 융점 194 내지 195 °C의 4-(2-{4-[5-(2-tert-부틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-옥소-2-페네틸-3,6-디히드로-2H-피란-2-일]-페녹시}-에틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

상기 단락에서 제조된 중간체(2.15 g, 3.07 밀리몰)를 CH_2Cl_2 (200 ml) 중에 용해시키고, 빙욕 중에서 냉각시키고, 가스 HCl의 일정 스트림으로 10 분 동안 처리하였다. 반응물을 실온으로 2 시간 동안 가온시키고 농축하였다. 잔사를 CHCl_3 및 헥산으로부터 분쇄하여 융점 175 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.43 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 2.16-2.35 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 3.40-3.61 (m, 12H), 4.41 (bs, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.06-7.27 (m, 8H), 7.40 (d, 2H), 9.79 (bs, 1H), 12.18 (bs, 1H).

<실시에 36>

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 TT에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.2 g, 0.64 밀리몰), 실시에 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오설폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르(0.26 g, 0.71 밀리몰), K_2CO_3 (0.35 g, 2.5 밀리몰) 및 DMF 3 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 1 N HCl 및 에틸 아세테이트에 부었다. 유기상을 건조(MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 메탄올: CH_2Cl_2 :헥산(5:80:20 내지 5:95:0)으로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 196 내지 199 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.44 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.08-2.21 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 3.41 (dd, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.91 (br s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 9.14 (s, 1H), 12.15 (bs, 1H).

<실시에 37>

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온

실시에 UU에서 제조된 4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-6-페닐-5,6-디히드로-피란-2-온 (0.155 g, 0.5 밀리몰), 실시에 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오설폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르(0.2 g, 0.55 밀리몰), K_2CO_3 (0.27 g, 1.95 밀리몰) 및 DMF 3 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된

바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축하고, 잔사를 1 N HCl 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기상을 건조(MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 메탄올: CHCl_3 :헥산(5:90:10 내지 10:90:10)로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 132 내지 135 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.45 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.08-2.24 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.41 (dd, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.91 (br s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.46-6.55 (m, 3H), 7.02 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 9.23 (s, 1H), 12.15 (br s, 1H).

<실시예 38>

(S)-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온(+)

실시예 WWW에서 제조된 (S)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온(0.3 g, 1.09 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르(0.43 g, 1.19 밀리몰), K_2CO_3 (0.6 g, 4.34 밀리몰) 및 DMF 5 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고 나서 스트립핑하여 건조하였다. 생성물을 1 N NaOH 및 에테르 사이에 분배하였다. 수층을 1 N HCl를 가하여 pH 4 내지 5로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조(MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 에테르로 분쇄하여 정제함으로써 융점 205 내지 207 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0.92 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.89 (s, 3H), 1.92-2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.35-2.6 (m, 2H), 2.75 (d of ABX q, 1H), 2.97 (d, ABX q, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.94 (br s, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 11.97 (br s, 1H).

<실시예 39>

3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-6-시클로펜틸-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 AAAAA에서 제조된 6-시클로펜틸-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-온(0.26 g, 0.9 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르(0.35 g, 1.0 밀리몰) 및 DMF 10 ml 중의 K_2CO_3 (0.54 g, 3.9 밀리몰)을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 에틸 아세테이트:헥산: CH_2Cl_2 (1:1:1)로 용출시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 융점 172 내지 174 °C의 표제 화합물을 백색 고체로서 81 % 수율로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.47 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 8H), 1.9 (s, 3H), 1.95-2.1 (m, 2H), 2.35 (t, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), partially obscured by DMSO, 2.7 (q, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.95 (bs, 1H), 6.55 (t, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

<실시예 40>

(S) 3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-6-시클로펜틸-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온(+)

실시예 FFFFF에서 제조된 (S)-6-시클로펜틸-4-히드록시-6-[2-(3-히드록시-페닐)-에틸]-5,6-디히드로-피란-2-온(0.44 g, 1.47 밀리몰), 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르(0.59 g, 1.62 밀리몰), 탄산칼륨 (0.81 g, 5.86 밀리몰) 및 DMF (5 ml)를 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고 나서 스트립핑하여 건조하였다. 생성물을 1 N NaOH 및 에테르 사이에 분배하였다. 수층을 1 N HCl를 가하여 pH 4 내지 5로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조(MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 에테르로 분쇄하여 정제함으로써 융점 128 내지 132 °C의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.47 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 8H), 1.9 (s, 3H), 1.95-2.1 (m, 2H), 2.35 (t, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H, DMSO에 의해 부분적으로 모호함), 2.7 (q, 2H), 3.35 (bs, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.95 (bs, 1H), 6.55 (t, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

<실시예 41>

(S)-(6-[2-(4-아미노-페닐)-에틸]-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온

둥근 바닥 플라스크에 실시예 OOOOO에서 제조된 (S)-((4-{2-[5-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온

파닐)-4-히드록시-2-이소프로필-6-옥소-3,6-디히드로-2H-피란-일]-에틸}-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.71 g, 2.93 밀리몰) 및 CH_2Cl_2 (5 ml)을 충전하여 맑은 용액을 생성하였다. 이에 TFA(5.0 ml) 및 물(1.0 ml)의 혼합물을 가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. pH가 13.0이 될 때까지 반응물을 1.0 N NaOH로 킨칭하였다. 수층을 에테르로 추출하고, 수층을 포화된 NH_4HPO_4 를 가하여 pH 6.5로 산성화하여 침전물을 생성하였다. 침전물을 에틸 아세테이트(3x) 중으로 분배하였다. 유기물을 합하고 염수로 세척하고 건조(MgSO_4)시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 5 % 에탄올, 95 % CH_2Cl_2 로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 분획들을 합하여 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 소량의 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 헥산으로 분쇄하였다. 생성되는 고체를 여과하고, 50 °C의 높은 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.93 (dd, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.91 (s, 3H), 1.92-1.97 (m, 2H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 2H), 2.72 (d, of abq, 1H), 2.90 (d of abq, 1H), 4.34 (s, 2H), 6.49 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.26 (s, 1H).

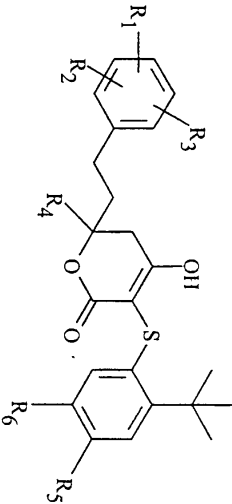
<실시예 42>

(S) 3-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐설파닐)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온

실시예 WWW에서 제조된 (S)-4-히드록시-6-[2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온(3.0 g, 10.86 밀리몰), 실시예 HHHH에서 제조된 톨루엔-4-티오설폰산 S-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐)에스테르 (3.98 g, 11.40 밀리몰), 무수 K_2CO_3 (4.50 g) 및 DMF 54 ml을 사용하여 일반적인 방법 9에서 서술된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화된 NH_4HPO_4 로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 조질의 물질을 에탄올로 용출시키는 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 융점 147 내지 149 °C의 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.89 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 2H, DMSO에 의해 부분적으로 모호함), 2.67 (d of ABX q, 1H), 2.89 (d of ABX q, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 9.13 (br s, 1H).

하기 표 1은 상기 설명된 실시예 1 내지 42 및 실시예 1 내지 42 및 하기 실시예 106에서 교시된 방법으로 제조된 부가적인 실시예 43 내지 105를 언급하고 있다.



[표 1a]

실시예 #	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	용점 또는 분해점 °C	결정 측정 (Rel %)
1	4-OH	-H	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ OH	-Me	203-205	
2	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me	116-118	
3	4-OH	-H	-CH ₃	-OSO ₂ NHEt	-Me	102-104	
4	4-OH	-H	-CH ₃	-OSO ₂ N(Me) ₂	-Me	181-183	
5	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OCH ₂ CH ₂ OH	-Me	90-92	
6	4-OH	-H	-CH ₃	-OSO ₂ NHt-Bu	-Me	108-110	
7	4-OH	-H	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OH	-Me	128-130	
8	4-OH	-H	-c-hexyl	-OSO ₂ NHEt	-Me	88	

[표 1b]

실시예 #	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	융점 또는 분해점 °C	결량 측정 (Rel %)
9	4-OH	-H	-c-hexyl	-CH ₂ OH	-Me	138-139	
10	4-OH	-H	-c-hexyl	-OH	-Me	100-103	
11	4-OH	-H	-CH ₃	-NH ₂	-Me	158-168	
12	4-OH	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH	-NH ₂ SO ₂ N(Me) ₂	-Me		655(100)
13	4-OH	-H	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ -C ₆ H ₄ -4-CN	-Me	153	
14	4-OH	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH	-CH ₂ OH	-Me	192-194	
15	4-NH ₂	-H	-Ph	-CH ₂ OH	-Me	218-221	
16	4-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-NH ₂	-CH ₂ OH	-Me	144-146	
17*	-H	-H	-Ph	-CH ₂ OH	-Me	186-187	
18	4-OH	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH	-OCH ₂ CH ₂ OH	-Me	106-107	
19	4-OH	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH	-OCH ₂ CO ₂ Et	-Me	162-163	
20	4-OH	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH	-NH ₂	-Me	140-145	
21	3-OH	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -3-OH	-CH ₂ OH	-Me	92-94	
22	3-OH	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -3-OH	-OSO ₂ N(Me) ₂	-Me		656(100)
23	4-OH,	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₃ -3-OMe-	-OCH ₂ CH ₂ OH	-Me	76-82	
	3-OCH ₃		4-OH				
24	-H	-H	-C ₆ H ₄ -4-OCCH ₂ CH ₂ OH	-OH	-Me	168-170	
25	-H	-H	-C ₆ H ₄ -4-OCCH ₂ CH ₂ OH	-OCH ₂ CH ₂ OH	-Me	>190	

[표 1c]

실시예 #	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	양성 또는 분해점 °C	결정 출점 (Rel %)
26	-H	-H	-C ₆ H ₄ -4-OCH ₂ CH ₂ -1-	-OSO ₂ N(Me) ₂	-Me	181	
27	4-OH	-H	피페라진 -CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH	-OSO ₂ N(Me) ₂	-Me	139	
28	4-OH	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH	-OSO ₂ NHEt	-Me	130	
29	4-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-NH ₂	-OSO ₂ NHEt	-Me	194	
30	4-OH	-H	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH	-OSO ₂ -1-피페라진-4-	-Me	150	
31	4-OH	-H	-CH ₃	-OSO ₂ -1-피페라진-4-	-Me	240	
32	4-OH	-H	-CH ₃	-OSO ₂ -4-이미다졸-1-	-Me	160	
33	-H	-H	-C ₆ H ₄ -4-OCH ₂ CH ₂ OH	-H	-Me	154-156	
34	-H	-H	-C ₆ H ₄ -4-OCH ₂ CH ₂ -1-	-H	-Me	140-150	
35	-H	-H	모르폴린 -C ₆ H ₄ -4-OCH ₂ CH ₂ -1-	-H	-Me	175	
36	4-OH	-H	피페라진 -Ph	-CH ₂ OH	-Me	196-199	
37	3-OH	-H	-Ph	-CH ₂ OH	-Me	132-135	

[표 1d]

실시예 #	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	용점 또는 분해점 °C	결정 측정 (Rel %)
38*	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me	205-207	
39	3-OH	-H	-c-펜틸	-CH ₂ OH	-Me	172-174	
40*	3-OH	-H	-c-펜틸	-CH ₂ OH	-Me	128-132	
41*	4-NH ₂	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me		482(70) 306(100)
42*	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	-Me	147-149	
43	4-OH	-H	-CH ₃	-OSO ₂ NH ₂	-Me	127	
44	4-OH	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH	-Me	96-98	
45	4-OH	-H	-CH ₃	-NH ₂ SO ₂ N(Me) ₂	-Me	203	
46	-H	-H	-C ₆ H ₄ -4-OCCH ₂ CH ₂ OH	-OSO ₂ -1-피페라진-4- Me	-Me	175	
47	4-OH	-H	-CH ₃	-OSO ₂ -1-피페라진-4- Me	-Me	240	
48	4-OH	3-OMe	-C ₆ H ₄ -4-OCCH ₂ CH ₂ OH	-OSO ₂ NHEt	-Me	140	
49	4-OH	-H	-Cl ₃	-NH ₂ SO ₂ Ph	-Me		582(100)
50	3-NH ₂	-H	-C ₆ H ₄ -4-OCCH ₂ CH ₂ -1- 피페라진	-CH ₂ OH	-Me	>280	
51	4-OH	-H	-CH ₃	-OSO ₂ C ₆ H ₄ -4-Me	-Me	205	

[표 1e]

실시예 #	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	8-점 또는 분해점 °C	결정 율 (%)
52	4-OH	-H	-c-헥실	-OSO ₂ -4-아미다졸-1-	-Me	127-141	
53	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NHCOME	-Me	126-145	
54	3-OH	-H	-c-hexyl	-CH ₂ OH	-Me		524(80)
55	3-OH	-H	-c-hexyl	-OSO ₂ NHMe	-Me		618(100)
56	4-NH ₂	3-Cl	-c-hexyl	-CH ₂ OH	-Me	133-135	
57	4-NH ₂	-H	-c-hexyl	-CH ₂ OH	-Me	214-216	
58	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NHCOPh	-Me	104-120	
59	4-OH	-H	-c-propyl	-CH ₂ OH	-Me	152-154	
60	4-OH	-H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me	108-110	
61	3,4-OCH ₂ O-	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me	90-92	
62	4-OH	-H	-c-pentyl	-CH ₂ OH	-Me	117-119	
63	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OSO ₂ NHMe	-Me	97-99	
64	4-NH ₂	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OSO ₂ NHMe	-Me	185-188	
65	4-OH	-H	-c-hexyl	-OSO ₂ NHMe	-Me	>200	
66	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OSO ₂ NHMe	-Me	>200	
67	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OSO ₂ -1-피페리딘-4-	-Me	235	

[표 1f]

질시예 #	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	융점 또는 분해점 °C	결량 측정 (Rel %)
68	4-OH	-H	-CH ₃	-NHCO-C ₆ H ₄ -4-CN	-Me		571(100)
69	4-OH	-H	4-페닐라진-1-CO ₂ - t-Bu	-CH ₂ OH	-Me	129-135	
70	4-NH ₂	-H	-c-프로펜	-OSO ₂ NHEt	-Me	168-171	
71	4-OH	-H	-CH ₃	-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -4-F	-Me		600(100)
72	4-NH ₂	2-CH ₃	-c-hexyl	-CH ₂ OH	-Me	140-150	
73	4-OH	-H	-c-propyl	-NH ₂	-Me	126-127	
74	4-OH	-H	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ OH	-Me	127-129	
75	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OCH ₂ CONH ₂	-Me	>180	
76	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NHISO ₂ -C ₆ H ₄ -4-Cl	-Me	214-218	
77	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NHSO ₂ -2-티오펜	-Me	207-212	
78	4-OH	-H	-CH ₃	-NHCO-3-페리딘	-Me	231-233	
79	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NHCO-2-페리딘	-Me	143-145	
80	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NHISO ₂ -C ₆ H ₄ -4-CF ₃	-Me	227-229	
81	3-OH	-H	-c-propyl	-OCH ₂ CH ₂ OH	-Me		513(100)
82	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NHSO ₂ N(Me)	-Me	187-189	
83	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NHCS-1-페닐라진	-Me	187-189	
84	3,4-OCH ₂ O-	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OSO ₂ NHEt	-Me	87-89	

[표 1g]

실시예 #	R ₁	R ₂	R ₄	R ₃	R ₆	융점 또는 분해점 °C	결량 측정 (Rel %)
85	3-OH	-H	-c-페닐	-OSO ₂ NHEt	-Me	69-72	
86	4-NH ₂	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OSO ₂ -C ₆ H ₄ -4-CN	-Me		635(100)
87	4-OH	-H	-C ₆ H ₄ -4-F	-CH ₂ OH	-Me		579(100)
88	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OSO ₂ Me	-Me	>180	
89	4-OH	-H	4-피페리딘-1-COCH ₃	-OSO ₂ NHEt	-Me	140-146	
90	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OSO ₂ -1-모르폴린	-Me	>180	
91	4-OH	-H	4-pyran	-OSO ₂ NHEt	-Me	220-223	
92	4-OH	-H	-C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	-CH ₂ OH	-Me		549(40)
93	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-N(Me) ₂	-Me	158-160	
94	4-OH	2-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me	194-196	
95	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OSO ₂ CH ₂ CH ₂ -1- 모르폴린	-Me	>180	
96	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-OCON(Me) ₂	-Me	>180	
97	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Et	156-158	
98	4-OH	-H	-c-butyl	-CH ₂ OH	-Me	99-102	
99	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -3-CN	-Me		635(100)
100	4-OH	3-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me	136-138	
101	4-OH	-H	-c-페닐	-CONH ₂	-Me	142-146	

[표 1h]

실시예 #	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	용점 또는 분해점 °C	결량 측정 (Rel %)
102	4-OH	2-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me	95-106		
103	4-NH ₂	3-F	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me	96-100		483(48)
104	3-OH	2-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	-Me			497(100)
105	4-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ OH	-Me			
106	4-NH ₂	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-Me	139-141		

* 단위 에탄티오머

<실시예 106>

6-[2-(4-아미노-페닐)에틸]-3-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐술폰닐)-4-히드록시-6-이소프로필-5,6-디히드로-피란-2-온

CH₂Cl₂ 중의 실시예 QQQQQ에서 제조된 {4-[2-(4-히드록시-2-이소프로필-6-옥소-3,6-디히드로-2H-피란-2-일)-에틸-페닐]-카르복산 1,1-디메틸에틸 에스테르 (0.26 g, 0.69 밀리몰)의 용액을 5 °C로 냉각시키고, 가스 HCl의 일정 스트림으로 5 분 동안 처리하였다. 용액을 농축시키고, 잔사를 에테르로 분쇄하였다. 조질의 물질을 DMF(5 ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (1.0 g, 7.0 밀리몰) 및 실시예 FFF에서 제조된 톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐)-에스테르 (0.25 g, 0.69 밀리몰)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(30 ml) 및 에틸 아세테이트 (50 ml)을 가하였다. 혼합물을 빙욕 중에서 냉각시키고, AcOH를 가하여 pH 5.5로 산성화하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시키고 농축하였다. 생성물을 CH₂Cl₂:메탄올(90:10)로 용출시키는 크로마토그래피하여 용점 139 내지 141 °C의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.88 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.87 (m, 5H), 2.14(m, 1H), 2.40(m, DMSO에 의해 부분적으로 모호함), 2.66 (ABXq의 d, 1H), 2.88 (ABXq의 d, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 6.43(d, 2H), 6.64(s, 1H), 6.77(d, 2H), 7.20(s, 1H).

본 발명의 화합물을 그들의 HIV-1 프로테아제 시험관내 억제 및 HIV 감염된 임파구에서의 그들의 항바이러스성 효능에 대하여 평가하였다.

<HIV 프로테아제 분석>

<재료>

재조합 HIV-1 프로테아제(>96 % 순도) 및 HIV 프로테아제 III(운데가펩티드 H-His-Lys-ALa-Arg-Val-Leu-Nph-Glu-Ala-Nle-Ser-NH₂, >97% 순도)는 미국 펜실베이니아주 킹 오브 프러시아 소재 바켄 바이오사이언스사(Bachem Bioscience Inc.)에서 구입하였다.

<방법>

투미노 등의 문헌[Archives of Biochemistry and Biophysics 19095, 316, 523]에 따른 방법을 사용하였다. IC₅₀ 값의 결정을 위해서, 최종 농도 6.0 nM의 HIV-1 프로테아제를 분석 완충제(80 mM MES, 160 mM NaCl, 1.0 mM EDTA, 0.1 % 폴리에틸렌 글리콜(Mr 8000) pH 6.2, 37 °C(총 부피, 100 µl)) 중에 억제제, 40 µM 기질 III 및 1.0 % Me₂SO 함유하는 용액에 가하였다. 글리세롤 대신에 폴리에틸렌 글리콜을 분석에 사용한 것은 폴리에틸렌 글리콜이 보다 효과적인 프로테아제 안정화제인 것으로 보고되었기 때문이었다(문헌[Jordan, et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 20028]). 사용된 최종 억제제 농도는 0(어떤 실험에서는 0.1, 0.2), 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 및 100 µM이었다. 용액을 혼합하고, 5 분 동안 인큐베이션하고, 반응물을 2 % 최종 농도인 트리플루오로아세트산을 가하여 켄칭하였다. 기질의 (leu-p-니트로-phe) 결합을 효소에 의해서 분해하고, 역상 HPLC에 의해서 기질 및 생성물을 분리하였다. 220 nm에서 흡광도를 측정하고, 피크 면적을 결정하고, 생성물로의 전환율을 사용하여 대조 백분율을 계산하였다(=[% 전환(+ 억제제)/% 전환(- 억제제)] x 100).

<세포 감염 분석>

XTT 시토파틱(cytopathic) 방법을 사용하여 CEM 세포 유도된 임파구에서 화합물을 시험하였고, 써던 리써치 인스티튜트(Southern Research Institute)에서 수행하였다(문헌[Buchheit, et al., Antiviral Res. 1993, 21, 247; Weislow, et al., J. Nat. Cancer Inst., 1989, 81, 577]). 화합물 농도는 0.32, 1, 3.2, 10, 32 및 100 µM이었다. EC₅₀은 비처리된 대조에 비하여 HIV 시토파틱 효과를 50 % 감소시키는 제제의 농도를 나타낸다. EC₉₅는 비처리된 대조에 비하여 HIV 시토파틱 효과를 95 % 감소시키는 제제의 농도를 나타낸다. 제제의 세포 독성은 비감염된 세포 생존의 50 %를 억제하는 제제의 농도를 나타내는 TC₅₀으로 평가하였다.

표 2는 HIV 프로테아제 분석(IC₅₀) 및 항바이러스 효능(EC₅₀, TC₅₀, EC₉₅) 스크린의 결과를 포함한다.

[표 2a]

실시예: #	HIV-프로테아제의 억제	항바이러스 효능		
		IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (μM)	TC ₅₀ (μM) EC ₉₅ (μM)
Ref A	150	>23	23	--
Ref B	35	>55	55	--
Ref C	70	>28	28	--
1	6.8	3.4	>100	18
2	3.6	0.6	>100	1
3	2.3	1.5	66	12
4	1.6	2.5	71	17
5	2.8	1.5	66	3.2
6	3.8	2.3	56	8.5
7	4.1	0.9	63	3.0
8	4.8	1.4	67	5.3
9	2.5	0.5	75	1.2
10	2.9	3.1	73	8.9
11	13	3.7	>100	9.1
13	2.1	5.0	>100	20
14	1.3	6.3	69	24
15	3.1	3.7	94	9.4
16	1.6	1.2	72	15
17	3.9	1.9	60	7.5
20	2.9	5.0	65	9.6
21	2.1	4.8	66	9.3
22	9.0	2.3	66	8.3
23	3.4	2.0	61	7.9
26	5.1	5.1	>100	9.3
28	1.3	5.5	67	9.4
29	1.8	1.2	66	2.9

[표 2b]

실시예 #	HIV-프로테아제의 억제	항바이러스 효능		
		IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (μM)	TC ₅₀ (μM) EC ₉₅ (μM)
30	5.5	5.0	66	9.3
31	7.1	2.3	>100	8.4
35	6.3	3.5	84	8.0
36	1.6	4.7	>100	20
37	2.5	6.1	>100	--
38	1.0	<0.3	>100	1.0
39	1.9	<0.3	>100	0.6
40		<0.3	>100	<0.3
43	1.8	5.2	69	9.4
46	12	5.4	58	9.8
48	2.4	6.9	>100	26
58	21	2.8	66	24
61	3.1	1.0	78	15
62	3.1	0.6	>100	2.5
67	3.1	0.5	>100	2.0
68	56	16	>100	30
71	3.7	2.4	93	8.6
72	4.4	0.5	66	8.5
77	8.7	1.8	>100	5.2
83	41	43	>100	92
86	1.3	0.4	53	3.7
87	1.7	5.1	89	10
89	12	32	>100	89
93	11	1.9	68	10
97	--	0.8	>100	2.8
98	2.2	0.8	>100	1.9
100	--	0.33	84	0.9

표 2는 본 발명의 화합물이 대조예보다 매우 큰 항바이러스 활성을 나타내는 것을 보였다. 우수한 HIV 프로테아제 억제제(IC₅₀ 35 내지 150 nM이었다)인 대조예는 본 발명의 모든 화합물에 존재하는 극성기 치환을 포함하지 않는다. 극성기 HIV 프로테아제 억제를 증가시킬 뿐 아니라 극성기는 대조 제제보다 EC₅₀ 및 EC₉₅ 와 함께 보다 큰 항바이러스 활성을 증가켰다. 또한, 대조 제제에 비하여 세포독성도 감소하였다(보다 큰 TC₅₀). 이 데이터는 세포 감염 분석에 있어서 디히드로피론 프로테아제 억제제 상에 극성기가 적당하게 존재하면 항바이러스 활성을 개선시킨다는 본 발명을 충분히 뒷받침하였다.

발명의 효과

5,6-디히드로피론 화합물의 3 및(또는) 6 위치에 특성의 극성 치환기를 위치시켜 항바이러스 활성을 개선시킨 화합물을 제조함으로써 AIDS와 같은 관련 질병 및 증상의 치료가 가능해졌다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시메틸-5-메틸-페닐) 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(tert-부틸-디메틸실라닐옥시)-5-메틸-페닐] 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-{2-tert-부틸-4-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에톡시]-5-메틸-페닐} 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸페닐) 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-디메틸술파모일옥시-5-메틸-페닐) 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-에틸술파모일옥시-5-메틸-페닐) 에스테르;

4-메틸-피페라진-1-술폰산, 5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰닐술파닐)-페닐 에스테르;

1-메틸-1H-이미다졸-4-술폰산, 5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰닐술파닐)-페닐 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(2-tert-부틸-4-tert-부틸술파모일옥시-5-메틸-페닐) 에스테르;

톨루엔 4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(2-메톡시메톡시에톡시)-5-메틸-페닐] 에스테르;

[5-(1,1-디메틸에틸)-2-메틸-4-[[4-메틸페닐]술폰닐]티오]페닐-이미도디카르본산 비스(1,1-디메틸에틸) 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-(4-아미노-2-tert-부틸-5-메틸-페닐) 에스테르;

4-메틸-벤젠술폰노티오산[4-[[4-(디메틸아미노)술폰닐]아미노]-2-(1,1-디메틸에틸)-5-메틸페닐] 에스테르;

톨루엔-4-티오술폰산 S-[2-tert-부틸-4-(4-시아노벤젠술폰닐아미노)-5-메틸-페닐] 에스테르;

2-tert-부틸-5-메틸페닐-p-톨루엔티오술폰네이트; 및

[5-tert-부틸-2-메틸-4-(톨루엔-4-술폰닐술파닐)-페녹시]-아세트산

으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.